



JACC

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY

JULHO 2020
NÚMERO 12

EDIÇÃO EM PORTUGUÊS / PORTUGUESE EDITION

ARTIGOS ORIGINAIS

- 1 Pressão arterial diastólica e frequência cardíaca estão independentemente associadas a mortalidade na regurgitação aórtica crônica
Li-Tan Yang, Patricia A. Pellikka, et al.
■ **COMENTÁRIO EDITORIAL** O exame físico ainda tem importância como preditor de eventos no seguimento de pacientes com insuficiência aórtica
Jairo Tavares Nunes
- 15 Angiotomografia coronariana em pacientes com síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST
Jesper J. Linde, Henning Kelbæk, et al.
■ **COMENTÁRIO EDITORIAL** Angiotomografia de coronárias: uma nova ferramenta em pacientes com angina instável
Jorge Ferreira

REVISÕES DE LITERATURA

- 28 Manejo da pericardite aguda e recorrente: revisão do estado da arte do JACC
Juan Guido Chiabrando, Aldo Bonaventura, et al.
■ **COMENTÁRIO EDITORIAL** Manuseio da pericardite aguda e recorrente: uma dor de cabeça recorrente para o clínico?
Fabio Fernandes, Dirceu Melo

- 47 Insuficiência atrial como uma entidade clínica: tópico de revisão semanal do JACC
Felipe Bisbal, Adrian Baranchuk
■ **COMENTÁRIO EDITORIAL** Insuficiência atrial como uma entidade clínica
Diogo Santos Ferreira, Adelino Leite-Moreira
- 61 Uso de maconha em pacientes com doença cardiovascular: tópico de revisão semanal do JACC
Ersilia M. DeFilippis, Navkaranbir S. Bajaj, et al.
■ **COMENTÁRIO EDITORIAL** Maconha e doença cardiovascular: o embate entre os efeitos maléficos da droga ilícita e os potenciais benefícios de seus componentes
Bruno Bizelli
- 75 Envelhecimento biológico *versus* cronológico: seminário focado do JACC
Magda R. Hamczyk, Rosa M. Nevado, et al.
■ **COMENTÁRIO EDITORIAL** Como definir a idade biológica?
Paulo Roberto Chizzola



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

EDITORIA DE MÍDIAS SOCIAIS

Monica Samuel Avila

ARTIGO ORIGINAL

Pressão arterial diastólica e frequência cardíaca estão independentemente associadas a mortalidade na regurgitação aórtica crônica



Li-Tan Yang, MD,^a Patricia A. Pellikka, MD,^a Maurice Enriquez-Sarano, MD,^a Christopher G. Scott, MS,^b Ratnasari Padang, MBBS, PHD,^a Sunil V. Mankad, MD,^a Hartzell V. Schaff, MD,^c Hector I. Michelena, MD^a

RESUMO

CONTEXTO A significância prognóstica da pressão arterial diastólica (PAD) e da frequência cardíaca de repouso (FCR) em pacientes com regurgitação aórtica (RA) hemodinamicamente significativa é desconhecida.

OBJETIVOS Este estudo buscou investigar a associação da PAD e da FCR com mortalidade por todas as causas em pacientes com RA.

MÉTODOS Pacientes consecutivos com RA \geq moderada a severa foram retrospectivamente identificados de 2006 a 2017. Examinou-se a associação da mortalidade por todas as causas com PAD e FCR mensuradas rotineiramente.

RESULTADOS Dos 820 pacientes (idade 59 ± 17 anos; 82% homens) seguidos por $5,5 \pm 3,5$ anos, 104 faleceram sob tratamento médico e 400 foram submetidos a cirurgia da valva aórtica (CVA). Idade, sintomas, fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), índice do diâmetro sistólico final do VE (iDSFVE), PAD e FCR foram preditores univariados de mortalidade por todas as causas (todos com $p \leq 0,002$). Quando ajustadas para dados demográficos, comorbidades e indicadores cirúrgicos (sintomas, FEVE e iDSFVE), PAD basal [hazard ratio (HR) ajustada]: 0,79 (intervalo de confiança de 95%: 0,66 a 0,94) para um aumento de 10 mmHg, $p = 0,009$ e FCR basal [HR ajustada: 1,23 (intervalo de confiança de 95%: 1,03 a 1,45) para um aumento de 10 batimentos por min (bpm), $p = 0,01$] estiveram independentemente associadas à mortalidade por todas as causas. Essas associações persistiram após ajuste para a presença de hipertensão, medicamentos, CVA dependente do tempo e ao se utilizar as médias de PAD e FCR (todas com $p \leq 0,02$). Comparados com a população geral, pacientes com RA apresentaram mortalidade excessiva (risco relativo de morte >1), a que aumentou acentuadamente em proporção inversa (p para não linearidade = 0,002) à PAD a partir de 70 mmHg e com pico em 55 mmHg, e em proporção direta à FCR a partir de 60 bpm.

CONCLUSÕES Em pacientes com RA crônica hemodinamicamente significativa, PAD e FCR mensuradas de forma rotineira demonstram uma associação robusta com mortalidade por todas as causas, independente de dados demográficos, comorbidades, indicadores cirúrgicos baseados em diretrizes, presença de hipertensão e uso de medicamentos. Portanto, PAD e FCR devem ser integradas em uma tomada de decisão clínica abrangente para esses pacientes. (J Am Coll Cardiol 2020;75:29–39) © 2020 pela American College of Cardiology Foundation.



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

A regurgitação aórtica (RA) crônica hemodinamicamente significativa costuma apresentar características marcantes no exame físico, variando de sinais vitais (isto é, pressão de pulso ampla) a achados físicos (1). Essa manifestação no exame físico tem re-

lação direta com a fisiopatologia subjacente da RA, na qual um grande volume total de bombeamento é ejetado na sístole, gerando pulsos periféricos “delimitadores”, e então regurgita para dentro do ventrículo esquerdo na diástole, resultando em uma diminuição da pressão ar-

^aDepartment of Cardiovascular Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, EUA; ^bDivision of Biomedical Statistics and Informatics, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, EUA; e ^cDepartment of Cardiovascular Surgery, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, EUA. Este projeto é financiado pelo Mayo Clinic Department of Cardiovascular Medicine. Todos os autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

Manuscrito recebido em 12 de agosto de 2019; manuscrito revisado recebido em 23 de outubro de 2019, aceito em 28 de outubro de 2019.

**ABREVIATURAS
E ACRÔNIMOS**

AEOR = área efetiva do orifício regurgitante
CVA = cirurgia da valva aórtica
ETT = ecocardiograma transtorácico
FCR = frequência cardíaca de repouso
FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo
ICC = índice de comorbidade de Charlson
IDSFVE = índice do diâmetro sistólico final do VE
PAD = pressão arterial diastólica
RA = regurgitação aórtica crônica hemodinamicamente significativa

terial diastólica (PAD) (1). Essa fisiopatologia resulta em um aumento tanto da pré-carga quanto da pós-carga (2); portanto, pacientes com RA apresentam pressão de pulso ampla e podem desenvolver hipertensão sistólica, a qual deve ser tratada com medicamentos (3,4). As atuais diretrizes sobre doenças valvares (4) e hipertensão (3) hipoteticamente alertam para os perigos do uso de medicamentos que poderiam piorar a sobrecarga de volume ao causar bradicardia; também hipoteticamente alertam para os perigos de uma redução significativa da PAD (3), que poderia prejudicar a perfusão coronária. Porém, essas preocupações são apenas conjecturas, porque a importância clínica da PAD e da frequência cardíaca de repouso (FCR) em pacientes com

RA é desconhecida. É possível, no entanto, que pacientes com RA e PAD baixa possam apresentar um aumento da mortalidade em comparação à população sem doença valvar e PAD baixa (fenômeno J) (5,6). A FCR é mais intrigante, pois pacientes com RA bem compensados e assintomáticos tendem a apresentar bradicardia em repouso (7), embora uma FCR alta tenha sido associada a mortalidade excessiva em populações sem doença valvar (8).

Portanto, nosso principal objetivo foi investigar a significância prognóstica da PAD e da FCR em pacientes com RA e se esses parâmetros rotineiramente mensurados poderiam prever desfechos, independente dos indicadores cirúrgicos recomendados pelas diretrizes, incluindo sintomas, fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e índice do diâmetro sistólico final do VE (IDSFVE).

MÉTODOS

POPULAÇÃO DO ESTUDO E DADOS CLÍNICOS. De janeiro de 2006 a outubro de 2017, foram retrospectivamente identificados todos os pacientes consecutivos com RA crônica moderadamente grave ou grave por ecocardiograma transtorácico (ETT). Critérios de exclusão incluíram pacientes <18 anos de idade, pacientes que se recusaram a participar da pesquisa ou qualquer uma das seguintes condições: regurgitação ou estenose mitral > leve; estenose aórtica > leve; qualquer cirurgia valvar prévia; cardiopatia congênita; cardiomiopatias hipertróficas, restritivas ou constrictivas; cardiopatia carcinoide; dissecação aórtica aguda; RA aguda traumática; e endocardite ativa (Figura On-line 1). Casos de valva aórtica bicúspide, unicúspide e quadricúspide não foram excluídos, assim como os casos de regurgitação da valva tricúspide. Residentes fora dos EUA foram excluídos devido ao seguimento incompleto.

Após as exclusões, a coorte do estudo foi constituída de 820 pacientes (748 pacientes fazem parte da nossa coorte prévia) (9). Todos os pacientes foram submetidos a avaliações cirúrgicas cardiológicas e/ou cardiovasculares abrangentes em um período de até 30 dias após o ETT. Em cada consulta, os médicos registraram, de forma independente, os sintomas subjetivos basais e a intensidade do murmúrio diastólico (I a VI). Estes foram meticulosamente extraídos do prontuário médico eletrônico de cada paciente. As condições comórbidas registradas durante a consulta por RA foram extraídas eletronicamente pelos códigos CID-9 e CID-10, incluindo hipertensão sistêmica. O índice de comorbidade de Charlson (ICC) foi calculado para cada paciente.

Em nosso laboratório de ecocardiografia, as medições da pressão arterial e da FCR foram rotineiramente obtidas e registradas em uma sala silenciosa após o paciente ter repousado por alguns minutos, logo antes da realização do ETT, por esfigmomanômetro manual em aproximadamente 75% dos pacientes e por manguito automático nos outros pacientes. A FCR foi registrada diretamente pela máquina de ecografia em todos os pacientes como parte da determinação do índice cardíaco e do débito cardíaco. Este estudo foi aprovado pelo conselho de revisão institucional.

ECOCARDIOGRAFIA. Em pacientes com vários ETTs, o primeiro exame com RA de grau moderado a grave foi utilizado como o momento basal para a análise. O ETT foi realizado por sonografistas treinados e revisado por cardiologistas com treinamento em ecocardiografia nível III, utilizando sistemas ecográficos disponíveis comercialmente. A quantificação das câmaras foi realizada de acordo com as diretrizes (10). Foi utilizada uma abordagem abrangente para o diagnóstico da gravidade da RA, incluindo uma combinação de medições quantitativas [área de superfície de isovelocidade proximal ou área efetiva do orifício regurgitante (AEOR) quantitativa derivada do Doppler pulsado e volume regurgitante], medições semiquantitativas [largura da vena contracta (LVC), integral tempo-velocidade do fluxo reverso na aorta descendente] e observações qualitativas (11). A gravidade da RA foi classificada como moderadamente grave (AEOR 0,20 a 0,29 cm², VolR 45 a 59 mL/batimento) e grave [LVC >0,6 cm, tempo de meia-pressão (*pressure half-time*, PHT) <200 ms, AEOR ≥0,3 cm², VolR ≥60 mL/batimento], utilizando uma abordagem integrada e abrangente, incluindo os parâmetros mencionados acima e a reversão do fluxo diastólico nas aortas descendente e abdominal (11).

DESFECHOS. Nosso desfecho primário foi a mortalidade por todas as causas. Devido ao conhecido benefício para a sobrevida associado à cirurgia da valva aórtica (CVA) (4) e com o intuito de estudar o curso natural da

TABELA 1 Parâmetros clínicos e ecocardiográficos basais

	Total	PAD			FCR	
	(n = 820)	<55 mmHg (n = 204)	55-70 mmHg (n = 339)	≥70 mmHg (n = 277)	<60 bpm (n = 319)	≥60 bpm (n = 501)
Idade, anos	59 ± 17	60 ± 19	60 ± 17	57 ± 16*	61 ± 16	58 ± 18 [†]
Mulheres	148 (18)	40 (20)	63 (19)	45 (16)	47 (15)	101 (20)*
PAS, mmHg	130 ± 20	123 ± 19	129 ± 20	136 ± 19 [‡]	130 ± 21	130 ± 20
PAD, mmHg	64 ± 13	47 ± 5	62 ± 3	77 ± 7 [‡]	64 ± 12	63 ± 13
Frequência cardíaca de repouso, bpm	64 ± 12	65 ± 13	63 ± 11	64 ± 11	53 ± 5	71 ± 10 [‡]
Índice de massa corporal, m ² /kg	27,6 ± 5,3	27 ± 5	28 ± 5	28 ± 6	27 ± 4	28 ± 6*
Área de superfície corporal, m ²	2,01 ± 0,24	1,95 ± 0,23	2,01 ± 0,24	2,05 ± 0,24 [‡]	2,01 ± 0,23	2,01 ± 0,24
Sintomas basais	372 (46)	107 (530)	168 (50)	97 (36) [‡]	112 (36)	260 (53) [‡]
Classe funcional da NYHA						
Classe I+II	687 (84)	171 (84)	282 (83)	234 (84)	290 (91)	397 (79) [‡]
Classe III+IV	101 (12)	28 (14)	46 (14)	27 (10)	20 (6)	81 (16)
Indeterminada	32 (4)	5 (2)	11 (3)	16 (6)	9 (3)	23 (5)
Cirurgia da valva aórtica	400 (49)	121 (59)	169 (50)	110 (40) [‡]	133 (42)	267 (53) [‡]
Histórico médico						
Hipertensão (n = 820)	420 (51)	112 (55)	178 (53)	130 (47)	167 (52)	253 (50)
Diabetes melito (n = 752)	32 (4)	6 (3)	13 (4)	13 (5)	10 (3)	22 (5)
Hiperlipidemia (n = 752)	288 (38)	70 (38)	125 (41)	93 (36)	130 (44)	158 (35)*
Doença arterial coronariana [§] (n = 820)	74 (9)	17 (8)	25 (7)	32 (12)	35 (11)	39 (8)
Fibrilação atrial no momento da ecografia (n = 820)	39 (5)	7 (3)	17 (5)	15 (5)	11 (3)	28 (6)
Ex-fumante/fumante atual (n = 803)	344 (43)	98 (49)	138 (41)	108 (40)	135 (43)	209 (43)
Doença renal crônica > estágio 3b (n = 736)	50 (7)	14 (8)	25 (8)	11 (4)	13 (4)	37 (8)*
Índice de comorbidade de Charlson (n = 801)	1,66 ± 2,21	1,57 ± 2,15	1,53 ± 2,04	1,88 ± 2,42	1,79 ± 2,3	1,57 ± 2,09
Hemoglobina (n = 759)	13,6 ± 1,6	13,4 ± 1,5	13,4 ± 1,7	14,0 ± 1,3 [‡]	13,8 ± 1,3	13,5 ± 1,7*
Medicamentos						
Betabloqueadores (n = 685)	365 (53)	108 (62)	150 (52)	107 (48)*	126 (48)	239 (57)*
Diuréticos (n = 685)	385 (56)	122 (70)	162 (57)	101 (45) [‡]	125 (48)	260 (61) [‡]
Bloqueadores dos canais de cálcio (n = 685)	197 (29)	59 (34)	94 (33)	44 (20) [‡]	72 (27)	125 (30)
Inibidor de ECA ou BRA (n = 685)	311 (45)	93 (53)	127 (44)	91 (40)*	116 (44)	195 (46)
Parâmetros ecográficos						
Valva aórtica bicúspide	296 (36)	65 (32)	110 (32)	121 (44)*	119 (37)	177 (35)
FEVE, %	59 ± 9	58 ± 10	59 ± 8	59 ± 9	60 ± 7	58 ± 10 [‡]
DSFVE, mm	40 ± 7	42 ± 8	40 ± 7	39 ± 6 [‡]	40 ± 6	40 ± 7
iDSFVE, mm/m ²	20,2 ± 3,7	21,6 ± 4,0	19,9 ± 3,5	19,5 ± 3,5 [‡]	19,9 ± 3,3	20,3 ± 4,0
DDFVE, mm	60 ± 7	62 ± 8	60 ± 7	59 ± 6 [‡]	61 ± 7	60 ± 7
Disfunção diastólica (n = 774)	27,1	28,9	30,6	21,6*	26,3	27,7
Índice do volume atrial esquerdo, mL/m ² (n = 771)	39 ± 14	41 ± 16	40 ± 14	38 ± 13	42 ± 14	38 ± 14 [‡]
PSVD, mmHg (n = 611)	32 ± 10	34 ± 13	31 ± 11	30 ± 7*	31 ± 9	32 ± 11*
Anel, mm	25,8 ± 3,6	25,6 ± 3,5	25,7 ± 3,8	25,9 ± 3,5	26,0 ± 3,6	25,6 ± 3,6
Seio de Valsava, mm (n = 782)	40,2 ± 5,9	39,3 ± 6,6	40,3 ± 5,6	40,7 ± 5,5	40,8 ± 5,3	39,8 ± 6,2*
Porção média da aorta ascendente, mm (n = 750)	40,8 ± 7,4	38,6 ± 7,8	41,1 ± 7,6	42,0 ± 6,6 [‡]	41,3 ± 6,8	40,4 ± 7,9
Quantificação da regurgitação aórtica						
Volume regurgitante, mL (n = 687)	70,6 ± 25,7	74,6 ± 24,5	69,4 ± 24,8	69,5 ± 27,4	74,5 ± 28,9	67,8 ± 22,8 [‡]
AEOR, mm ² (n = 649)	29,5 ± 11,6	35 ± 13	28 ± 10	28 ± 11 [‡]	27 ± 10	32 ± 12 [‡]
Vena contracta, mm (n = 685)	5,9 ± 1,5	6,2 ± 1,6	5,9 ± 1,5	5,9 ± 1,5	5,9 ± 1,4	6,0 ± 1,6
Integral tempo-velocidade do fluxo reverso na aorta descendente, cm/s (n = 695)	14,8 ± 5,1	16,6 ± 6,1	14,5 ± 4,8	13,9 ± 4,3 [‡]	15,3 ± 5,7	14,5 ± 4,5*
Gravidade da RA de acordo com o ETT (grave)	505 (62)	146 (72)	206 (61)	153 (55) [‡]	202 (63)	303 (60)

Os valores são descritos por média ± DP ou n (%).

AEOR = área efetiva do orifício regurgitante; BRA = bloqueadores dos receptores de angiotensina II; DDFVE = dimensão diastólica final ventricular esquerda; DSFVE = dimensão sistólica final ventricular esquerda; ECA = enzima conversora da angiotensina; ETT = ecocardiograma transtorácico; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; iDSFVE = índice do diâmetro sistólico final do VE; NYHA = *New York Heart Association*; PAD = pressão arterial diastólica; PAS = pressão arterial sistólica; PSVD = pressão sistólica do ventrículo direito; RA = regurgitação aórtica hemodinamicamente significativa; VE = ventrículo esquerdo.

* 0,01 ≤ p < 0,05,

[†] 0,001 ≤ p < 0,01 e

[‡] p < 0,001 entre subgrupos de PAD e FCR.

[§] Doença arterial coronariana incluiu cardiopatia isquêmica conhecida, intervenção coronária prévia (intervenção coronária percutânea e cirurgia de revascularização miocárdica com enxerto) e infarto do miocárdio prévio.

^{||} Disfunção diastólica foi definida como pseudonormalização ou padrão restritivo de enchimento do VE.

RA antes da intervenção cirúrgica, avaliamos a mortalidade por todas as causas sob tratamento médico. Portanto, o seguimento iniciou no ETT basal e terminou com a CVA, o óbito ou o último seguimento. Também avaliamos a mortalidade por todas as causas durante todo o seguimento (a observação terminou em caso de óbito ou no último seguimento) para verificar nossos resultados. Os desfechos secundários foram CVA e um desfecho composto incluindo CVA mais mortalidade por todas as causas. O *status* de mortalidade e as datas de óbito e do último seguimento foram obtidos utilizando prontuários médicos eletrônicos. Quanto aos indivíduos que não sabíamos se haviam falecido, o vínculo com mortalidade foi realizado utilizando o Accurint (LexisNexis Risk Solutions, LexisNexis, Nova Iorque, Nova Iorque, EUA), um recurso proprietário que reúne várias fontes nacionais, em 30 de junho de 2018. Indivíduos que constavam no registro do Accurint como não falecidos foram censurados em 31 de dezembro de 2017.

ANÁLISE ESTATÍSTICA. As variáveis contínuas, expressas como média \pm DP ou mediana [intervalo interquartil (IIQ)], de acordo com a distribuição dos dados, foram comparadas utilizando o teste t de Student ou o teste da soma de postos de Wilcoxon, sempre que apropriado. Os dados categóricos, apresentados como percentuais, foram comparados utilizando o teste qui-quadrado. Modelos de regressão linear e logística generalizados, tanto binários quanto ordinais, foram utilizados para comparar as variáveis contínuas e categóricas, respectivamente, entre os grupos quando foi necessário o ajuste para covariáveis. A sobrevida foi ilustrada utilizando curvas de Kaplan-Meier e comparada utilizando a estatística de *log-rank*. O desfecho primário de mortalidade sob manejo médico foi analisado utilizando o modelo de risco proporcional de Cox. A hipótese de riscos proporcionais foi avaliada tanto de maneira visual plotando o valor residual vs. o tempo como de maneira formal testando a correlação entre valor residual e tempo. Não foram observadas violações da hipótese de riscos proporcionais.

A análise principal foi realizada utilizando diferentes graus de ajuste multivariado: primeiro para idade, sexo, ICC; segundo, com ajuste adicional para indicadores cirúrgicos baseados em diretrizes (sintomas, FEVE, iDSFVE); e terceiro, com ajuste adicional para gravidade da RA (moderadamente grave ou grave). Em modelos combinados, indicadores cirúrgicos baseados em diretrizes, medicamentos e fatores de risco cardiovascular foram ajustados separadamente devido aos casos limitados de mortalidade, a fim de evitar sobreajuste. As diferenças nos efeitos da FCR e PAD de acordo com cirurgia de SVA ou indicadores cirúrgicos foram testadas incluindo um termo de interação na regressão

de riscos proporcionais. As estatísticas C de sobrevida foram computadas para esses vários modelos e os valores de p para as comparações entre as estatísticas C de sobrevida foram baseados nos erros padrão obtidos por *bootstrap* a partir de 1.000 amostras *bootstrap*. Também computamos a melhoria da discriminação integrada (*integrated discrimination improvement*, IDI) para comparar de forma mais aprofundada a discriminação de risco entre os modelos. Os limites de confiança e os valores de p também foram baseados nas amostras *bootstrap*. As associações da mortalidade com PAD/FCR foram representadas utilizando *splines* cúbicos restritos nos quais o número de nós foi escolhido com base no teste qui-quadrado de bondade de ajuste. A *hazard ratio* (HR) foi representada utilizando FCR de 60 bpm e PAD de 70 mmHg como referência. A mortalidade esperada foi obtida com base na mortalidade dos indivíduos na população geral de idade e sexo semelhantes, e as curvas de mortalidade excessiva para PAD e FCR foram representadas utilizando *splines* penalizados de suavização. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando um *software* disponível comercialmente (JMP 11 e SAS 9.4, SAS Institute, Cary, Carolina do Norte, EUA). Foi considerado estatisticamente significativo um valor de p bilateral $<0,05$.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS BASAIS. As características basais estão apresentadas na Tabela 1, tanto no geral como por PAD e FCR. É importante ressaltar que, quando comparados com pacientes com RA e PAD ≥ 70 mmHg e FCR < 60 bpm, aqueles com menor PAD (< 70 mmHg) e maior FCR (≥ 60 bpm) tiveram mais sintomas basais, foram mais submetidos a CVA, além de apresentarem níveis mais baixos de hemoglobina, maior uso de medicamentos no início do estudo e maior pressão sistólica ventricular direita. Além disso, pacientes com as menores PAD (< 55 mmHg) apresentavam VE maior, RA mais grave (vs. de moderada a grave) e maior AEOR, além de terem sido mais submetidos a CVA. Embora pacientes com FCR ≥ 60 bpm apresentassem menor volume regurgitante, eles tinham maior AEOR e foram mais submetidos a CVA. Comparados àqueles sem hipertensão (Tabela On-line 1), os pacientes hipertensos eram mais velhos, apresentavam maior PAS, pior função diastólica, átrios esquerdos maiores, maior pressão sistólica ventricular esquerda, mais casos de doença renal crônica e mais sintomas. Entretanto, a gravidade da RA e os parâmetros do VE não foram diferentes daqueles apresentados pelos pacientes sem hipertensão. O uso de medicamentos foi motivado pela presença de hipertensão, mas vale mencionar que a PAD foi idêntica entre aqueles com e sem hipertensão (Tabela On-line 1). Os

TABELA 2 Associação da PAD e da FCR com mortalidade por todas as causas, cirurgia da valva aórtica e desfecho combinado				
Modelos para mortalidade por todas as causas				
	PAD basal		FCR basal	
	HR (IC 95%)	Valor de p	HR (IC 95%)	Valor de p
Mortalidade por todas as causas; seguimento sob tratamento médico; n = 820, 104 óbitos				
Modelos separados para PAD basal e FCR basal (por aumento de 10 unidades)				
Análise multivariada de Cox	0,71 (0,60-0,84)	<0,001	1,29 (1,09-1,50)	0,0015
Modelo 1. + idade, sexo, ICC	0,77 (0,65-0,91)	0,0022	1,32 (1,12-1,55)	0,0013
Modelo 2. Modelo 1 + sintomas, FEVE, iDSFVE	0,78 (0,65-0,93)	0,0063	1,24 (1,05-1,47)	0,011
Modelo 3. Modelo 2 + gravidade da RA	0,78 (0,65-0,93)	0,0068	1,23 (1,03-1,46)	0,017
Modelo combinado ajustado para idade, sexo, ICC, sintomas, FEVE e iDSFVE				
PAD basal, por aumento de 10 mmHg	0,79 (0,66-0,94)	0,009		
FCR basal, por aumento de 10 bpm	1,23 (1,03-1,45)	0,018		
Modelo combinado ajustado para idade, sexo, ICC, bloqueadores do canal de cálcio, betabloqueadores, diuréticos, inibidores de ECA/BRA				
PAD basal, por aumento de 10 mmHg	0,76 (0,63-0,92)	0,003		
FCR basal, por aumento de 10 bpm	1,34 (1,11-1,58)	0,001		
Modelo combinado ajustado para idade, sexo, HT, estágio da DRC ≥ 3b, acidente vascular cerebral isquêmico, doença arterial coronariana*				
PAD basal, por aumento de 10 mmHg	0,72 (0,59-0,86)	0,0005		
FCR basal, por aumento de 10 bpm	1,32 (1,10-1,58)	0,003		
Mortalidade por todas as causas; todo o seguimento (incluindo tratamento médico, CVA e pós-CVA); n = 820, 153 óbitos				
Modelo ajustado para idade, sexo, ICC, sintomas, FEVE e iDSFVE				
PAD basal, por aumento de 10 mmHg	0,84 (0,73-0,96)	0,01		
FCR basal, por aumento de 10 bpm	1,28 (1,11-1,47)	0,0005		
Cirurgia da valva aórtica dependente do tempo	0,84 (0,73-0,96)	0,01		
Modelo combinado ajustado para idade, sexo, ICC, sintomas, FEVA, iDSFVE, bloqueadores do canal de cálcio, betabloqueadores, diuréticos, inibidores de ECA/BRA				
PAD basal, por aumento de 10 mmHg	0,83 (0,72-0,96)	0,009		
FCR basal, por aumento de 10 bpm	1,29 (1,12-1,48)	0,0004		
Cirurgia da valva aórtica dependente do tempo	0,40 (0,26-0,62)	<0,0001		
Mortalidade por todas as causas; todo o seguimento (incluindo tratamento médico, CVA e pós-CVA); n = 820, 153 óbitos				
Modelo ajustado para idade, sexo, sintomas, índice de Charlson, FEVE e iDSFVE				
PAD média, por aumento de 10 mmHg	0,81 (0,68-0,97)	0,02		
FCR média, por aumento de 10 bpm	1,29 (1,10-1,50)	0,001		
Cirurgia da valva aórtica dependente do tempo	0,41 (0,28-0,61)	<0,0001		
Preditores de cirurgia da valva aórtica; n = 820, 400 foram submetidos a CVA				
Modelo ajustado para idade, sexo, sintomas, índice de Charlson, FEVE e iDSFVE				
PAD basal, por aumento de 10 mmHg	0,87 (0,80-0,95)	0,002		
FCR basal, por aumento de 10 bpm	1,10 (1,02-1,19)	0,014		
Desfecho composto com mortalidade por todas as causas e cirurgia da valva aórtica; n = 820, 153 óbitos				
Modelo ajustado para idade, sexo, sintomas, índice de Charlson, FEVE e iDSFVE				
PAD basal, por aumento de 10 mmHg	0,86 (0,79-0,92)	0,0001		
FCR basal, por aumento de 10 bpm	1,13 (1,05-1,21)	0,0008		
DRC = doença renal crônica; FCR = frequência cardíaca de repouso; IC = intervalo de confiança; ICC = índice de comorbidade de Charlson; PAD = pressão arterial diastólica; HR = <i>hazard ratio</i> ; outras abreviações conforme a Tabela 1.				
* Consultar Tabela 1 para saber a definição.				

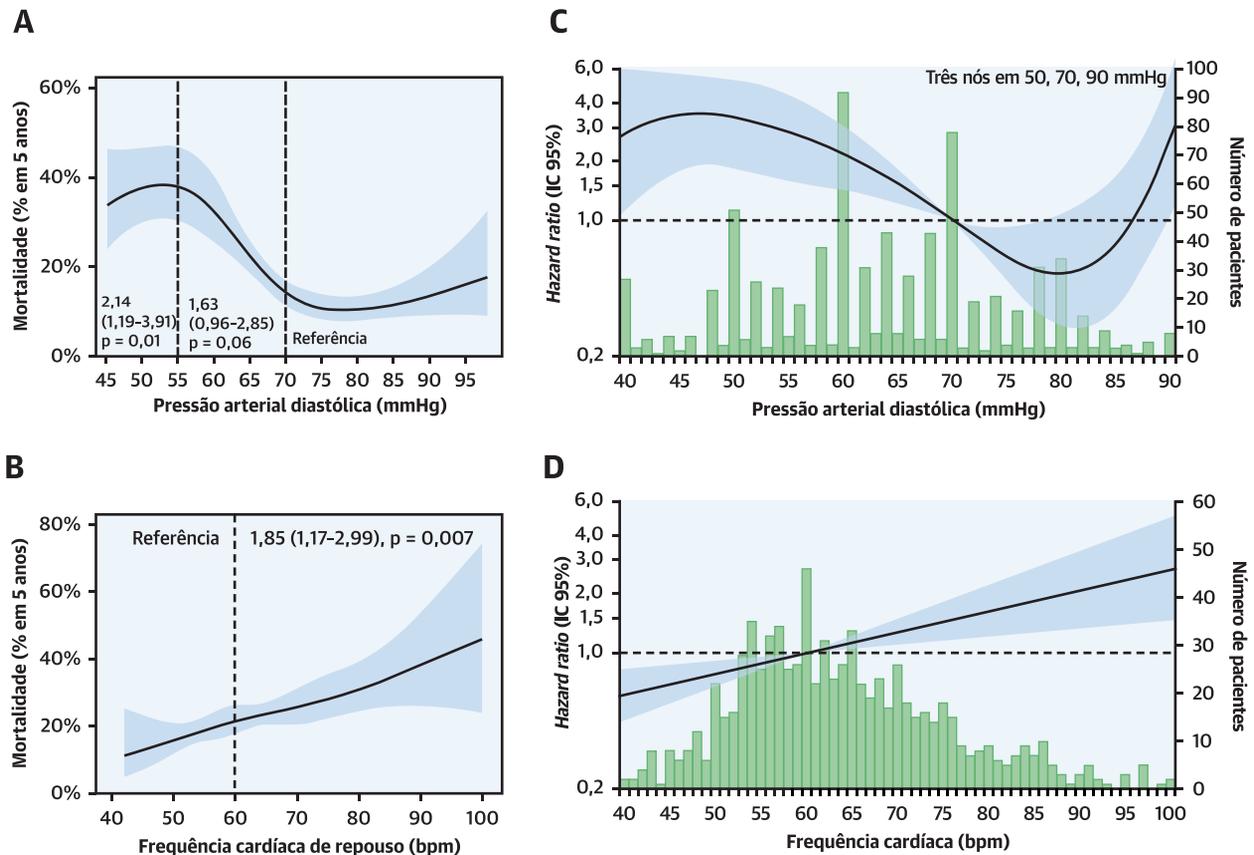
mecanismos de RA (12) incluíram mecanismos únicos em 411 pacientes (50%; dilatação do anel/da junção sinotubular em 212, prolapso da cúspide em 103, restrição/retração da cúspide em 86 e fenestração ou perfuração da cúspide em 10), mecanismos mistos (isto é, uma combinação dos mecanismos acima mencionados) em 355 (43%) e indeterminado em 54 (7%) pacientes.

PREDITORES DE MORTALIDADE POR TODAS AS CAUSAS EM PACIENTES SOB TRATAMENTO MÉDICO.

O acompanhamento médio foi de 5,5 ± 3,5 anos, durante o qual 400 pacientes (49% de toda a coorte) foram submetidos a CVA e 153 faleceram [104 óbitos de pacientes sob tratamento médico (desfecho do nosso estudo) e 49 óbitos após CVA]. A sobrevida sob tratamento médico

foi de 94 ± 1% em 1 ano, 79 ± 2% em 5 anos e 63 ± 4% em 10 anos.

Os indicadores cirúrgicos baseados em diretrizes (sintomas, FEVE e iDSFVE) foram preditores univariados de mortalidade (p ≤ 0,0002). Após ajuste para idade, sexo, comorbidades e indicadores cirúrgicos baseados em diretrizes, modelos separados de análise multivariada revelaram que menor PAD e maior FCR estiveram independentemente associadas à mortalidade por todas as causas (modelos 1 e 2, Tabela 2). Após ajuste adicional para gravidade da RA (moderada a grave vs. grave), foram observadas RRs semelhantes (modelo 3, Tabela 2). Um modelo multivariado combinado ajustado para características basais e indicadores cirúrgicos

FIGURA 1 Riscos de óbito segundo a PAD e a FAR em curvas de Kaplan-Meier ajustadas

Modelos de *spline* demonstram que a mortalidade em 5 anos começa a aumentar em pacientes com (A) PAD <70 mmHg e (B) FCR \geq 60 bpm. Pacientes com PAD \leq 55 mmHg e FCR \geq 60 bpm apresentaram um risco 2,1 (IC 95%: 1,19 a 3,91; $p = 0,01$) e 1,8 (IC 95%: 1,17 a 2,99; $p = 0,007$) vezes maior de morte, respectivamente, em modelos ajustados para idade, sexo, escore de Charlson, sintomas, FEVE e iDSFVE. O risco relativo de mortalidade ultrapassa 1,0 quando (C) PAD <70 mmHg e (D) FCR \geq 60 bpm; as barras verdes apresentam a distribuição dos pacientes nos diferentes valores de PAD e FCR. Teste de não linearidade com $p = 0,002$ e $p = 0,89$ para PAD e FCR, respectivamente. Note que o início do segmento alto da curva de J para PAD é interrompido (lado direito das curvas A e C) porque havia poucos pacientes com RA com PAD mais elevada, embora o risco de mortalidade comece a aumentar a partir da PAD >85 mmHg. A *hazard ratio* e o intervalo de confiança de 95% estão expressos pela linha sólida e pela área azul sombreada, respectivamente. bpm = batimentos por minuto; FCR = frequência cardíaca de repouso; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; iDSFVE = índice do diâmetro sistólico final do VE; PAD = pressão arterial diastólica; RA = regurgitação aórtica.

derivados de diretrizes demonstrou o poder preditivo independente da PAD e da FCR (Tabela 2). O ajuste para medicamentos não afetou a associação da mortalidade com PAD e FCR (Tabela 2); nenhum dos medicamentos, exceto os diuréticos, apresentou associação univariada ou multivariada com mortalidade. Quando substituímos ICC por hipertensão, doença renal crônica \geq 3b, acidente vascular cerebral e doença arterial coronariana, os resultados foram semelhantes, confirmando o valor prognóstico independente da PAD e da FCR (Tabela 2).

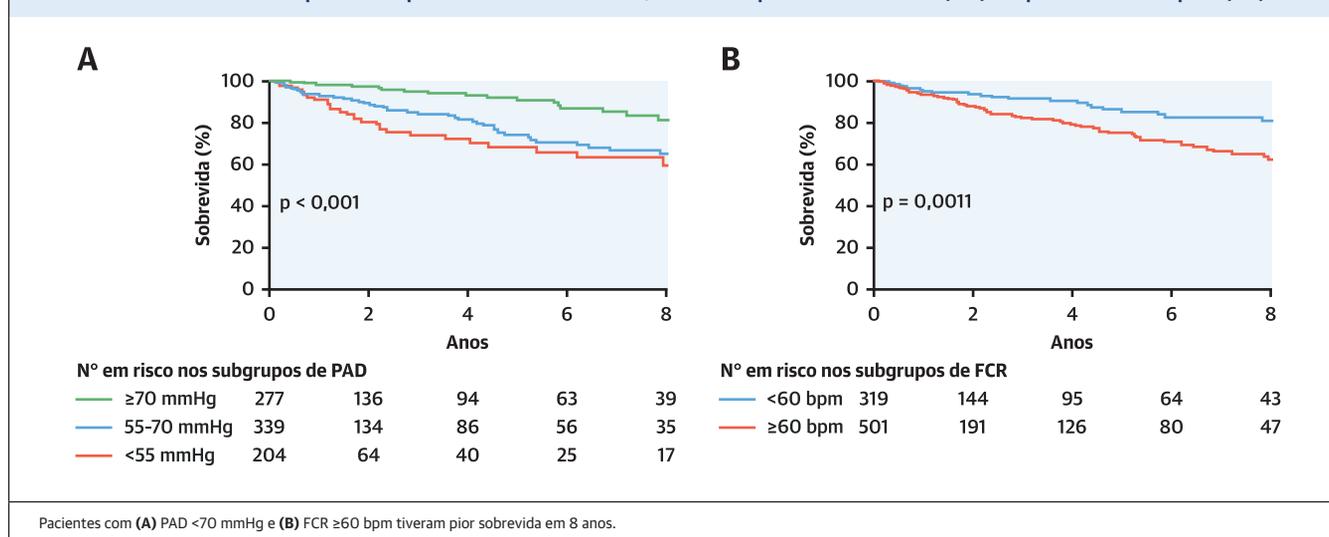
A pressão arterial sistólica e a intensidade do murmúrio diastólico da RA não foram preditoras univariadas de mortalidade ($p \geq 0,1$), mas a intensidade do murmúrio esteve associada a um aumento da AEO e do volume regurgitante (ambos com $p < 0,001$). Embora menos proeminente que no caso da PAD, houve uma as-

sociação entre pressão de pulso e mortalidade [HR por aumento de 10 mmHg, 1,1; intervalo de confiança (IC) de 95%: 1,01 a 1,24; $p = 0,02$] em um modelo ajustado para idade, sexo, ICC, sintomas, FEVE, iDSFVE e FCR.

VALORES DE CORTE PARA PAD/FCR PARA PREDIÇÃO DA MORTALIDADE POR TODAS AS CAUSAS SOB TRATAMENTO MÉDICO.

Utilizando um ajuste de *spline*, a associação entre mortalidade em 5 anos e PAD imitou a cauda de uma curva em J (p para não linearidade = 0,002): o risco começou a subir com PAD <70 mmHg e atingiu o pico em 55 mmHg (Figuras 1A e 1C). O risco de morte começou a aumentar novamente em PAD >80 a 85 mmHg, mas com muito poucos pacientes com RA nessa categoria (Figura 1C), a parte geralmente mais alta (segmento à direita) da curva em J aparece “interrompida”. Para a FCR, o risco de mortalidade em 5 anos

FIGURA 2 Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier de pacientes sob tratamento médico, de acordo com pressão arterial diastólica (PAD) e frequência cardíaca de repouso (FCR).



começou a aumentar quando a FCR ≥60 bpm e continuou a aumentar de forma linear (p para não linearidade = 0,89) (Figuras 1B e 1D). As curvas de Kaplan-Meier mostraram diferenças na sobrevida de acordo com os subgrupos de PAD e FCR (Figura 2; Ilustração Central, painel A).

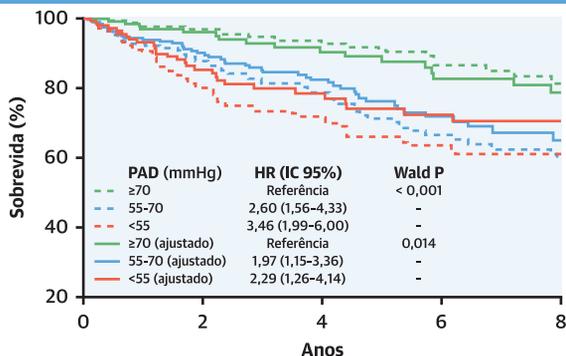
Em comparação com o esperado para a população geral pareada por idade e sexo, pacientes com RA apresentaram maior risco geral contínuo de morte sob tratamento médico, o qual aumentou abruptamente em proporção direta com a FCR e em proporção inversa com a PAD (Ilustração Central, painel B).

VALOR DISCRIMINANTE DA PAD E DA FCR PARA O RISCO DE MORTALIDADE. A inclusão de indicadores cirúrgicos baseados em diretrizes acima das características basais demonstrou um aumento da estatística C de 0,74 para 0,79 (alteração na estatística C = 0,05, $p = 0,005$) (Tabela 3, modelo 3). A inclusão adicional da PAD e da FCR aumentou modestamente a estatística C de 0,79 para 0,81 (alteração na estatística C = 0,02, $p = 0,03$) (Tabela 3, modelo 4). Vale a pena mencionar que a inclusão da PAD e da FCR acima das características basais apenas gerou um valor discriminante de risco semelhante ao dos indicadores cirúrgicos ao aumentar a estatística C de 0,74 para 0,78 (Tabela 3, modelo 2). A melhoria na discriminação do risco também foi corroborada pelos cálculos da IDI para cada modelo (Tabela 3).

CONSISTÊNCIA DA PAD E DA FCR COMO PREDITORAS DE SOBREVIDA. As associações independentes acima mencionadas foram baseadas na medicação única da PAD e da FCR basais, e sua associação com a mortalidade foi investigada sob tratamento médico (isto é, censura na CVA). Para avaliar a consistência/confiabili-

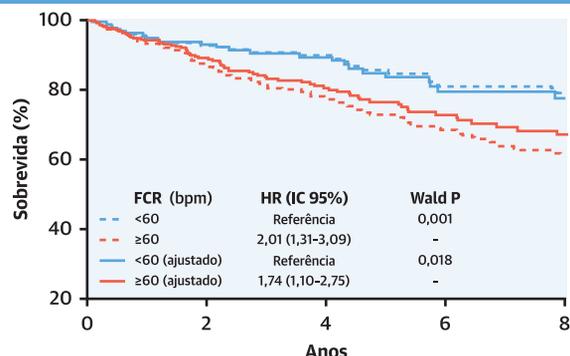
dade desses achados, realizamos as seguintes análises: 1) modelos multivariados para todo o seguimento, utilizando PAD/FCR basais e CVA dependente do tempo; e 2) modelos multivariados para todo o seguimento com a média da PAD e da FCR obtidas ± 2 semanas após o ETT basal. Foi encontrada pelo menos uma medida adicional em consultório em 90% e 83% dos pacientes para PAD e FCR, respectivamente. A mediana do total de medições em consultório no período de ± 2 semanas após a linha de base foi de 3 (IIQ: 2 a 5) e 3 (IIQ: 2 a 4) para PAD e FCR, respectivamente. A PAD média em pacientes com PAD basal <55, de 55 a 70 e ≥70 mmHg foi de 53 ± 8 , 62 ± 7 e 73 ± 8 mmHg, respectivamente ($p < 0,0001$). A FCR média em pacientes com FCR basal <60 e ≥60 bpm foi de 58 ± 7 e 73 ± 10 bpm, respectivamente ($p < 0,0001$). Modelos multivariados para todo o seguimento, utilizando PAD e FCR basais (Tabela 2), e para todo o seguimento utilizando a média da PAD e da FCR (Tabela 2), revelou que menor PAD e maior FCR continuaram independentemente associadas a mortalidade por todas as causas.

Com relação à associação da mortalidade com PAD e FCR em pacientes sem indicadores de classe funcional I ou IIa da *New York Heart Association* (NYHA), testamos a interação entre indicadores cirúrgicos de classe funcional I/IIa da NYHA e PAD ($p = 0,08$) ou FCR (0,31), sugerindo ausência de associação forte entre indicadores de classe funcional I/IIa da NYHA e PAD/FCR e FCR em particular. Apesar do poder estatístico limitado (apenas 43 óbitos em pacientes sem indicadores), FCR esteve associada a mortalidade em pacientes sem indicadores de classe I/IIa (Tabela On-line 2, Seção I), mas PAD não esteve. PAD e FCR estiveram fortemente correlacionadas com mortalidade nos pacientes com indicadores (Tabela On-line 2, Seção II).

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Riscos de morte com o aumento da frequência cardíaca de repouso e o decréscimo da pressão arterial diastólica**A** Risco de morte de acordo com PAD e FCR em curvas de Kaplan-Meier ajustadas

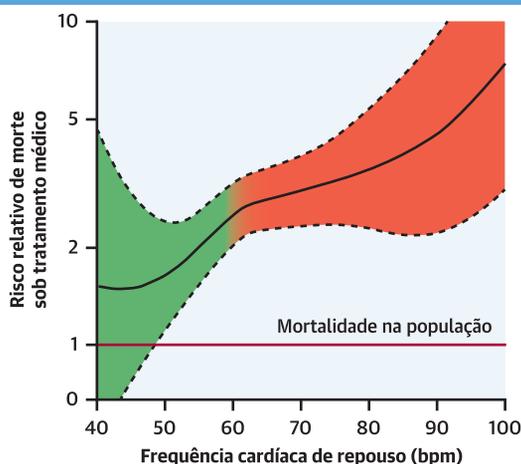
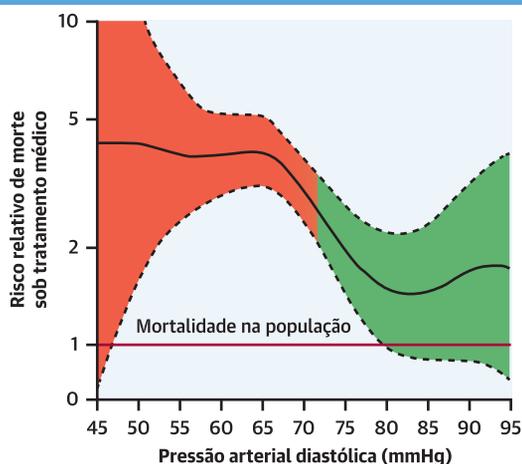
N° em risco

— 277	136	94	63	39
— 339	134	86	56	35
— 204	64	40	25	17



N° em risco

— 319	144	95	64	43
— 501	191	126	80	47

B Mortalidade excessiva comparada com sobrevida esperada

Linde, J.J. et al. J Am Coll Cardiol. 2020;75(5):453-63.

(A) Curvas de Kaplan-Meier ajustadas para idade, sexo, índice de Charlson, sintomas, FEVE e iDSFVE demonstraram um aumento do risco de morte quando a PAD reduziu para menos de 70 mmHg e quando a FCR aumentou >60 bpm. (B) Curvas de *spline* representando o risco relativo de mortalidade excessiva comparado à sobrevida esperada na população geral. O eixo y representa o risco relativo de mortalidade excessiva com risco de 1 como a mortalidade de referência da população geral pareada por idade e sexo, em que risco >1 indica mortalidade excessiva. O ponto saliente desse gráfico é que, comparados com a população geral, pacientes com RA hemodinamicamente significativa sob tratamento médico apresentaram um risco excessivo de morte persistente, o qual cresceu acentuadamente com PAD baixa (iniciando com PAD <70 mmHg) e FCR alta (iniciando com >60 bpm). bpm = batimentos por minuto; FCR = frequência cardíaca de repouso; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IC = intervalo de confiança; iDSFVE = índice do diâmetro sistólico final do VE; PAD = pressão arterial diastólica; RA = regurgitação aórtica; HR = hazard ratio.

PREDITORES DE CIRURGIA, DESFECHO COMPOSTO, SOBREVIVIDA PÓS-CVA E REDUÇÃO NO REMODELAMENTO REVERSO DO VE. Menor PAD e maior FCR estiveram independentemente associadas à necessidade de CVA e ao desfecho composto de CVA mais mortalidade por todas as causas (Tabela 2). Após a cirurgia, maior FCR (HR ajustada: 1,30; IC 95%: 1,03 a 1,62; $p = 0,024$) continuou a estar associada à sobrevida pós-CVA, o que não ocorreu com a PDA ($p = 0,7$), provavelmente porque

a fisiopatologia subjacente à baixa PAD foi corrigida pela CVA. Esses achados foram corroborados pelo teste de interação da CVA dependente do tempo com a PAD ($p = 0,07$) e com a FCR ($p = 0,47$). Dos 400 pacientes submetidos a CVA, 238 (60%) tinham seu último ETT pós-CVA disponível em uma mediana de 2,6 (IIQ: 1,1 a 6,5) anos após a CVA e em uma mediana de 3,2 (IIQ: 1,3 a 7,0) anos após o ETT basal. Em comparação com seus valores basais, DDFVE, DSFVE e iDSFVE apresentaram uma

TABELA 3 Valor discriminante de risco incremental da PAD e da FCR acima dos indicadores cirúrgicos derivados de diretrizes

Modelos	Estatística C	IC 95%	Alteração na estatística C*	Valor de p	IDI (IC 95%), valor de p	IDI% relativa (IC 95%)
Modelo 1. Idade, sexo e ICC (referência)	0,748	(0,700, 0,796)	—	—	—	—
Modelo 2. Modelo 1 + PAD + FCR	0,783	(0,738, 0,827)	0,039 (0,010; 0,067)	0,008 [†]	0,04 (0,01, 0,10) p <0,001	27 (4; 69)
Modelo 3. Modelo 1 + sintomas, FEVE e iDSFVE	0,796	(0,754, 0,838)	0,052 (0,016; 0,089)	0,005 [†]	0,08 (0,03, 0,15) p <0,001	49 (14; 106)
Modelo 4. Modelo 3 + PAD + FCR	0,812	(0,772, 0,853)	0,017 (0,001; 0,033)	0,03 [†]	0,04 (0,01, 0,10) p <0,001	17 (3; 40)

IDI = *integrated discrimination improvement* (melhoria integrada da discriminação).
 * Alteração na estatística C, intervalo de confiança e valor de p calculados com base em 1.000 amostras *bootstrap*.
[†] valor de p indica alterações na estatística C em comparação com o modelo 1.
[†] valor de p indica alterações na estatística C em comparação com o modelo 3.

redução significativa no último ETT pós-CVA disponível (todos com $p < 0,0001$), enquanto a FEVE permaneceu semelhante (Tabela 4). A redução no remodelamento reverso do VE foi definida como DDFVE >56 mm, DSFVE >38 mm e iDSFVE >18 mm/m² no último ETT pós-CVA disponível; esses pontos de corte foram obtidos a partir dos valores do percentil 75 no último ETT pós-CVA disponível. Maior FCR basal foi preditor de redução no remodelamento reverso do VE em termos de iDSFVE (Tabela 4), e a PAD basal não.

DISCUSSÃO

Nesta grande coorte contemporânea de pacientes consecutivos com RA crônica hemodinamicamente significativa, relatamos pela primeira vez, até onde sabemos, a significância prognóstica da PAD e da FCR. Os resultados principais são os seguintes: 1) PAD e FCR mensuradas rotineiramente foram preditoras robustas de mortalidade por todas as causas, independente de indicadores cirúrgicos recomendados por diretrizes, medicamentos e hipertensão; 2) houve uma relação inversa não linear entre PAD e mortalidade, enquanto a relação entre FCR e mortalidade foi diretamente proporcional e linear; 3) para PAD, a mortalidade excessiva começou a aumentar em 70 mmHg e atingiu o pico em 55 mmHg e, para FCR, começou a aumentar em 60 bpm; 4) comparados com a população geral, pacientes com RA incorreram em risco excessivo de óbito, o qual aumentou acentuadamente com maior FCR e com menor PAD (Ilustração Central); e 5) após CVA, a PAD parou de prever a mortalidade, enquanto a FCR continuou a prever a mortalidade pós-CVA e também esteve associada com a redução do remodelamento reverso pós-CVA.

PARADIGMAS CLÍNICOS TRADICIONAIS EM RA. Os paradigmas clínicos sob os quais tem girado o manejo da RA incluem prevenção da bradicardia (4); prevenção da redução considerável da PDA (3); e utilização de sintomas e função/tamanho do VE como indicadores cirúrgicos. Desses paradigmas, apenas os indicadores cirúrgicos foram estudados de forma prospectiva (13) e retrospectiva (9), demonstrando associações evidentes

com desfechos adversos. Embora a bradicardia teoricamente piorasse o volume regurgitante, a bradicardia induzida artificialmente em pacientes com RA resultou em observações fisiológicas inconclusivas (14), mas, ainda mais importante, até agora não existem estudos de desfecho abordando FCR em RA. Além disso, PAD baixa tem sido uma mera característica da RA grave que explica a pressão de pulso ampla; entretanto, até agora não existem dados de desfecho corroborando a preocupação teórica com a PAD baixa na RA.

PAD E FCR NA RA: UMA MUDANÇA DE PARADIGMA CLÍNICO.

Nosso estudo demonstrou que, da mesma forma que em pacientes sem RA (5,6,15), PAD baixa esteve associada a mortalidade por todas as causas em pacientes com RA em um formato semelhante ao de uma curva em J (curva em J “interrompida”, no caso do nosso estudo) (Figura 1A a 1C), independente de indicadores cirúrgicos baseados em diretrizes, hipertensão e medicamentos. Portanto, PAD baixa em RA não deve ser considerada um achado irrelevante, e sim um fator de risco independente para óbito que deve ser integrada na tomada de decisão clínica abrangente.

Pacientes com menor PAD apresentavam RA mais grave (maior AEOR e maiores dimensões do VE), necessitaram de mais cirurgia e eram mais velhos (Tabela 1). Assim, a causa da PAD baixa poderia ser multifatorial, incluindo RA grave e possivelmente rigidez aórtica coexistente (16). A curva em J “interrompida” expõe uma ausência de “reserva” de PAD nesses pacientes (Figura 1C) – um conceito especialmente relevante em virtude das diretrizes de hipertensão atuais recomendando redução intensa da PA (3,17) – com nosso estudo sugerindo que o conhecimento e possivelmente a prevenção da PAD muito baixa poderiam ser importantes em pacientes com PA tratados para hipertensão. Entretanto, é essencial reconhecer que a PAD baixa foi um marcador de óbito robusto independente de hipertensão e medicamentos neste estudo, os valores de PAD foram semelhante entre pacientes hipertensos e não hipertensos (Tabela On-line 1) e os medicamentos (exceto diuréticos) não foram nem mesmo preditores univariados de mortalidade. Sobretudo, o ponto de

TABELA 4 Associação entre FCR* e redução no remodelamento reverso do ventrículo esquerdo no último ETT pós-CVA disponível†

	IC 95%	Valor de p
Preditores de DSFVE >38 mm no último ETT disponível (n = 53)‡		
FCR basal, por aumento de 10 bpm	1,36 (1,13-1,62)	0,001
DSFVE basal, mm	1,04 (1,01-1,06)	0,001
Preditores de iDSFVE >18 mm/m ² no último ETT disponível (n = 70)‡		
FCR basal, por aumento de 10 bpm	1,23 (1,03-1,45)	0,017
iDSFVE, mm/m ²	1,10 (1,05-1,16)	<0,0001
Abreviaturas conforme a Tabela 1.		
* FCR basal foi um preditora univariada de DSFVE >38 mm e iDSFVE >18 mm/m ² , mas não foi preditora univariada de DDFVE >65 mm.		
† Comparados com o ETT basal, DDFVE (62 ± 7 vs. 53 ± 8 mm), DSFVE (42 ± 7 vs. 35 ± 8 mm) e iDSFVE (20,5 ± 3,8 vs. 17,3 ± 3,6 mm/m ²) diminuíram significativamente (todos com p <0,0001), enquanto a FEVE (58 ± 9 vs. 57 ± 10%) foi semelhante.		
‡ Os modelos foram ajustados para idade basal, sexo e sintomas.		

corte de 70 mmHg para PAD espelha os achados de outros estudos não valvares (5,15,18), e a média de PAD da nossa coorte (isto é, 64 mmHg) foi semelhante à dos estudos prévios sobre RA (19,20).

Contrariamente ao pensamento atual, nosso estudo demonstra que não é a bradicardia, mas sim o aumento da RCR que apresenta uma associação linear com risco de mortalidade por todas as causas em pacientes com RA. Em nossa coorte de estudo, 45% dos pacientes apresentaram FCR ≤60 bpm (Figura 1D), corroborando a observação clínica da bradicardia relativa em pacientes com RA hemodinamicamente significativa (7). Cogitamos a hipótese de que o aumento no volume total de bombeamento na RA poderia ativar o tônus parasimpático, o que reduz a FCR em pacientes com RA bem compensada. Sugerimos ainda que, como a gravidade da RA sobrecarrega o VE, ocorre a ativação do tônus simpático (8), resultando em FCR mais elevada, aumento no consumo de oxigênio pelo miocárdio e maior carga para o VE, resultando em piores desfechos. Da mesma forma, cogitamos que uma PAD muito baixa poderia resultar em hipoperfusão coronária de um miocárdio já hipertrofico, levando a piores desfechos. No entanto, essas hipóteses requerem estudos fisiológicos para serem corroboradas. Entretanto, clinicamente, a simples combinação de menor PAD e maior FCR forneceu um valor discriminante de risco incremental para características basais e indicadores cirúrgicos baseados em diretrizes (Tabela 3). Consequentemente, propomos que um paciente com RA crônica significativa que apresenta PAD entre 50 e 60 e poucos mmHg e FCR entre 70 e 80 deve ser encaminhado para atendimento especializado (isto é, equipe de especialista em doença valvar cardíaca), independente de outros indicadores, para seguimento rigoroso e avaliação mais aprofundada, dado o seu risco mais elevado de óbito. Além disso, propomos que, durante o intervalo de seguimento desses pacientes, uma redução da PAD e um aumento da FCR nas consultas subsequentes devem acender o alerta para uma alte-

ração hemodinâmica relacionada ao aumento do risco de morte, levando ao encaminhando para atendimento especializado a fim de determinar se é necessária intervenção cirúrgica. Em pacientes com sintomas ambíguos (isto é, pacientes nos quais a relação entre sintomas e RA é incerta), informações adicionais de marcadores hemodinâmicos de desfecho ruim (PAD e FCR) também poderiam ser úteis. Finalmente, é importante observar que os pontos de corte da PAD (70 mmHg) e da FCR (60 bpm) representam pontos em que o risco de morte começa a aumentar e ser notável dentro de um *continuum* de risco cumulativo, de forma que os clínicos devem prestar atenção para valores notáveis (isto é, PAD <60 a 65 mmHg, FCR 70 a 80 bpm) ou reduções graduais na PAD e aumentos na FCR nas consultas subsequentes, em vez de pontos de corte rígidos.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO. A natureza observacional do nosso estudo não corrobora a inferência de uma relação causal entre PAD, FCR e mortalidade. A natureza retrospectiva do nosso estudo aumenta o potencial para encaminhamento e viés de seleção em pacientes selecionados para CVA vs. tratamento médico. Entretanto, a associação independente da PAD e da FCR com mortalidade por todas as causas foi observada tanto em pacientes tratados medicamente quanto na coorte inteira (tratados medicamente mais CVA). Não relatamos a mortalidade cardíaca; no entanto, relatamos a mortalidade por todas as causas, que é o desfecho mais robusto. A análise retrospectiva de dados sobre causas de óbito derivada de certidões de óbito está sujeita a inconsistências e vieses (21). A natureza do nosso estudo impossibilitou a avaliação de diferenças na duração, dosagem, adesão e alterações nos medicamentos relatados no início do estudo; portanto, não é possível estabelecer conclusões a respeito do uso dos medicamentos em pacientes com RA. Além disso, o propósito do nosso estudo foi investigar a significância prognóstica da PAD e da FCR em pacientes com RA, e não as causas da PAD baixa. Ainda assim, mesmo após o ajuste para medicamentos, PAD baixa e FCR alta permaneceram fortemente associadas com mortalidade por todas as causas. Nossos achados não são aplicáveis a pacientes mais jovens com doença cardíaca reumática, que é uma causa rara de RA isolada. Finalmente, nosso estudo foi composto de pacientes adultos que eram predominantemente brancos.

CONCLUSÕES

Esta grande coorte da vida real demonstrou que, em pacientes com RA crônica hemodinamicamente significativa, a PAD e FCR mensuradas rotineiramente estão associadas com mortalidade por todas as causas; menor PAD (<70 mmHg) e maior FCR (>60 bpm) são preditores robustos de mortalidade, independente de indicadores

baseados em diretrizes, medicamentos e hipertensão. Esses marcadores de baixo custo, que podem ser facilmente obtidos por clínicos gerais e especialistas, fornecem um valor adicional às diretrizes atuais, servindo de alerta para o aumento no risco de morte nesses pacientes. Esses achados representam uma mudança de paradigma clínico e devem ser integrados em uma tomada de decisão clínica abrangente.

CORRESPONDÊNCIA. Dr. Hector I. Michelena, Department of Cardiovascular Diseases, Mayo Clinic, 200 First Street SW, Rochester, Minnesota 55905. E-mail: michelena.hector@mayo.edu. Twitter: @michelenahector, @MayoClinicCV.

PERSPECTIVAS

COMPETÊNCIA EM CONHECIMENTO MÉDICO.

Em pacientes com RA crônica hemodinamicamente significativa, a PAD em repouso abaixo de 70 mmHg e frequência cardíaca abaixo de 60 bpm estão associadas com maior mortalidade por todas as causas, independente de hipertensão, medicamentos ou indicadores para cirurgia valvar.

PANORAMA TRANSLACIONAL. Pesquisas futuras devem investigar os mecanismos fisiológicos subjacentes a essas associações de frequência cardíaca de repouso e PAD com mortalidade em pacientes com RA crônica.

REFERÊNCIAS

1. Michelena HI, Enriquez-Sarano M, Corrigan's pulse and Quincke's pulse. *N Engl J Med* 2018;379:e9.
2. Wisenbaugh T, Spann JF, Carabello BA. Differences in myocardial performance and load between patients with similar amounts of chronic aortic versus chronic mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 1984;3:916-23.
3. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:e127-248.
4. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, 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* 2014;63:e57-185.
5. Vidal-Petiot E, Ford I, Greenlaw N, et al. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. *Lancet* 2016;388:2142-52.
6. Khan NA, Rabkin SW, Zhao Y, et al. Effect of lowering diastolic pressure in patients with and without cardiovascular disease: analysis of the SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial). *Hypertension* 2018;71:840-7.
7. Tribouilloy CM, Enriquez-Sarano M, Mohty D, et al. Pathophysiologic determinants of third heart sounds: a prospective clinical and Doppler echocardiographic study. *Am J Med* 2001;111:96-102.
8. Messerli FH, Rimoldi SF, Bangalore S, Bavishi C, Laurent S. When an increase in central systolic pressure overrides the benefits of heart rate lowering. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:754-62.
9. Yang LT, Michelena HI, Scott CG, et al. Outcomes in chronic hemodynamically significant aortic regurgitation and limitations of current guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1741-52.
10. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440-63.
11. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, 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* 2017;30:303-71.
12. Yang LT, Michelena HI, Maleszewski JJ, Schaff HV, Pellikka PA. Contemporary etiologies, mechanisms, and surgical approaches in pure native aortic regurgitation. *Mayo Clin Proc* 2019;94:1158-70.
13. Bonow RO, Lakatos E, Maron BJ, Epstein SE. Serial long-term assessment of the natural history of asymptomatic patients with chronic aortic regurgitation and normal left ventricular systolic function. *Circulation* 1991;84:1625-35.
14. Judge TP, Kennedy JW, Bennett LJ, Wills RE, Murray JA, Blackmon JR. Quantitative hemodynamic effects of heart rate in aortic regurgitation. *Circulation* 1971;44:355-67.
15. Bohm M, Schumacher H, Teo KK, et al. Achieved diastolic blood pressure and pulse pressure at target systolic blood pressure (120-140 mmHg) and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials. *Eur Heart J* 2018;39:3105-14.
16. Auer J, Sharman JE, Weber T. J-curves in hypertension: what do they tell us about treatment of high blood pressure? *Eur Heart J* 2018;39:3115-8.
17. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021-104.
18. Bohm M, Schumacher H, Teo KK, et al. Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials. *Lancet* 2017;389:2226-37.
19. Dujardin KS, Enriquez-Sarano M, Schaff HV, Bailey KR, Seward JB, Tajik AJ. Mortality and morbidity of aortic regurgitation in clinical practice: a long-term follow-up study. *Circulation* 1999;99:1851-7.
20. Pizarro R, Bazzino OO, Oberti PF, et al. Prospective validation of the prognostic usefulness of B-type natriuretic peptide in asymptomatic patients with chronic severe aortic regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1705-14.
21. Lauer MS, Blackstone EH, Young JB, Topol EJ. Cause of death in clinical research: time for a reassessment? *J Am Coll Cardiol* 1999;34:618-20.

PALAVRAS-CHAVE regurgitação aórtica, pressão arterial diastólica, frequência cardíaca, mortalidade

APÊNDICE Para acesso a figuras e tabelas suplementares, consulte a versão *on-line* deste artigo.

COMENTÁRIO EDITORIAL



O exame físico ainda tem importância como preditor de eventos no seguimento de pacientes com insuficiência aórtica

Jairo Tavares Nunes*

INTRODUÇÃO

A prevalência da insuficiência aórtica crônica (IAo) varia com a idade e com a severidade do quadro, sendo que os casos de IAo moderado a importante podem acometer até cerca de 2 % da população (1). As causas de IAo primária podem estar relacionadas a doença valvar aórtica ou a alteração da geometria da raiz da aorta, sendo a Febre Reumática a causa mais comum em países em desenvolvimento e, portanto, importante etiologia na maioria dos países da língua portuguesa (2). O conhecimento da história natural da IAo, bem como o reconhecimento de marcadores de mau prognóstico são ferramentas essenciais no manejo dessa valvopatia, sobretudo para indicação de intervenção no momento adequado, buscando a redução de morbimortalidade nessa população. A IAo geralmente evolui lentamente com um longa fase compensada assintomática até o surgimento de valvopatia anatomicamente importante, a qual pode progredir com sintomas, disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (VE) e dilatação do VE, sendo o surgimento desses achados gatilhos para a indicação de intervenção, pois estão associados a piores desfechos (3) (4). No estudo em questão, publicado no JACC, Yang et al. (5) identificaram a associação de dois marcadores clínicos (pressão arterial diastólica e frequência cardíaca de repouso) com mau prognóstico na IAo e que poderiam ser considerados como variáveis na tomada de decisão na IAo importante. Yang et al. (5) observaram que medidas de pressão arterial diastólica (PAD) reduzidas (<70 mmHg) e frequência cardíaca de repouso (FC) elevadas (> 60 bpm) em pacientes com IAo moderada a importante estavam associadas a maior mortalidade por todas as causas, independentemente de aspectos

demográficos, comorbidades, gatilhos para indicação de intervenção, presença de hipertensão e uso de medicações. A presença de PAD baixa em pacientes com IAo está diretamente relacionada com a sua fisiopatologia (5). A IAo cursa com aumento progressivo do volume sistólico (VS), levando a um alto VS ejetado, o que altera a resistência periférica e há elevação da pressão arterial sistólica (PAS), todavia a presença de regurgitação aórtica causa redução da PAD, sendo coerente o racional de que valores baixos de PAD estão associados a piores desfechos (5). Quanto a FC com um basal mais elevado encontrada na população do estudo de Yang et al., sabemos que esta tem relação com o aumento da atividade do sistema nervoso simpático (SNS), a qual está associada com remodelamento ventricular e mau prognóstico na insuficiência cardíaca não valvar (6). Entretanto, temos poucos estudos que avaliaram a atividade do SNS em pacientes com IAo. Um estudo brasileiro (7) transversal, unicêntrico, avaliou a atividade nervosa simpática muscular (ANSM) em pacientes com IAo importante de etiologia predominantemente reumática em três condições clínicas: assintomáticos, sintomáticos em pré-operatório de troca de valva aórtica (TVA) e em pós-operatório de TVA. O grupo controle do estudo foram pacientes saudáveis, sem doença cardíaca estrutural. Observou-se que houve aumento significativo da ANSM em pacientes com IAo importante associado ao remodelamento ventricular esquerdo em relação a indivíduos sem doença cardíaca estrutural. A ANSM foi similar entre os pacientes com IAo importante. Dessa forma, o estudo sugere que a participação do SNS na IAo deve estar associada ao remodelamento ventricular, embora não tenha encontrado correlação com mudança clínica. Fazendo um paralelo dos dados encontrados por Yang et al. (5) com a comunidade da

* Fellow de Cardiologia – Insuficiência Cardíaca da Unidade de Insuficiência Cardíaca do Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da USP.

língua portuguesa, onde a febre reumática configura como importante causa de IAo, podemos identificar nos dados de bases de dados pelos menos dois estudos brasileiros (7) (8), que avaliaram pacientes com IAo importante de etiologia predominantemente reumática, valores médios de PAD menores que 70 mmHg e de FC maiores que 60 bpm (os mesmo cortes encontrados no estudo de Yang et al.) nessa população mais grave com valvopatia anatomicamente importante.

RESUMO

Yang et al. (5) realizaram um estudo retrospectivo, que buscou avaliar o significado prognóstico PAD e da FC em pacientes com IAo classificada como moderada ou importante, segundo definições da Sociedade Americana de Ecocardiografia (9). Outro objetivo dos autores foi avaliar se as medidas de rotina da PAD e da FC poderiam atuar como preditores de desfechos clínicos independente dos já conhecidos gatilhos para indicação de cirurgia de troca de valva aórtica recomendados pelas diretrizes, que são: presença de sintomas, redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e aumento do diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo indexado (VSFVEi). Foram analisados 820 pacientes, sendo que todos tiveram nova avaliação médica dentro de 30 dias após a realização do ecocardiograma transtorácico (ECO TT). As medidas de pressão arterial e de FC foram realizados no setor de ecocardiografia, assegurando ambiente calmo para a aferição. O desfecho primário foi morte por todas as causas, sendo avaliado também a mortalidade por todas as causas na população sobre tratamento medicamentoso, com o seguimento sendo iniciado na realização do ECO TT e encerrado com cirurgia, morte ou último seguimento no registro. Essa avaliação buscou estudar o curso natural dos pacientes com IAo antes da cirurgia, já que o benefício desta é conhecido. Também foi avaliada mortalidade por todas as causas durante todo o seguimento, isto é, a observação terminou na última avaliação ou nos casos que evoluíram à óbito. Quanto ao desfecho secundário foi avaliado cirurgia de troca de valva aórtica e o composto desta com mortalidade por todas as causas. Os autores observaram que pacientes com PAD < 70 mmHg e FC ≥ 60 bpm, quando comparados com o grupo de PAD ≥ 70 mmHg e FC < 60 bpm foram associados a: presença de

mais sintomas, realização de mais cirurgias de troca de valva aórtica, valores de hemoglobina mais baixos, maior uso de medicações e maiores valores de pressão sistólica do ventrículo direito. Já valores de PAD < 55 mmHg esteve relacionado a maior diâmetro do VE, maior área efetiva do orifício regurgitante (ERO) e a mais cirurgias de troca de valva aórtica (TVA). Apesar do grupo com FC ≥ 60 bpm apresentar menor volume regurgitante, também se notou aumento do ERO e mais intervenção (TVA). A PAD era semelhante entre a população com hipertensão arterial (HAS) e sem HAS, bem como a severidade da IAo e o diâmetro do VE. Após ajuste para idade, sexo, comorbidades e gatilhos para cirurgia (sintomas, FEVE, VSFVEi) por análise multivariada, valores menores de PAD e maiores de FC foram associados, isolada e independentemente, com morte por todas as causas, bem como estiveram associados com maior necessidade de TVA.

IMPLICAÇÕES

Esse estudo, apesar da limitação por ser retrospectivo, o que não possibilita afirmar relação causal com PAD, FC e mortalidade, traz um horizonte para novos marcadores prognósticos na IAo, com a vantagem de serem de baixo custo e de fácil execução (exame físico). Isso poderia auxiliar em fluxogramas de priorização de recursos (ex.: realização de ECO TT com urgência) em serviços de saúde que apresentam estrutura limitada ou maior tempo de espera para realização de exames complementares, bem como ser mais um parâmetro para indicação de TVA. Um ponto importante para se ressaltar é que o estudo em questão não é aplicável para pacientes jovens com IAo de etiologia reumática (principal causa na maioria dos países de língua portuguesa), já que essa população não foi avaliada.

CONCLUSÃO

Em pacientes com IAo moderada a importante a aferição de rotina da PAD e da FC estão associados com mortalidade por todas as causas, sendo os valores de PAD < 70 mmHg e FC > 60 bpm fortes preditores de mortalidade, independentemente dos gatilhos para cirurgia de TVA recomendados em diretrizes, uso de medicações e da presença de HAS.

REFERÊNCIAS

1. Singh, J. P., Evans, J. C., Levy, D., Larson, M. G., Freed, L. A., Fuller, D. L., Benjamin, E. J. (1999). *Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study)*. *The American Journal of Cardiology*, 83(6), 897-902. doi:10.1016/s0002-9149(98)01064-9
2. Enriquez-Sarano, M., & Tajik, A. J. (2004). *Aortic Regurgitation*. *New England Journal of Medicine*, 351(15), 1539-1546. doi:10.1056/nejmcp030912

3. Bonow RO, Lakatos E, Maron BJ, et al. Serial long-term assessment of the natural history of asymptomatic patients with chronic aortic regurgitation and normal left ventricular systolic function. *Circulation* 1991; 84:1625
4. Tarasoutchi F, Montera MW, Ramos AIO, et al. ; Atualização das Diretrizes Brasileiras de Valvopatias: Abordagem das Lesões Anatomicamente Importantes Arquivos Brasileiros de Cardiologia JCR, v. 109, p. 1-34, 2017.
5. Li-Tan Yang, Patricia A. Pellikka, Maurice Enriquez-Sarano. *Journal of the American College of Cardiology*, Volume 75, Issue 1, 7-14 January 2020, Pages 40-41
6. Messerli FH, Rimoldi SF, Bangalore S, Bavishi C, Laurent S. When an increase in central systolic pressure overrides the benefits of heart rate lowering. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:754-62
7. Acoorsi, T. A. D., Tarasoutchi F., et al. Avaliação da atividade do sistema nervoso simpático por microneurografia muscular em pacientes com insuficiência aórtica importante. teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5131/tde-11092018-135329/pt-br.php
8. Tarasoutchi F, Grinberg M, Spina GS, Sampaio RO, Cardoso LF, Rossi EG, et al. Ten-year clinical laboratory follow-up after application of a symptom-based therapeutic strategy to patients with severe chronic aortic regurgitation of predominant rheumatic etiology. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Apr 16;41 (8): 1316-24
9. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, 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* 2017;30:303-71.

ARTIGO ORIGINAL

Angiotomografia coronariana em pacientes com síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST



Jesper J. Linde, MD, PHD,^a Henning Kelbæk, MD, DMSC,^b Thomas F. Hansen, MD, PHD,^c Per E. Sigvardsen, MD,^a Christian Torp-Pedersen, MD, DMSC,^c Jan Bech, MD, PHD,^d Merete Heitmann, MD, PHD,^d Olav W. Nielsen, MD, DMSC,^d Dan Høfsten, MD, PHD,^a Jørgen T. Kühl, MD, DMSC,^b Ilan E. Raymond, MD, PHD,^d Ole P. Kristiansen, MD, PHD,^d Ida H. Svendsen, MD, PHD,^d Maria H.D. Vall-Lamora, MD, PHD,^d Charlotte Kragelund, MD, PHD,^c Martina de Knecht, MD, PHD,^a Jens D. Hove, MD, PHD,^e Tem Jørgensen, MD,^e Gitte G. Fornitz, MD, PHD,^e Rolf Steffensen, MD,^f Birgit Jurlander, MD, PHD,^f Jawdat Abdulla, MD, PHD,^g Stig Lyngbæk, MD, PHD,^g Hanne Elming, MD, PHD,^b Susette K. Therkelsen, MD, PHD,^b Erik Jørgensen, MD,^a Lene Kløvgård, RN,^a Lia Evi Bang, MD, PHD,^a Peter Riis Hansen, MD, DMSC,^c Steffen Helqvist, MD, DMSC,^a Søren Galatius, MD, DMSC,^c Frants Pedersen, MD, PHD,^a Ulrik Abildgaard, MD, PHD,^c Peter Clemmensen, MD, DMSC,^b Kari Saunamäki, MD, DMSC,^c Lene Holmvang, MD, DMSC,^a Thomas Engstrøm, MD, DMSC,^a Gunnar Gislason, MD, DMSC,^c Lars V. Køber, MD, DMSC,^a Klaus F. Kofoed, MD, DMSC^a

RESUMO

CONTEXTO Em pacientes com síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST (SCASSST), a patologia coronariana pode variar de vasos estruturalmente normais a doença arterial coronariana.

OBJETIVOS O objetivo deste estudo foi testar se a angiotomografia coronariana (ATC) pode ser usada para descartar estenose coronariana $\geq 50\%$ em pacientes com SCASSST.

MÉTODOS O estudo VERDICT (*Very Early Versus Deferred Invasive Evaluation Using Computerized Tomography in Patients With Acute Coronary Syndromes*, NCT02061891) avaliou o desfecho de pacientes com SCASSST confirmada randomizados 1:1 para angiografia coronariana invasiva (ACI) *muito precoce* (em até 12 h) ou *padrão* (48 a 72 h). Como componente observacional do estudo, a ATC foi realizada de forma cega antes da ACI nos dois grupos. O desfecho primário foi a capacidade da ATC de descartar estenose coronariana (estenose $\geq 50\%$) em toda a população, expressa como valor preditivo negativo (VPN), usando a ACI como padrão de referência.

RESULTADOS A ATC foi realizada em 1.023 pacientes – *muito precoce*, 2,5 h [intervalo interquartil (IIQ): 1,8 a 4,2 h], n = 583; e *padrão*, 59,9 h (IIQ: 38,9 a 86,7 h); n = 440 após o diagnóstico de SCASSST. Estenose coronariana $\geq 50\%$ foi encontrada por ATC em 68,9% dos pacientes e por ACI em 67,4%. O VPN por paciente da ATC foi de 90,9% [intervalo de confiança (IC) de 95%: 86,8% a 94,1%] e o valor preditivo positivo, a sensibilidade e a especificidade foram de 87,9% (IC95%: 85,3% a 90,1%), 96,5% (IC95%: 94,9% a 97,8%) e 72,4% (IC95%: 67,2% a 77,1%), respectivamente. O VPN não foi influenciado pelas características dos pacientes ou pelo perfil de risco clínico e foi semelhante nos grupos de estratégia *muito precoce* e *padrão*.

CONCLUSÕES A ATC apresenta alta acurácia diagnóstica para descartar doença arterial coronariana clinicamente significativa em pacientes com SCASSST. (J Am Coll Cardiol 2020;75:453-63) © 2020 pela American College of Cardiology Foundation.



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

^aDepartamento de Cardiologia, Rigshospitalet, University of Copenhagen, Copenhagen, Dinamarca; ^bDepartamento de Cardiologia, Zealand University Hospital, Roskilde, Slagelse & Holbæk, Roskilde, Dinamarca; ^cDepartamento de Cardiologia, Herlev-Gentofte Hospital, University of Copenhagen, Copenhagen, Dinamarca; ^dDepartamento de Cardiologia, Bispebjerg and Frederiksberg Hospital, University of Copenhagen, Copenhagen, Dinamarca; ^eDepartamento de Cardiologia, Hvidovre and Amager Hospital, University of Copenhagen, Copenhagen, Dinamarca; ^fDepartamento de Cardiologia, Hillerød Hospital, University of Copenhagen, Copenhagen, Dinamarca; ^gDepartamento de Cardiologia, Glostrup Hospital, University of Copenhagen, Copenhagen, Dinamarca; e ^hDepartamento de Cardiologia Geral e Intervencionista, University Heart Center Hamburg, University Clinic Hamburg-Eppendorf, Hamburgo, Alemanha. O presente estudo foi financiado pela Danish Agency for Science, Technology and Innovation, pelo Danish Council for Strategic Research (financiamento nº 09-066994) e pelo Research Council of Rigshospitalet. Dr. Linde recebeu subsídios da Danish Research Foundation e do Research Council of Rigshospitalet durante a realização do estudo. Dr. Torp-Pedersen recebeu subsídios da Bayer, não relacionados

**ABREVIATURAS
E ACRÔNIMOS****ACI** = angiografia coronariana invasiva**ATC** = angiotomografia coronariana**DAC** = doença arterial coronariana**ECG** = eletrocardiografia**SCASSST** = síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST**SCA** = síndrome coronariana aguda**VPN** = valor preditivo negativo**VPP** = valor preditivo positivo

Em pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA), a patologia coronariana varia de vasos estruturalmente normais a aterosclerose não obstrutiva e doença arterial coronariana (DAC) obstrutiva grave. Assim, nas diretrizes atuais, o padrão de referência de diagnóstico para o manejo ideal de pacientes com síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST (SCASSST) clinicamente confirmada é a angiografia coronariana invasiva (ACI) (1). Em pacientes com pelo menos um critério de alto risco [troponina cardíaca anormal compatível com infarto do miocárdio, alterações eletrocardiográficas dinâmicas ou escore de risco *Global Registry of Acute Coronary Events*/Registro Global de Eventos Coronarianos Agudos (GRACE) >140], recomenda-se que a ACI seja realizada rapidamente, em até 24 h. Curiosamente, no componente randomizado do estudo VERDICT (*Very Early Versus Deferred Invasive Evaluation Using Computerized Tomography in Patients With Acute Coronary Syndromes*/Avaliação Invasiva Muito Precoce vs. Adiada com Tomografia Computadorizada em Pacientes com Síndrome Coronariana Aguda), relatamos recentemente que a estratégia muito precoce de avaliação coronariana invasiva realizada em até 12 h não melhora o desfecho clínico geral em longo prazo se comparada à realizada em até 2 a 3 dias (2).

O objetivo dessa estratégia de diagnóstico é descartar a presença de DAC e, assim, interromper a medicação antitrombótica desnecessária ou identificar pacientes com potencial necessidade de revascularização. Uma estratégia invasiva de rotina em pacientes com SCASSST, no entanto, está associada a um risco aumentado de hemorragia como consequência da terapia antitrombótica concomitante (3). Consequentemente, a relação risco-benefício da ACI de rotina em pacientes com SCASSST sem indicação anatômica coronariana para revascularização pode não ser favorável.

A angiotomografia coronariana (ATC) evoluiu como um teste não invasivo logisticamente simples, acurado e de baixo risco para diagnosticar ou descartar DAC (1, 4). O valor preditivo negativo (VPN) da ATC foi descrito como especialmente alto em uma ampla variedade de apresentações clínicas (5-8). Além disso, a ATC provou ser eficaz para descartar precocemente SCA em

pacientes de baixo risco com dor torácica aguda em unidades de emergência (9,10). Mesmo assim, em pacientes com SCASSST, a acurácia diagnóstica da ATC para descartar DAC hemodinamicamente significativa e/ou para identificar pacientes com potencial necessidade de revascularização é desconhecida.

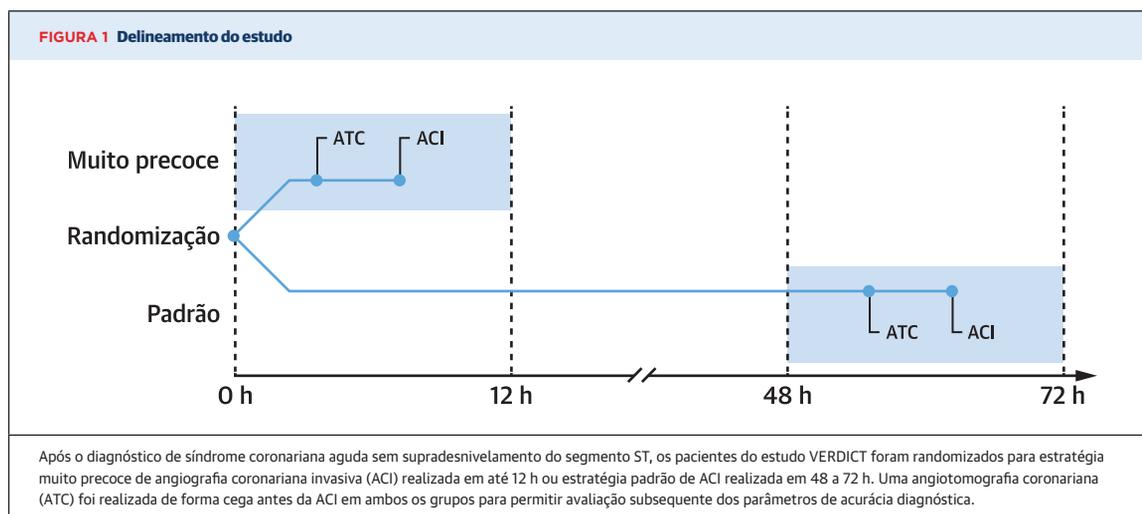
Como componente observacional pré-planejado do estudo VERDICT, a ATC foi realizada de forma cega antes da ACI para testar a hipótese de que a ATC realizada antes da ACI pode ser usada para descartar estenose coronariana ≥50% em pacientes com SCASSST e pelo menos um critério de alto risco. O desempenho diagnóstico da ATC foi avaliado e comparado em pacientes examinados em até 12h e pacientes examinados de 2 a 3 dias após o diagnóstico de SCASSST.

MÉTODOS

DESENHO DO ESTUDO. O VERDICT é um ensaio clínico multicêntrico, controlado, prospectivo, com combinação de componente randomizado e observacional. O componente randomizado do estudo avaliou o momento ideal para o manejo coronariano invasivo em pacientes com SCASSST (2). Em resumo, os pacientes randomizados para a estratégia invasiva *muito precoce* (em até 12 h) foram imediatamente transferidos do hospital referente para o centro de procedimentos invasivos para a realização de ACI, enquanto os pacientes randomizados para a estratégia invasiva adiada (*padrão*) foram transferidos em 48 a 72 h e, posteriormente, submetidos a ACI. Após a transferência para o centro e antes do exame invasivo, todos os pacientes foram submetidos a ATC caso fosse logicamente viável (Figura 1). Os achados da ATC permaneceram cegos durante todo o período do estudo. O desfecho primário desse componente observacional foi o VPN da ATC para descartar estenose coronariana ≥50%, usando a ACI como padrão de referência. Os desfechos secundários foram a acurácia diagnóstica estratificada por grupos de randomização e a frequência de ATCs não diagnósticas. O estudo foi conduzido como um estudo clínico pragmático incorporado à prática clínica de rotina. O estudo foi aprovado pelo *Danish National Committee on Health Research Ethics* (número da revista: H-4-2010-039) e pela *Danish Data Protection Agency* (NCT02061891).

ao trabalho submetido; e recebeu subsídio da Novo Nordisk para um estudo epidemiológico. Dr. de Kneegt recebeu honorários para palestras da Toshiba Medical; e recebeu uma bolsa educacional da AstraZeneca. Dr. Abdulla recebeu honorários pessoais da Novartis Healthcare, não relacionados ao trabalho submetido. Dr. Engstrom recebeu honorários pessoais das empresas Abbott, AstraZeneca, Bayer, Boston Scientific e Novo Nordisk, não relacionados ao trabalho submetido. Dr. Kober recebeu subsídios da Danish Research Foundation durante a realização do estudo. Dr. Kofoed recebeu subsídios da Danish Research Foundation durante a realização do estudo; e recebeu subsídios do Research Council of Rigshospitalet, do AP Moller og hustru Chastine McKinney Mollers Fond, da Danish Heart Foundation e da Canon Medical Corporation, não relacionados ao trabalho submetido. Todos os demais autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

Manuscrito recebido em 17 de junho de 2019; manuscrito revisado recebido em 2 de dezembro de 2019, aceito em 3 de dezembro de 2019.



PARTICIPANTES. Em nove hospitais da região de Copenhague, na Dinamarca, pacientes internados com dor torácica e suspeita de SCA foram triados para inclusão (2). Os pacientes nos quais a ACI foi considerada clinicamente indicada e logisticamente viável em até 12 h após o diagnóstico foram convidados para participar do estudo. Os critérios de inclusão foram idade ≥ 18 anos, suspeita clínica de SCA e pelo menos um dos seguintes critérios de alto risco: 1) alterações eletrocardiográficas indicando nova isquemia (nova depressão do segmento ST, inclinação horizontal ou para baixo $\geq 0,05$ mV em duas derivações contíguas e/ou inversão da onda T $> 0,01$ mV em duas derivações com onda R proeminente ou razão R/S > 1); e 2) aumento dos marcadores coronarianos de isquemia (troponina). Os critérios de exclusão foram gravidez, incapacidade do paciente de entender as informações do estudo, indicação para ACI aguda (risco muito alto de SCASSST) (1), sobrevida esperada < 1 ano e intolerância conhecida a inibidores de plaquetas, heparina ou contraste de raios X que não puderam ser remediados clinicamente. Além disso, pacientes com cirurgia de revascularização miocárdica prévia, creatinina > 140 $\mu\text{mol/L}$, fibrilação atrial conhecida ou mulheres com idade < 45 anos não foram considerados elegíveis para ATC. Todos os pacientes forneceram consentimento informado por escrito.

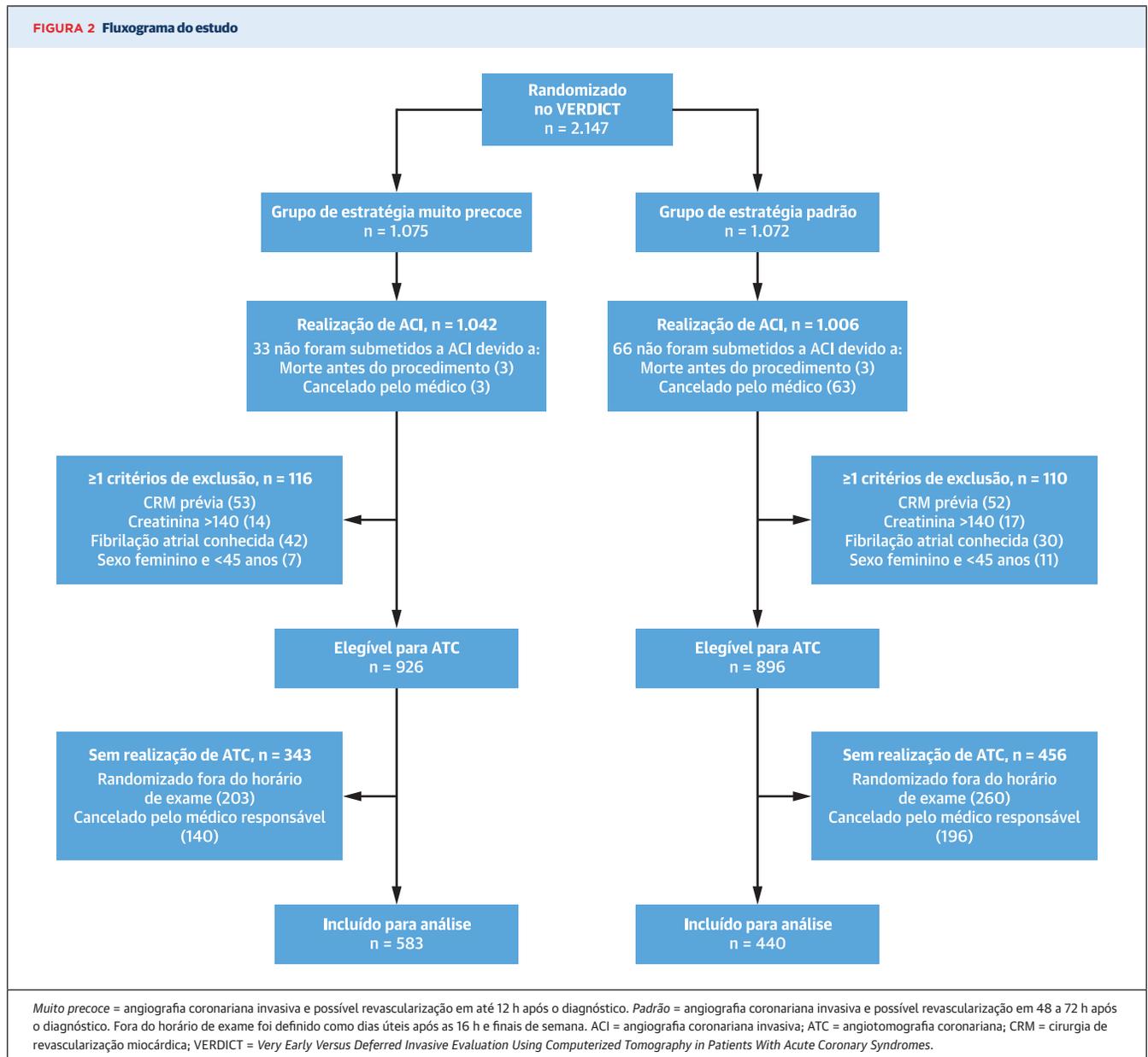
PROCEDIMENTOS. Angiotomografia coronariana. A aquisição das imagens foi realizada através de tomografia computadorizada (TC) de 320 detectores (Aquilion one, Vision Edition, Canon, Otawara, Japão) ou 64 detectores (Brilliance, Phillips, Holanda), predominantemente usando um protocolo de aquisição prospectiva por eletrocardiografia (ECG) — um protocolo de sincronização retrospectiva foi utilizado em pacientes com

ritmos cardíacos irregulares ou acelerados. A tensão do tubo foi baseada no índice de massa corporal (IMC). Os pacientes foram tratados previamente com metoprolol oral, e foi administrada nitroglicerina sublingual antes da injeção de contraste a critério do médico responsável. Um exame sem contraste foi realizado antes da infusão do contraste. O meio de contraste intravenoso (Visipaque, GE Healthcare, Londres, Reino Unido) foi infundido com um protocolo de injeção bifásica seguido por traçador salino. Foram registrados os dados do procedimento de ATC, incluindo frequência cardíaca durante o exame (batimentos/min), volume de contraste (mL) e dose eficaz de radiação em mSv, usando um fator de conversão de 0,014 mSv/mGy/cm.

Após a conclusão do ensaio, todas as ATCs foram avaliadas visualmente em um laboratório central por meio de consenso entre dois especialistas em leitura de ATC (J.J.L. e K.F.K.). Os especialistas estavam cegos quanto aos dados clínicos e à alocação da randomização. Foi utilizada uma estação de trabalho externa (Vitrea 2, versão 6.9, Vital Images Inc., Minnetonka, Minnesota, EUA). Para cada paciente, foram analisadas a qualidade da imagem de TC (TC diagnóstica/não diagnóstica), a presença e gravidade da DAC (estenose de diâmetro $\geq 50\%$ e $\geq 70\%$) e o escore de cálcio coronariano (escore Agatston), de acordo com as diretrizes da *Society of Cardiovascular Computed Tomography* (11).

Angiografia coronariana invasiva. A ACI foi realizada de acordo com as diretrizes e a prática clínica nos respectivos centros de procedimentos invasivos, e a avaliação da patologia coronariana foi realizada visualmente pelo cardiologista intervencionista. A dose de radiação ($\text{Gy}\cdot\text{cm}^2$) registrada no laboratório de cateterismo foi convertida para mSv por um fator de conversão de 0,18 $\text{mSv}\cdot\text{Gy}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$.

FIGURA 2 Fluxograma do estudo



Achados da angiografia coronariana. Tanto na ATC quanto na ACI, a patologia coronariana foi avaliada de acordo com a presença de estenose em uma ou mais artérias coronárias (estenose definida através de limiares de estenose $\geq 50\%$ e $\geq 70\%$ do diâmetro) e pelo território vascular coronariano (limiar de estenose $\geq 50\%$ do diâmetro), definido como: artéria coronária esquerda (ACE); artéria descendente anterior (ADA), incluindo ramos diagonais; artéria circunflexa, incluindo ramos marginais; e artéria coronária direita (ACD).

ANÁLISES ESTATÍSTICAS. Todos os resultados foram calculados e relatados de acordo com o *Standards for Reporting Diagnostic Accuracy* (12). Cálculos de poder foram publicados previamente (2). Variáveis contínuas com distribuição normal são apresentadas como média \pm DP e comparadas usando o teste t de Student. Variáveis com distribuição não normal são apresentadas como mediana [intervalo interquartil (IIQ)] e comparadas usando o teste U de Mann-Whitney. Variáveis discretas são apresentadas como n (%) e comparadas usando o teste exato de Fisher.

A análise primária incluiu a categorização de todos os pacientes examinados em três grupos de acordo com os achados da ATC: positivo (≥ 1 estenose coronariana $\geq 50\%$), negativo (normal ou estenose coronariana $< 50\%$) ou não diagnóstico. Para as análises de acurácia do diagnóstico primário, utilizou-se o princípio de intenção de diagnosticar, e os pacientes com exames não diagnósticos foram considerados positivos para a ATC. Uma análise “apenas de interpretação”, excluindo pacientes com ATC não diagnóstica, também foi realizada, bem como uma análise excluindo pacientes com histórico de DAC, definida como infarto agudo do miocárdio (IAM) prévio e/ou intervenção coronariana percutânea (ICP). Além disso, foi realizada uma análise aplicando um limiar de estenose coronariana $\geq 70\%$ para definir ATC positiva ou negativa, bem como uma análise avaliando a acurácia diagnóstica ao nível do território vascular coronariano. Criamos tabelas de contingência 2×2 , incluindo intervalos de confiança (ICs) de 95%, para calcular estimativas de desempenho diagnóstico [VPN, valor preditivo positivo (VPP), sensibilidade, especificidade e acurácia diagnóstica (verdadeiros positivos + verdadeiros negativos/número total de pacientes)], bem como as razões de verossimilhança positivas e negativas. Curvas de característica de operação do receptor foram criadas para calcular a área sob a curva. Os ICs foram usados para comparar os grupos de estratégia *muito precoce* e *padrão* e foram calculados pelo método de Wilson-Brown.

Além disso, a acurácia diagnóstica foi calculada de acordo com os seguintes subgrupos: sexo, idade, índice de massa corporal (IMC), histórico de doença cardiovascular, infarto do miocárdio prévio, revascularização prévia, diabetes, hipertensão, tabagismo, doença pulmonar obstrutiva crônica, escore de risco GRACE, troponinas elevadas, isquemia na ECG ou tipo de tomógrafo. Entre os subgrupos, as diferenças nas variáveis de acurácia foram comparadas pelo teste exato de Fisher, com posterior correção de Bonferroni. As análises estatísticas foram realizadas no programa estatístico R, versão 3.4.1 (R Foundation for Statistical Computing, Viena, Áustria).

RESULTADOS

De novembro de 2010 a junho de 2016, 2.147 pacientes foram randomizados no estudo VERDICT (Figura 2), e, de 1.822 pacientes elegíveis para ATC, o exame foi realizado em 1.023 (56%). Desses, todos foram submetidos a ACI. As características dos pacientes e os achados da ACI foram semelhantes em pacientes elegíveis para ATC com ($n = 1.023$) e sem ($n = 799$) a realização de ATC (Apêndice On-line, Tabela On-line 1). Um número maior de pacientes do grupo de estratégia *muito precoce* foi submetido a ATC do que do grupo de estratégia *padrão*

TABELA 1 Características clínicas

	Todos os pacientes (n = 1.023)	Muito precoce (n = 583)	Padrão (n = 440)	Valor de p
Sexo masculino	687 (67,2)	387 (66,4)	300 (68,2)	0,589
Idade, anos	61,9 \pm 11,9	62,4 \pm 11,8	61,2 \pm 11,9	0,087
IMC, kg/m ²	26,9 \pm 4,4	26,6 \pm 4,4	27,2 \pm 4,4	0,062
Diabetes	130 (12,7)	70 (12,0)	60 (13,6)	0,497
Tabagismo prévio	370 (36,2)	210 (36,0)	160 (36,4)	0,962
Tabagismo atual	342 (33,4)	202 (34,6)	140 (31,8)	0,377
Hipertensão	491 (48,0)	268 (46,0)	223 (50,7)	0,153
Doença pulmonar obstrutiva crônica	130 (12,7)	70 (12,0)	60 (13,6)	0,497
AVC prévio	78 (7,6)	48 (8,2)	30 (6,8)	0,468
Histórico de doença CV	245 (23,9)	126 (21,6)	119 (27,0)	0,052
Valvopatia conhecida	32 (3,1)	16 (2,7)	16 (3,6)	0,529
IAM prévio	149 (14,6)	73 (12,5)	76 (17,3)	0,041
ICP prévio	136 (13,3)	68 (11,7)	68 (15,5)	0,094
Escore GRACE > 140	438 (42,8)	261 (44,8)	177 (40,2)	0,227
Troponina elevada	797 (77,9)	462 (79,2)	335 (76,1)	0,203
ECG com nova isquemia	413 (40,4)	245 (42,0)	168 (38,2)	0,177

Os valores são expressos como n (%) ou média \pm DP.
AVC = acidente vascular cerebral; CV = cardiovascular; ECG = eletrocardiografia; GRACE = Global Registry of Acute Coronary Events; IAM = infarto agudo do miocárdio; ICP = intervenção coronária percutânea; IMC = índice de massa corporal.

(583 vs. 440; $p < 0,001$). As características clínicas foram semelhantes entre os dois grupos, exceto pelo número maior de pacientes com histórico de IAM no grupo de estratégia *padrão* (Tabela 1).

Os intervalos de tempo e os dados dos procedimentos de ATC e ACI para todos os pacientes e por grupo de randomização são apresentados na Tabela 2. A dose de radiação, o volume de contraste e a frequência cardíaca durante a ATC foram semelhantes nos dois grupos. A dose mediana de radiação nos pacientes examinados com TC de 320 detectores foi de 4,6 mSv (IIQ: 3,2 a 7,9 mSv) contra 12,2 mSv (IIQ: 10,7 a 13,2 mSv) em pacientes examinados com TC de 64 detectores. A ACI no grupo de estratégia *padrão* foi associada a uma dose de radiação ligeiramente maior em comparação com o grupo de estratégia *muito precoce* (2,5 mSv vs. 2,2 mSv; $p < 0,003$).

A ATC foi positiva para estenose da artéria coronária $\geq 50\%$ em 705 (68,9%) pacientes, negativa em 265 (25,9%) e não diagnóstica em 53 (5,2%) (Tabela 3, painel superior). Os pacientes examinados com TC de 320 detectores apresentaram proporção significativamente menor de ATC não diagnóstica em comparação com os pacientes examinados com TC de 64 detectores (3,7%, 30 de 821 vs. 11,4%, 23 de 202; $p < 0,001$). A ACI foi positiva para estenose da artéria coronária $\geq 50\%$ em 690 pacientes (67,4%) e negativa em 333 (32,6%). Não houve diferença entre os dois grupos (Tabela 3, painel inferior).

O desfecho primário é apresentado na Ilustração Central e na Tabela 4. A capacidade da ATC para des-

TABELA 2 Dados dos procedimentos de angiotomografia coronariana e angiografia invasiva

	Todos (n = 1.023)	Muito precoce (n = 583)	Padrão (n = 440)	Valor de p
ATC				
Tempo até ATC, h	9,3 (2,3-47,6)	2,5 (1,8-4,2)	59,0 (38,9-86,7)	<0,001
Tipo de tomógrafo				
-320 cortes	821 (80,3)	483 (82,8)	338 (76,8)	0,02
Volume de contraste, mL	84,9 ± 14,6	84,5 ± 15,0	85,4 ± 14,0	0,313
Dose de radiação, mSv	5,3 (3,4-10,4)	5,1 (3,3-10,2)	5,4 (3,5-10,8)	0,223
Frequência cardíaca, batimentos/min	63,6 ± 9,3	64,0 ± 9,3	63,0 ± 9,2	0,086
ACI				
Tempo até ACI, h	15,0 (4,2-58,7)	4,7 (3,2-10,4)	65,0 (44,3-93,1)	<0,001
Tempo de ATC até ACI, h	3,8 (2,9-5,9)	3,3 (2,7-4,8)	4,8 (3,3-7,0)	<0,001
Volume de contraste, mL	66,2 ± 29,9	64,6 ± 29,3	68,3 ± 30,5	0,052
Dose de radiação, mSv	2,3 (1,4-3,8)	2,16 (1,44-3,60)	2,52 (1,71-3,96)	0,003
Os valores são expressos como mediana (intervalo interquartil), n (%) ou média ± DP. ACI = angiografia coronariana invasiva; ATC = angiotomografia coronariana.				

cartar a presença de estenose da artéria coronária $\geq 50\%$, como definida pelo VPN, foi de 90,9% (IC95%: 86,8% a 94,1%). A ATC foi falso negativa em 24 pacientes (2,3%), conforme validado contra a ACI. Todos os pacientes com lesão coronariana não identificada pela ATC apresentavam doença uniarterial, e a maioria das lesões estava localizada em pequenos segmentos coronarianos com diâmetro luminal $\leq 2,5$ mm. Apenas três pacientes (0,3%) com ATC falso negativa apresentaram lesão (conforme avaliado pela ACI) em um vaso importante: uma na ACD média, uma na ADA média e uma na ACE que foi considerada não significativa pela medição do fluxo fracionado de reserva (FFR) ($>0,80$). O VPN foi consistente entre os subgrupos (Figura 3, Tabela On-line 2).

Em toda a população de pacientes, o VPP, a sensibilidade e a especificidade foram de 87,9% (IC95%: 85,3% a 90,1%), 96,5% (IC95%: 94,9% a 97,8%) e 72,4% (IC95%:

67,2% a 77,1%), respectivamente. A acurácia geral foi de 88,7% (IC95%: 86,6% a 90,5%), e a área sob a curva foi de 0,84 (IC95%: 0,82 a 0,87) (Tabela 4). A ATC identificou falsamente DAC obstrutiva em 92 (8,9%) pacientes, entre os quais 18,4% (17 de 92) realizaram TCs não diagnósticas (e, portanto, consideradas positivas) e 20,7% (19 de 92) possuíam stent coronário prévio. O VPP foi comparável em todos os subgrupos, exceto em relação ao sexo, em que as mulheres apresentaram um VPP significativamente menor em comparação aos homens ($p < 0,001$) (Figura 3, Tabela On-line 2). A sensibilidade e a especificidade também foram semelhantes em todos os subgrupos, exceto em pacientes com IAM prévio, ICP prévia e troponina elevada. Esses pacientes apresentaram especificidade significativamente menor ($p < 0,001$) (Tabela On-line 2).

O desfecho secundário do VPN no grupo de estratégia *muito precoce* não foi significativamente diferente na comparação com o grupo de estratégia *padrão* (Tabela 4). Não foi encontrada nenhuma diferença nos parâmetros de acurácia entre o grupo de estratégia *muito precoce* e *padrão*, exceto pela sensibilidade, que foi um pouco maior no grupo de estratégia *muito precoce*.

Ao abordar o desempenho diagnóstico nos subgrupos de 1) pacientes com ATC diagnóstica (53 pacientes excluídos por ATC não diagnóstica) e 2) pacientes sem histórico prévio de DAC (181 pacientes excluídos), o VPN não foi afetado em comparação com a população geral, mas a especificidade aumentou para 76,0% e 76,6%, respectivamente (Tabela 5). Entre 136 pacientes (13%) com ICP prévia, o VPN e a sensibilidade foram altos (91,7% e 99,1%), mas o VPP e a especificidade reduziram para 84,7% e 36,7% (Figura 3, Tabela On-line 2). Em análises adicionais de subgrupos, o VPN manteve-se constante ao se usar um limiar de discriminação de estenose coronariana $\geq 70\%$ (Tabela On-line 3) e avaliar o desempenho diagnóstico ao nível do território vascular coronariano (Tabela On-line 4).

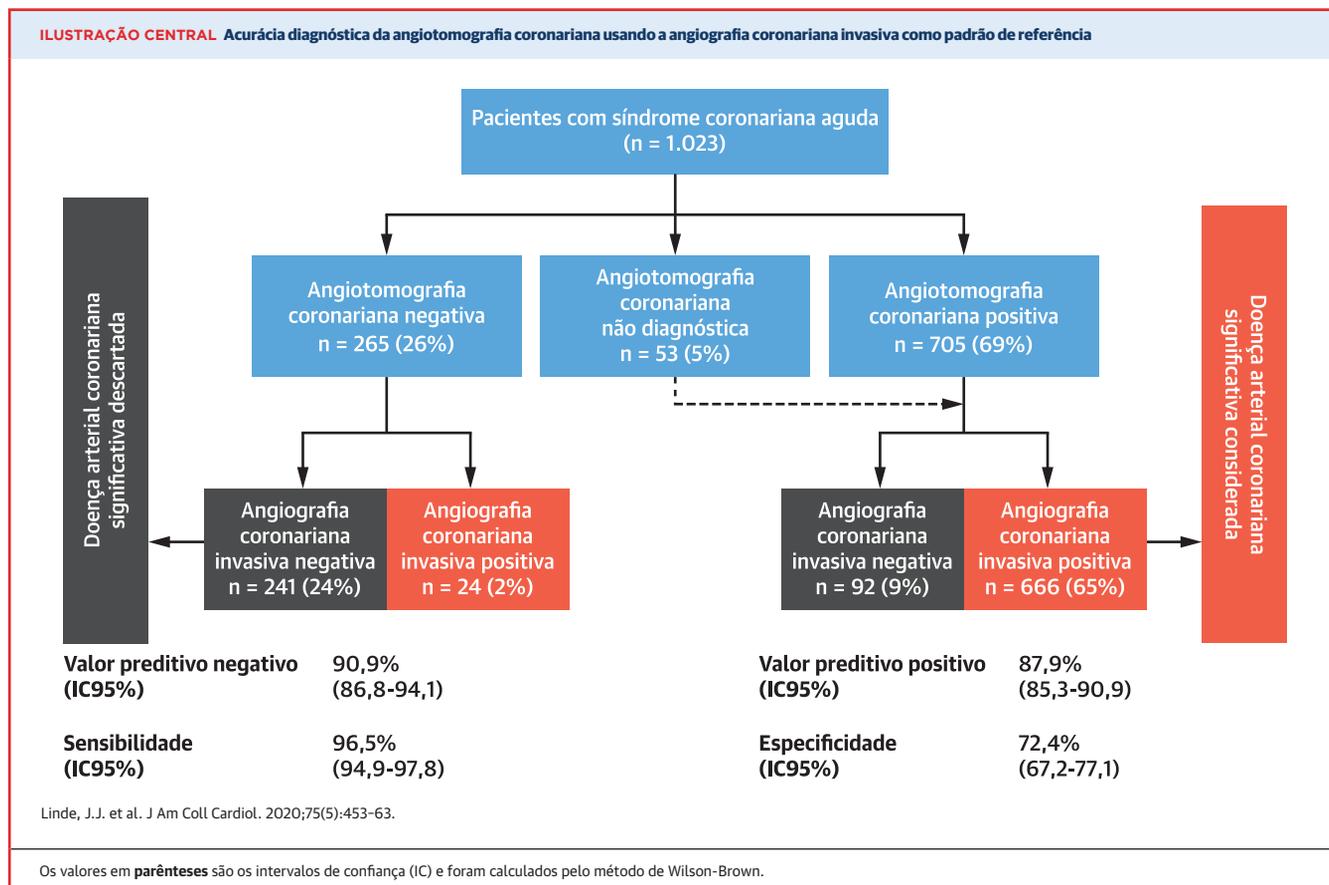
DISCUSSÃO

No estudo VERDICT, constatamos que o desempenho diagnóstico da ATC para descartar ou considerar a presença de DAC significativa (estenose coronariana $\geq 50\%$) em pacientes com SCASSST é alto, com VPN de 90,9% e VPP de 87,9% (Ilustração Central). Além disso, o desempenho diagnóstico da ATC foi igualmente alto quando realizado em até 2 a 3 h em comparação com 2 a 3 dias após o diagnóstico clínico de SCASSST.

Atualmente, a ATC é recomendada para a avaliação clínica de pacientes com dor torácica estável e probabilidade média de DAC pré-teste (4,13). Essa recomendação é baseada nos dados de acurácia diagnóstica de ATC usando a tecnologia de TC de 64 detectores em pa-

TABELA 3 Dados angiográficos coronarianos para exames tomográficos e invasivos

	Todos (n = 1.023)	Muito precoce (n = 583)	Padrão (n = 440)	Valor de p
ATC				
Sem estenose coronariana $\geq 50\%$	265 (25,9)	137 (23,5)	128 (29,1)	0,051
Exame não diagnóstico	53 (5,2)	28 (4,8)	25 (5,7)	0,627
≥ 1 estenose coronariana $\geq 50\%$	705 (68,9)	418 (71,7)	287 (65,2)	0,032
Doença uniarterial	292 (28,5)	179 (30,7)	113 (25,7)	0,091
Doença biarterial	257 (25,1)	138 (23,7)	119 (27,0)	0,246
Doença triarterial	156 (15,2)	101 (17,3)	55 (12,5)	0,042
Escore de cálcio	165 (14-724)	198 (15-790)	132 (14-617)	0,112
ACI				
Sem estenose coronariana $\geq 50\%$	333 (32,6)	181 (31,0)	152 (34,5)	0,265
≥ 1 estenose coronariana $\geq 50\%$	690 (67,4)	402 (69,0)	288 (65,5)	0,032
Doença uniarterial	380 (37,1)	215 (36,9)	165 (37,5)	0,890
Doença biarterial	165 (16,1)	99 (17,0)	66 (15,0)	0,443
Doença triarterial	145 (14,2)	88 (15,1)	57 (13,0)	0,378
Os valores são expressos como n (%) ou mediana (intervalo interquartil). ACI = angiografia coronariana invasiva; ATC = angiotomografia coronariana.				



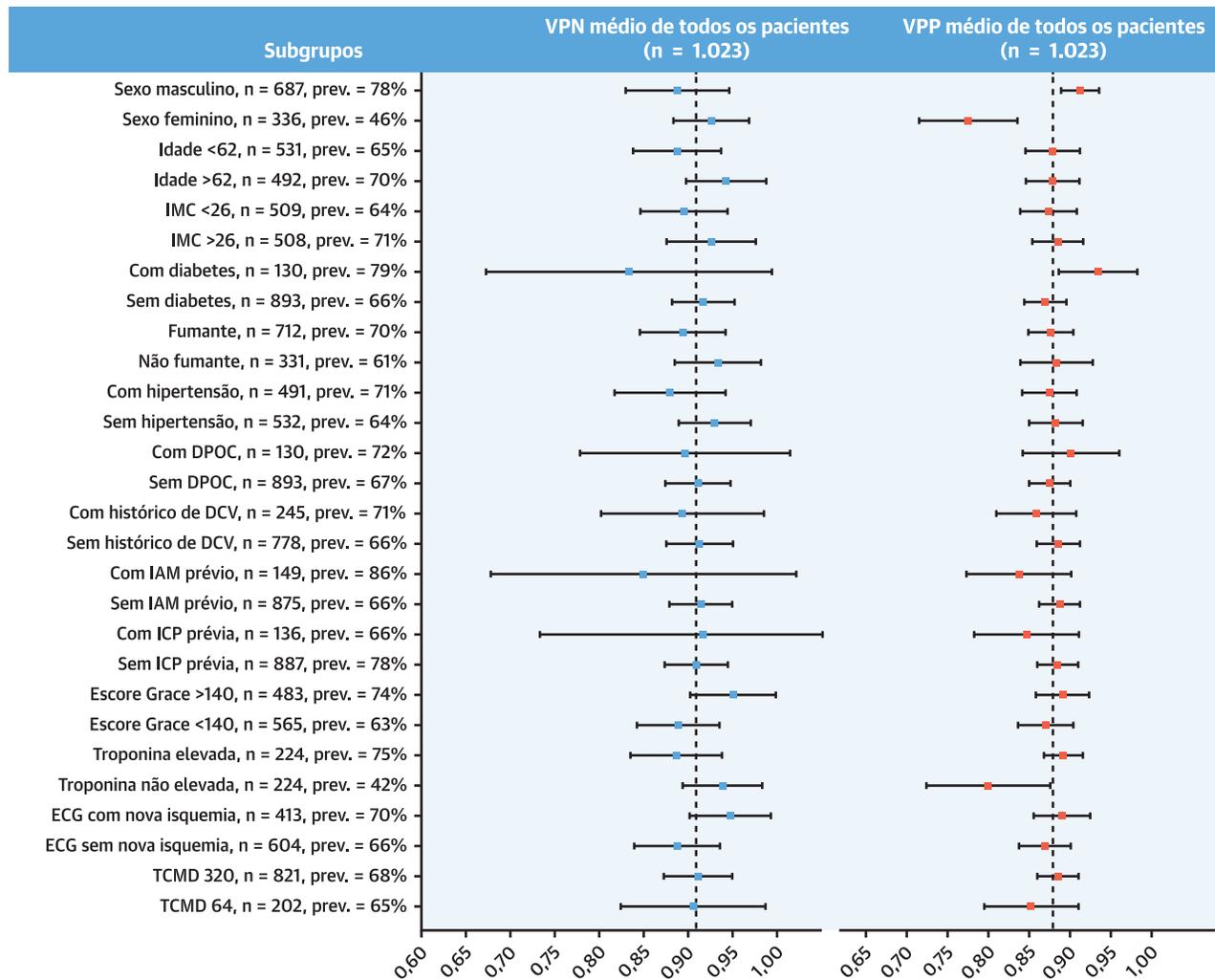
cientes com angina estável, com prevalência de doença de 10% a 63% (5,6,14). Os valores preditivos negativos e positivos relatados nesses estudos de tamanho moderado estavam na faixa de 83% a 99% e 64% a 91%, respectivamente. No estudo VERDICT, examinamos 1.023 pacientes com SCASSST utilizando, principalmente, TC de 320 detectores e, portanto, até onde sabemos, este é o maior estudo sobre acurácia diagnóstica de ATC realizado até o momento. Era possível prever que a alta prevalência de doença nos nossos pacientes com SCASSST (67%) resultaria em um declínio no VPN da ATC. Mesmo assim, constatamos que o VPN da ATC era >90%, em concordância com resultados relatados anteriormente (6,15,16). A grande maioria dos pacientes com resultados falsos negativos de ATC apresentava DAC localizada em pequenos ramos laterais, o que sugere que o VPN da ATC para descartar DAC clinicamente significativa é próximo de 100%. Embora pacientes com dor torácica estável, DAC de alta gravidade, incluindo estenose da ACE, estenose proximal da ADA e/ou doença multiarterial com funções do VE comprometidas tenham indicação de classe I para revascularização (17), o valor específico da revascularização de ramos laterais menores é incerto (17).

A frequência de TCs não diagnósticas em nosso estudo foi de 5,2%, ligeiramente menor do que previamente relatado em um estudo multicêntrico francês (6%) que incluiu 746 pacientes com dor torácica estável examinados com TC de 64 detectores (8). Esse achado é muito provavelmente explicado pelo fato de a maioria

TABELA 4 Acurácia diagnóstica da angiotomografia coronariana para detectar estenose coronariana ≥50% por angiografia coronariana invasiva

	Todos	Muito precoce	Padrão
Nº de pacientes	1.023	583	440
Verdadeiro negativo	241	127	114
Verdadeiro positivo	666	392	274
Falso negativo	24	10	14
Falso positivo	92	54	38
Valor preditivo negativo, %	90,9 (86,8-94,1)	92,7 (87,0-96,4)	89,1 (82,3-93,9)
Valor preditivo positivo, %	87,9 (85,3-90,1)	87,9 (84,5-90,8)	87,8 (83,7-91,2)
Sensibilidade, %	96,5 (94,9-97,8)	97,5 (95,5-98,8)	95,1 (92,0-97,3)
Especificidade, %	72,4 (67,2-77,1)	70,2 (62,9-76,7)	75,0 (67,3-81,7)
Razão de verossimilhança negativa	0,05 (0,03-0,07)	0,04 (0,02-0,07)	0,06 (0,04-0,11)
Razão de verossimilhança positiva	3,49 (2,93-4,16)	3,27 (2,61-4,09)	3,81 (2,89-5,02)
Acurácia, %	88,7 (86,6-90,5)	89,0 (86,2-91,4)	88,2 (84,8-91,0)
Área sob a curva	0,84 (0,82-0,87)	0,84 (0,80-0,87)	0,85 (0,81-0,89)

Os valores são expressos como n ou como indicado (intervalo de confiança de 95%) e foram calculados pelo método de Wilson-Brown.

FIGURA 3 Valores preditivos negativos e positivos da angiotomografia coronariana para prever estenose invasiva da artéria coronária $\geq 50\%$ 

As linhas pontilhadas representam o valor preditivo negativo (VPN) e o valor preditivo positivo (VPP) médio geral para toda a população (n = 1.023). O VPP dos homens, se comparado com o das mulheres, foi significativamente maior (p < 0,001). Os intervalos de confiança (ICs) foram calculados pelo método de Wilson-Brown.

DCV = doença cardiovascular; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; ECG = eletrocardiografia; GRACE = Global Registry of Acute Coronary Events; IAM = infarto agudo do miocárdio; ICP = intervenção coronariana percutânea; IMC = índice de massa corporal; prev. = prevalência de estenose coronariana $\geq 50\%$ por angiografia coronariana invasiva; TCMD = tomografia computadorizada com múltiplos detectores.

dos pacientes da coorte VERDICT ter sido examinada com TC de 320 detectores, nos quais registramos uma frequência ainda menor de ATC não diagnóstica (3,7%). Além disso, o alto VPN na coorte VERDICT foi alcançado com uma dose de radiação consideravelmente mais baixa (5,3 mSv) em comparação com relatos anteriores em pacientes com SCASSST (10 a 21 mSv) (6,15,16), principalmente como consequência de uma dose de radiação muito baixa registrada em pacientes examinados com TC de 320 detectores. Além disso, o VPN foi semelhante em pacientes examinados em até 2 h ou 2 dias após o diagnóstico de SCASSST, o que provavelmente está as-

sociado à frequência cardíaca bem controlada nos dois momentos do nosso estudo.

O VPN não foi influenciado pelas características dos pacientes ou pelo perfil de risco clínico. Esse achado é importante, pois o desempenho diagnóstico da ATC em pacientes com escore de risco GRACE >140 é de interesse clínico substancial, considerando que nós e outros pesquisadores constatamos que a avaliação invasiva precoce e a revascularização coronariana, especialmente nesse subconjunto de pacientes com SCASSST, podem melhorar o desfecho clínico (2,18). A prevalência de DAC significativa em pacientes com escore de risco

TABELA 5 Análise de subgrupos de acurácia diagnóstica para predição de estenose coronariana $\geq 50\%$ em pacientes com ATC diagnóstica e em pacientes sem histórico de doença arterial coronariana

	Pacientes com ATC diagnóstica (53 pacientes excluídos por ATC não diagnóstica)			Pacientes sem histórico de DAC (181 pacientes excluídos por DAC)		
	Todos	Muito precoce	Padrão	Todos	Muito precoce	Padrão
Nº de pacientes	970	555	415	842	490	352
Verdadeiro negativo	241	127	114	222	115	107
Verdadeiro positivo	629	374	255	532	326	206
Falso negativo	24	10	14	20	8	12
Falso positivo	76	44	32	68	41	27
Valor preditivo negativo, %	90,9 (86,8-94,1)	92,7 (87,0-96,4)	89,1 (82,3-93,9)	91,7 (87,5-94,9)	93,5 (87,6-97,2)	89,9 (83,0-94,7)
Valor preditivo positivo, %	89,2 (86,7-91,4)	89,5 (86,2-92,2)	88,9 (84,6-92,2)	88,7 (85,9-91,1)	88,8 (85,2-91,9)	88,4 (83,6-92,2)
Sensibilidade, %	96,3 (94,6-97,6)	97,4 (95,3-98,7)	94,8 (91,4-97,1)	96,4 (94,5-97,8)	97,6 (95,3-99,0)	94,5 (90,6-97,1)
Especificidade, %	76,0 (70,9-80,6)	74,3 (67,0-80,6)	78,1 (70,5-84,5)	76,6 (71,2-81,3)	73,7 (66,1-80,4)	79,9 (72,1-86,3)
Razão de verossimilhança negativa	0,05 (0,03-0,07)	0,04 (0,02-0,07)	0,07 (0,04-0,11)	0,05 (0,03-0,07)	0,03 (0,02-0,06)	0,07 (0,04-0,12)
Razão de verossimilhança positiva	4,02 (3,30-4,89)	3,79 (2,93-4,89)	4,32 (3,18-5,88)	4,11 (3,34-5,06)	3,71 (2,85-4,83)	4,69 (3,34-6,58)
Acurácia, %	89,7 (87,6-91,5)	90,3 (87,5-92,6)	88,9 (85,5-91,8)	89,5 (87,3-91,5)	90,0 (87,0-92,5)	88,9 (85,2-92,0)
Área sob a curva	0,86 (0,84-0,89)	0,86 (0,82-0,89)	0,86 (0,83-0,90)	0,86 (0,84-0,89)	85,7 (82,1-89,2)	87,2 (83,4-90,9)

Os valores são expressos como n ou como indicado (intervalo de confiança de 95%) e foram calculados pelo método de Wilson-Brown. DAC foi definida como infarto agudo do miocárdio e/ou intervenção coronariana percutânea prévios.
ATC = angiotomografia coronariana; DAC = doença arterial coronariana.

GRACE >140 foi de 74%, maior que a prevalência geral da doença em toda a coorte. Apesar disso, o VPN da ATC foi >95% nesses pacientes. Portanto, parece plausível que a ATC realizada antes da ACI em pacientes com SCASSST — independentemente do perfil de risco clínico — possa ser usada para identificar pacientes com maior probabilidade de benefício com revascularização subsequente. O desenho observacional do nosso estudo, no entanto, não permite uma conclusão mais firme, e estudos futuros são necessários para elucidar melhor esse conceito.

A capacidade da ATC de considerar DAC significativa, expressa como VPP, foi um pouco menor que a do VPN. Achados falsos positivos por ATC foram frequentemente causados por TCs não diagnósticas, que, em nosso estudo, foram caracterizadas como positivas e/ou por stent coronário prévio.

Os achados do estudo VERDICT sugerem que, em pacientes com SCASSST, a ATC pode ser realizada em até 2 h após o diagnóstico clínico para identificar rapidamente os pacientes nos quais a avaliação invasiva será inútil. Uma estratégia de diagnóstico usando ATC em pacientes com SCASSST poderia, portanto, reduzir a duração da terapia antitrombótica em pacientes sem DAC significativa e aumentar a relação risco-benefício dessa estratégia médica. O descarte precoce de DAC nesses pacientes também poderia melhorar o fluxo de pacientes em centros de cuidados agudos. Do mesmo modo, a eficiência dos laboratórios de cateterismo aumentaria, pois apenas pacientes com DAC significativa identificada por ATC e, portanto, com alta probabilidade de revascularização subsequente, seriam admitidos para exame invasivo. No entanto, uma estratégia de

ATC em pacientes que necessitam de ACI e revascularização subsequente pode acarretar uma dose geral mais alta de volume de radiação e contraste. O risco clínico geral, no entanto, pode ser insignificante, pois a tecnologia contemporânea da TC está associada a uma dose relativamente baixa de radiação (3,7 mSv para pacientes examinados, neste estudo, com TC com múltiplos detectores de 320 filas) e a baixos volumes de contraste ao usar imagens de baixa kV (19). Além disso, parece provável que a futura integração dos dados da TC coronariana no planejamento do procedimento de ICP, incluindo o tamanho e a gravidade da lesão definida pela TC, a extensão da calcificação do vaso/lesão, o diâmetro de referência do vaso, a presença e a extensão da doença nos ramos laterais etc. reduziria a radiação, o uso de contraste e o tempo de procedimento invasivo (17,20).

LIMITAÇÕES DO ESTUDO. Primeiro, pacientes com disfunção renal, fibrilação atrial conhecida, cirurgia de revascularização do miocárdio prévia e mulheres com menos de 45 anos de idade não foram incluídos no estudo. Portanto, nossos achados podem não se aplicar a esses subconjuntos de pacientes com SCASSST.

Segundo, este foi um estudo pragmático que deixou a decisão de realizar a ATC definida pelo protocolo de pesquisa a critério do médico responsável. Consequentemente, um número considerável de pacientes elegíveis para ATC da coorte VERDICT não foi submetido a ATC. As características clínicas, o perfil de risco e os achados angiográficos invasivos subsequentes foram, no entanto, semelhantes em pacientes com e sem ATC. Portanto, parece provável que nossos achados possam

ser aplicados a todos os pacientes com SCASSST de populações semelhantes.

Terceiro, o componente da ATC do estudo VERDICT foi projetado para determinar a acurácia diagnóstica da ATC para identificar estenose coronariana de diâmetro $\geq 50\%$ usando uma comparação direta entre a ATC e a avaliação por ACI. Portanto, a capacidade da ATC de discriminar entre estenoses coronarianas com FFR positivo e com FFR negativo, medidos de forma invasiva, não pode ser avaliada em nosso estudo. No entanto, foi relatado previamente que a ausência de estenose coronariana ($\geq 50\%$) na ATC descarta estenose hemodinamicamente significativa, medida de forma invasiva pelo FFR, sugerindo que o desfecho primário do estudo não teria sido diferente se a avaliação invasiva sistemática do FFR tivesse sido realizada (21).

No estudo VERDICT, a avaliação funcional de lesões coronarianas intermediárias usando FFR invasivo foi incentivada, mas não obrigatória, em lesões coronarianas estáveis. Consequentemente, o uso de FFR invasivo em nosso estudo pode não refletir a prática clínica atual, na qual o FFR invasivo pode ser mais difundido. Estudos adicionais são necessários para avaliar o valor clínico do FFR em pacientes com SCASSST, especialmente à luz dos recentes avanços na dinâmica computacional dos fluidos, que permitem a avaliação não invasiva dos gradientes de pressão coronariana com base na imagem de ATC (22). Esses estudos de acurácia avaliaram o FFR baseado em TC em pacientes com DAC crônica e relataram maior especificidade e VPP quando comparada à avaliação anatômica isolada. Estudos futuros são necessários para investigar se o FFR adicional baseado em TC

pode melhorar a capacidade de uma estratégia guiada por ATC de “considerar” DAC hemodinamicamente significativa em pacientes com SCASSST.

CONCLUSÕES

A ATC pode ser usada para descartar DAC significativa em pacientes com SCASSST e, portanto, tem potencial para orientar o tratamento do paciente.

CORRESPONDÊNCIA. Dr. Klaus F. Kofoed, Department of Cardiology & Radiology, Rigshospitalet, University of Copenhagen, Blegdamsvej 9, 2100-CPH, Denmark. Email: kkofoed@dadlnet.dk OR klaus.kofoed@regionh.dk. Twitter: @Rigshospitalet.

PERSPECTIVAS

COMPETÊNCIA NO CUIDADO DO PACIENTE E HABILIDADES PROCEDIMENTAIS.

As diretrizes atuais para o manejo de pacientes com SCASSST recomendam angiografia coronariana invasiva, embora até 1/3 dos pacientes não apresentem doença coronariana significativa. A ATC pode detectar ou descartar com precisão doença coronariana significativa em pacientes com SCASSST.

PANORAMA TRANSLACIONAL.

Ensaio clínico randomizados sobre o manejo de pacientes com SCASSST baseado na ATC precoce são necessários para avaliar o impacto da posterior utilização de recursos e os desfechos clínicos.

REFERÊNCIAS

- Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:267-315.
- Kofoed KF, Kelbaek H, Hansen PR, et al. Early versus standard care invasive examination and treatment of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Circulation* 2018;138:2741-50.
- Fanning JP, Nyong J, Scott IA, Aroney CN, Walters DL. Routine invasive strategies versus selective invasive strategies for unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction in the stent era. *Cochrane Database Syst Rev* 2016:CD004815.
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2019 Aug 31 [E-pub ahead of print].
- Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, et al. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1724-32.
- Meijboom WB, Meijis MF, Schuijff JD, et al. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:2135-44.
- Li M, Du XM, Jin ZT, Peng ZH, Ding J, Li L. The diagnostic performance of coronary artery angiography with 64-MSCT and post 64-MSCT: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e84937.
- Gueret P, Deux JF, Bonello L, et al. Diagnostic performance of computed tomography coronary angiography (from the Prospective National Multicenter Multivendor EVASCAN Study). *Am J Cardiol* 2013;111:471-8.
- Hoffmann U, Truong QA, Schoenfeld DA, et al. Coronary CT angiography versus standard evaluation in acute chest pain. *N Engl J Med* 2012;367:299-308.
- Litt HI, Gatsonis C, Snyder B, et al. CT angiography for safe discharge of patients with possible acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2012;366:1393-403.
- Leipsic J, Abbara S, Achenbach S, et al. SCCT guidelines for the interpretation and reporting of coronary CT angiography: a report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2014;8:342-58.
- 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.
- Task Force M, Montalescot G, Sechtem U, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable

coronary artery disease: the Task Force on the Management of Stable Coronary Artery Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34:2949-3003.

14. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, et al. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med* 2008;359:2324-36.

15. Dirksen MS, Jukema JW, Bax JJ, et al. Cardiac multidetector-row computed tomography in patients with unstable angina. *Am J Cardiol* 2005;95:457-61.

16. Kuhl JT, Hove JD, Kristensen TS, et al. Coronary CT angiography in clinical triage of patients at high risk of coronary artery disease. *Scand Cardiovasc J* 2017;51:28-34.

17. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019;40:87-165.

18. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, et al. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;360:2165-75.

19. Tan SK, Yeong CH, Raja Aman RRA, et al. Low tube voltage prospectively ECG-triggered coronary CT angiography: a systematic review of image quality and radiation dose. *Br J Radiol* 2018;91:20170874.

20. Liou KP, Ooi SM, Hoole SP, West NEJ. Fractional flow reserve in acute coronary syndrome: a meta-analysis and systematic review. *Open Heart* 2019;6:e000934.

21. Min JK, Castellanos J, Siegel R. New frontiers in CT angiography: physiologic assessment of coronary artery disease by multidetector CT. *Heart* 2013;99:661-8.

22. Koo BK, Erglis A, Doh JH, et al. Diagnosis of ischemia-causing coronary stenoses by noninvasive fractional flow reserve computed from coronary computed tomographic angiograms. Results from the prospective multicenter DISCOVERFLOW (Diagnosis of Ischemia-Causing Stenoses Obtained Via Noninvasive Fractional Flow Reserve) study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1989-97.

PALAVRAS-CHAVE síndrome coronariana aguda, TC cardíaca, acurácia diagnóstica, *timing*

APÊNDICE Para acesso a tabelas suplementares, consulte a versão *on-line* deste artigo.

COMENTÁRIO EDITORIAL



Angiotomografia de coronárias: uma nova ferramenta em pacientes com angina instável

Jorge Ferreira, MD, PhD*

Em doentes com síndrome coronária aguda (SCA), a estratégia invasiva identifica aqueles com anatomia coronária de risco elevado para revascularização. O benefício da revascularização coronária assenta não só no alívio da isquemia miocárdica, causada por doença obstrutiva limitadora de fluxo, mas também na passivação da lesão coronária culpada, com a prevenção de eventos isquémicos recorrentes (1,2).

Apesar destes benefícios, uma proporção significativa de doentes submetidos a angiografia coronária não é submetida a revascularização, atingindo 46% no registo observacional *Global Registry of Acute Coronary Events* (GRACE) (3). Muitos doentes não apresentam anatomia coronária passível de revascularização e entre 1 a 14% não tem doença obstrutiva (4).

A angiografia coronária por tomografia computadorizada (AngioCor-TC) é um método de imagem com uma utilização crescente na avaliação diagnóstica da doença coronária suspeita ou estabelecida, assente no seu elevado valor preditivo negativo (5).

RESUMO DO ARTIGO

O componente aleatorizado do estudo VERDICT (*Very Early versus Deferred Invasive Evaluation Using Computerized Tomography in Patients with Acute Coronary Syndromes*) comparou o benefício de uma estratégia invasiva muito precoce (<12 horas) com uma estratégia convencional (48-72 horas) em 2147 doentes com SCA sem elevação do segmento ST (6), não se observando diferenças no resultado primário de morte, enfarte do miocárdio, hospitalização por isquemia refratária ou por insuficiência cardíaca (hazard ratio 0,92; IC 95% 0,78-1,08) num seguimento de 4,3 anos (6).

O componente observacional incluiu 48% dos doentes do VERDICT, que realizaram AngioCor-TC (80% com 320 detetores) antes da angiografia invasiva, 583 doentes no braço muito precoce e 440 doentes no braço convencional. Foram excluídos do componente observacional os doentes com cirurgia coronária prévia (5%), fibrilhação auricular (3,5%), creatinina >1,58 mg/dL (1,5%) e mulheres com idade <45 anos (0,9%). Foram ainda excluídos doentes por motivo logístico (23%) ou por outros motivos médicos (16%).

A população incluída reflete a de um ensaio clínico, pela idade média de 62 anos e pela prevalência baixa de comorbilidades (13% de diabetes). A proporção de doentes com angina instável foi de 22%. O volume médio de contraste administrado foi de 85 mL no AngioCor-TC e de 66 mL na angiografia invasiva, e a dose de radiação de 5,3 mSv e 2,3 mSv, respetivamente. A proporção de doentes sem doença obstrutiva (<50%) foi muito elevada (33%) e nos que tinham doença obstrutiva, a maioria apresentou doença de 1 vaso (55%). A revascularização coronária foi efetuada em 56% dos doentes no componente aleatorizado (6).

Para o critério de doença coronária obstrutiva $\geq 50\%$, o AngioCor-TC foi negativo em 265 doentes (26%), dos quais 24 tinham doença na angiografia invasiva (valor preditivo negativo de 90,9%).

A avaliação por AngioCor-TC foi considerada não diagnóstica em 53 doentes (5%), que foram incluídos no grupo com doença obstrutiva (705 doentes, 69%). A angiografia invasiva foi negativa em 92 doentes, pelo que o valor preditivo positivo do AngioCor-TC foi de 87,9%.

Não houve diferenças significativas no desempenho do AngioCor-TC entre os braços muito precoce e convencional, no critério de doença coronária obstrutiva $\geq 70\%$ ou na análise por território vascular coronário.

* Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Portugal.

IMPLICAÇÕES PARA O MUNDO LUSÓFONO

Apesar do seu valor na estratificação prognóstica, o AngioCor-TC é maioritariamente usado para a exclusão de doença coronária obstrutiva em indivíduos com probabilidade pré-teste baixa ou intermédia, pelo seu elevado valor preditivo negativo. No contexto de um enfarte do miocárdio, onde a prevalência de doença coronária não obstrutiva (MINOCA) é baixa, sendo em média de 6% numa meta-análise com 27 estudos de grande dimensão, de 4,4% em no Registo Português de SCA, o benefício da exclusão de doença obstrutiva é muito limitado (4,7). Na era das troponinas ultrasensíveis, como a proporção de doença coronária não obstrutiva é mais elevada nos doentes com o diagnóstico final de angina instável, o AngioCor-TC poderá ser útil nestes doentes, para a exclusão de doença obstrutiva e permitir a alta hospitalar mais precoce. No Registo Brasileiro *Acute Coronary Care Evaluation of Practice Registry* (ACCEPT) a proporção de doentes com angina instável foi de 32% (8). A identificação de outras variáveis preditivas de ausência de doença obstrutiva ou

associadas a não revascularização poderia ajudar na seleção para AngioCor-TC.

Para além das limitações associadas aos critérios de exclusão do estudo e referidas pelos Autores, a população do estudo não reflete a do mundo real e a disponibilidade de aparelhos com 320 detetores ainda é escassa. Por outro lado, o valor preditivo positivo de 90,9%, descrito pelos Autores como elevado, também pode ser encarado pelo prisma de não identificação de doença obstrutiva em 9,1% dos doentes com SCA, portadores de doença coronária significativa.

CONCLUSÕES

Numa população muito selecionada de doentes com SCA sem elevação do segmento ST e que incluiu mais de 20% de doentes com angina instável, o AngioCor-TC revelou um valor preditivo negativo para ausência de doença coronária obstrutiva de 90,9%, tendo como padrão a angiografia invasiva. Este método de imagem poderá ser útil na identificação de doentes com angina instável que não necessitam de angiografia invasiva.

REFERÊNCIAS

1. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of Coronary Artery Disease. *Circulation* 2005;111:3481-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.537878.
2. Meier B. Plaque sealing by coronary angioplasty. *Heart* 2004;90:1395-8. doi:10.1136/hrt.2004.034983
3. Jedrzkiewicz S, Goodman SG, Yan RT, et al. Temporal trends in the use of invasive cardiac procedures for non-ST segment elevation acute coronary syndromes according to initial risk stratification. *Can J Cardiol* 2009;25:e370-e376. doi:10.1016/s0828-282x(09)70163-1
4. Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, Tavella R, Beltrame JF. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation* 2015;131:861-70. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011201
5. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2020;41:407-77. doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425
6. Kofoed KF, Kelbaek H, Hansen PR, et al. Early versus standard care invasive examination and treatment of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Circulation* 2018;138:2741-50.
7. Sá FM, Carvalho R, Santos LG, et al. Dual anti-platelet therapy in myocardial infarction with non-obstructive coronary artery disease - insights from a nationwide registry. *Rev Port Cardiol* 2020;in press.
8. Piva e Mattos LA, Berwanger O, Santos ES, et al. Clinical Outcomes at 30 days in the Brazilian Registry of Acute Coronary Syndromes (ACCEPT). *Arq Bras Cardiol* 2013;100:6-13.

O PRESENTE E O FUTURO

REVISÃO DO ESTADO DA ARTE DO JACC

Manejo da pericardite aguda e recorrente



Revisão do Estado da Arte do JACC

Juan Guido Chiabrando, MD,^{ab,*} Aldo Bonaventura, MD,^{a,c,*} Alessandra Vecchié, MD,^{a,c} George F. Wohlford, PHARM, D,^d Adolfo G. Mauro, PHD,^a Jennifer H. Jordan, PHD,^{ae} John D. Grizzard, MD,^f Fabrizio Montecucco, MD, PHD,^g Daniel Horacio Berrocal, MD, PHD,^b Antonio Brucato, MD,^b Massimo Imazio, MD,^h Antonio Abbate, MD, PHD^a

RESUMO

A pericardite está relacionada à inflamação das camadas pericárdicas, a qual resulta de diversos estímulos que desencadeiam uma resposta imune estereotipada e caracterizada por dor no peito associada frequentemente a alterações eletrocardiográficas peculiares e, às vezes, acompanhada de derrame pericárdico. A pericardite aguda geralmente é autolimitada e não apresenta risco à vida; ainda assim, ela pode causar incapacidade significativa em curto prazo, apresentar complicações devido a um grande derrame pericárdico ou a um tamponamento e ter um risco significativo de recorrência. O principal pilar do tratamento da pericardite é representado por medicamentos anti-inflamatórios. Contudo, os tratamentos anti-inflamatórios variam tanto em relação à eficácia quanto em relação ao perfil dos efeitos colaterais. O objetivo desta revisão é resumir o manejo atualizado da pericardite aguda e recorrente. © 2020 por American College of Cardiology Foundation

A pericardite está relacionada à inflamação das camadas pericárdicas e é a forma mais comum das doenças pericárdicas (1). Ela pode estar associada ao derrame pericárdico, que pode levar ao comprometimento do enchimento cardíaco (tamponamento). A doença pode se dar como uma forma isolada ou uma manifestação cardíaca de um distúrbio sistêmico (por exemplo, doenças autoimunes ou autoinflamatórias). A pericardite pode ocorrer devido a causas infecciosas e não infecciosas, embora geralmente seja idiopática (2,3). A apresentação clínica da pericardite pode diferir significativamente no momento da apresentação, dos sintomas e do prognóstico. Nesta revisão, o objetivo é resumir as principais atualizações relacionadas à fisiopatologia, ao diagnóstico e ao manejo da pericardite

aguda e recorrente e complicações relacionadas, como o tamponamento cardíaco e a pericardite constrictiva.

DEFINIÇÕES

A pericardite pode ser classificada como aguda, incessante, recorrente ou crônica (Tabela 1). A pericardite aguda é complicada por recorrências em 20 a 30% dos casos, e até 50% dos pacientes com episódio recorrente de pericardite apresentam mais recorrências (4).

PERICARDITE AGUDA

EPIDEMIOLOGIA. Faltam dados epidemiológicos exatos para a pericardite aguda. A incidência foi relatada como



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

^aVCU Pauley Heart Center, Virginia Commonwealth University, Richmond, Virginia, EUA; ^bDepartment of Cardiology, Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina; ^cFirst Clinic of Internal Medicine, Department of Internal Medicine, University of Genoa, Genoa, Itália; ^dVCU School of Pharmacy, Virginia Commonwealth University, Richmond, Virginia, EUA; ^eDepartment of Biomedical Engineering, Virginia Commonwealth University, Richmond, Virginia, EUA; ^fDepartment of Radiology, Virginia Commonwealth University, Richmond, Virginia, EUA; ^gIRCCS Ospedale Policlinico San Martino Genova-Italian Cardiovascular Network, Genoa, Itália; ^hDepartment of Biomedical and Clinical Sciences "Sacco", University of Milano, Ospedale Fatebenefratelli, Milan, Itália; e ⁱUniversity Cardiology, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Turin, Itália. *Os Drs. Chiabrando e Bonaventura contribuíram igualmente para este trabalho. Os Drs. Brucato e Imazio receberam financiamento de pesquisa e atuaram como consultores da Swedish Orphan Biovitrum e da Acarpia. O Dr. Abbate recebeu financiamento de pesquisa e atuou como consultor da Swedish Orphan Biovitrum, da Kiniska e da Olatec. Todos os demais autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

DESTAQUES

- A pericardite é a doença mais comum do pericárdio. A pericardite, geralmente autolimitada, pode trazer consigo um risco significativo de complicações agudas e de recorrências.
- O diagnóstico imediato e o tratamento adequado da pericardite aguda podem reduzir o risco de complicações agudas e de recorrências.
- Novas terapias, como os bloqueadores de IL-1, mostram resultados promissores em pacientes com pericardite recorrente/refratária.
- São necessários estudos futuros para aprofundar o conhecimento sobre a fisiopatologia da pericardite e fornecer terapias direcionadas.

27,7 casos a cada 100.000 pessoas-ano em uma área urbana no norte da Itália, com miocardite concomitante em cerca de 15% dos casos (5). A pericardite aguda é diagnosticada em 0,2% de todas as internações cardiovasculares hospitalares e é responsável por 5% das internações de urgência por dor no peito na América do Norte e na Europa Ocidental (6-9).

ETIOLOGIA. Nos países desenvolvidos, presume-se que os vírus sejam os agentes etiológicos mais prevalentes, uma vez que um episódio agudo de pericardite é frequentemente precedido por uma síndrome gastrointestinal ou uma síndrome semelhante à gripe (10,11). De fato, observou-se uma incidência maior de pericardite aguda durante a estação fria (12). Maisch et al. (13) mostraram que apenas 14% dos casos são de origem infecciosa, viral ou bacteriana, tendo como os agentes mais prevalentes: *Mycobacterium tuberculosis*, *Borrelia burgdorferi*, Parvovírus B19 e Epstein-Barr. Em um estudo prospectivo realizado na França, não foi fornecido nenhum diagnóstico etiológico em 55% dos casos, mas 1/5 dos casos de pericardite foi classificado como síndrome de lesão pós-cardíaca (14). Essa última etiologia está aumentando progressivamente nos países desenvolvidos devido ao aumento da quantidade de procedimentos cardíacos, como cirurgia cardíaca (especialmente cirurgia de revascularização do miocárdio), inserção de marca-passo, ablação por radiofrequência, implante transcater de válvula aórtica e, mais raramente, intervenção coronária percutânea (15-17). Outras causas específicas a serem levadas em consideração são doenças autoimunes, hipotireoidismo (tanto autoimune quanto pós-cirúrgico) e câncer, tanto como metástase de uma fonte primária (câncer de pulmão, mama e linfomas) quanto como resultado da radioterapia para câncer torácico (18-20). Recentemente,

a pericardite associada ao inibidor do ponto de verificação imune foi descrita em uma pequena quantidade de pacientes (21). Essa condição requer atenção especial devido à sua gravidade e à necessidade de terapia imunossupressora.

Nos países em desenvolvimento, a tuberculose é a causa mais frequente de pericardite aguda (22). A incidência de pericardite tuberculosa tem aumentado ainda mais nas últimas décadas devido à epidemia do vírus da imunodeficiência humana (22,23).

Apesar de inúmeras tentativas de identificar uma causa precisa, a maioria dos casos é referida como “idiopática”, embora esse termo reflita, na verdade, a incapacidade de estabelecer uma etiologia específica (3). Na verdade, muitos casos são considerados como de origem viral não diagnosticada ou relacionados a uma resposta imune a um vírus ou outros patógenos.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS. Diagnóstico. Com base nas diretrizes atuais da *European Society of Cardiology* (1), são necessários pelo menos dois dos quatro critérios a seguir para o diagnóstico de pericardite aguda: 1) dor no peito; 2) atrito pericárdico; 3) alterações no eletrocardiograma (ECG); e 4) derrame pericárdico novo ou com agravamento. A elevação de marcadores inflamatórios [ou seja, proteína C-reativa (PCR), velocidade de hemossedimentação (VHS) e elevação de contagem de glóbulos brancos (GB)] e a evidência de inflamação pericárdica por uma técnica de imagem [tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética cardíaca (RMC)] podem auxiliar no diagnóstico e no monitoramento da atividade da doença (1).

Dor no peito. Dor aguda no peito com início rápido é o principal sintoma da pericardite aguda. Embora a dor pericárdica também possa ser maçante ou latejante, em muitos casos, a dor melhora ao se sentar e se inclinar para a frente. De modo semelhante, a dor tem uma relação clara com inspiração da respiração, tosse e, algumas vezes, soluços. Também são comuns casos de dor que irradia para a borda do trapézio (24).

Exame físico. Pacientes com pericardite aguda geralmente demonstram estar desconfortáveis ou ansiosos e podem apresentar taquicardia sinusal e febre baixa. Um atrito pericárdico pode ser ouvido na borda externa esquerda quando o paciente estiver em uma posição inclinada para frente ou sobre os cotovelos e joelhos. Esse atrito é causado pela fricção entre as duas camadas pericárdicas inflamadas.

Quando uma doença sistêmica está associada à pericardite, manifestações não cardíacas dessa doença podem estar presentes durante a avaliação clínica (como perda de peso, suores noturnos, erupções cutâneas, artrite etc.).

ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

AINH = anti-inflamatório não hormonal
GB = glóbulos brancos
PCR = proteína C reativa
PEC = pericardite efusivo-constritiva
VE = ventrículo/ventricular esquerdo
VHS = velocidade de hemossedimentação

TABELA 1 Definições de pericardite de acordo com o momento de apresentação	
	Definição
Aguda	Evento com duração < 4 a 6 semanas
Incessante	Evento com duração > 4 a 6 semanas sem remissão
Recorrente	Novos sinais e sintomas de inflamação pericárdica após um intervalo sem sintomas de 4 a 6 semanas
Crônica	Pericardite com duração > 3 meses

Eletrocardiograma. As alterações no ECG resultam da inflamação do epicárdio e do miocárdio adjacente, uma vez que o pericárdio parietal é eletricamente silencioso. Alterações sequenciais são observadas em aproximadamente 60% dos pacientes apenas e estão resumidas na Figura 1 (25). A depressão do segmento PR com supradesnivelamento do segmento ST é bastante específica para pericardite, mas até 40% dos pacientes apresentam alterações atípicas e não diagnósticas. As modificações no ECG podem ser difusas ou localizadas, com a depressão do PR podendo ser o único sinal.

Biomarcadores. Atualmente, não há nenhum biomarcador específico disponível para pericardite. Pelo menos 30% dos pacientes com pericardite apresentam algum grau de elevação específica das troponinas cardíacas I ou T, o que confirma o acometimento concomitante do miocárdio subepicárdico (26,27). A pericardite com miocardite associada é definida como miopericardite. Nesse caso, os pacientes apresentam elevação da troponina I ou T ou sinais de acometimento do miocárdio na RMC sem novo aparecimento de anormalidades focais ou difusas da função ventricular esquerda (VE) (1). A perimicardite é usada para descrever a síndrome inflamatória miopericárdica, na qual a evidência do acometimento miocárdico está associada a um novo início ou ao agravamento do movimento focal ou difuso da parede VE (1). Diferentemente da síndrome corona-

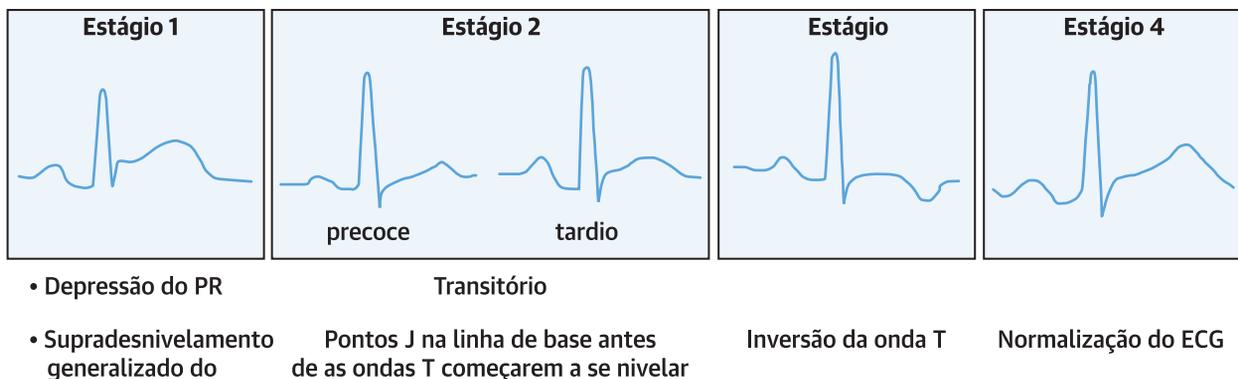
ria aguda, a elevação da troponina I ou T não é um marcador prognóstico negativo na miopericardite/perimicardite (27).

Os marcadores de inflamação (GB, VHS e PCR) ficam elevados em até 80% dos casos, mas não são sensíveis ou específicos a pericardite aguda. No entanto, a PCR de alta sensibilidade identifica os pacientes com maior risco de recorrências (28).

Imagem. A imagem cardíaca é parte integrante do processo de diagnóstico e estadiamento da pericardite (29,30), conforme indicado pela declaração de posicionamento da *European Association of Cardiovascular Imaging* quanto à imagem multimodal na doença pericárdica (31) e conforme as recomendações clínicas para imagem cardiovascular de multimodalidade de pacientes com doença pericárdica da *American Society of Echocardiography* (32).

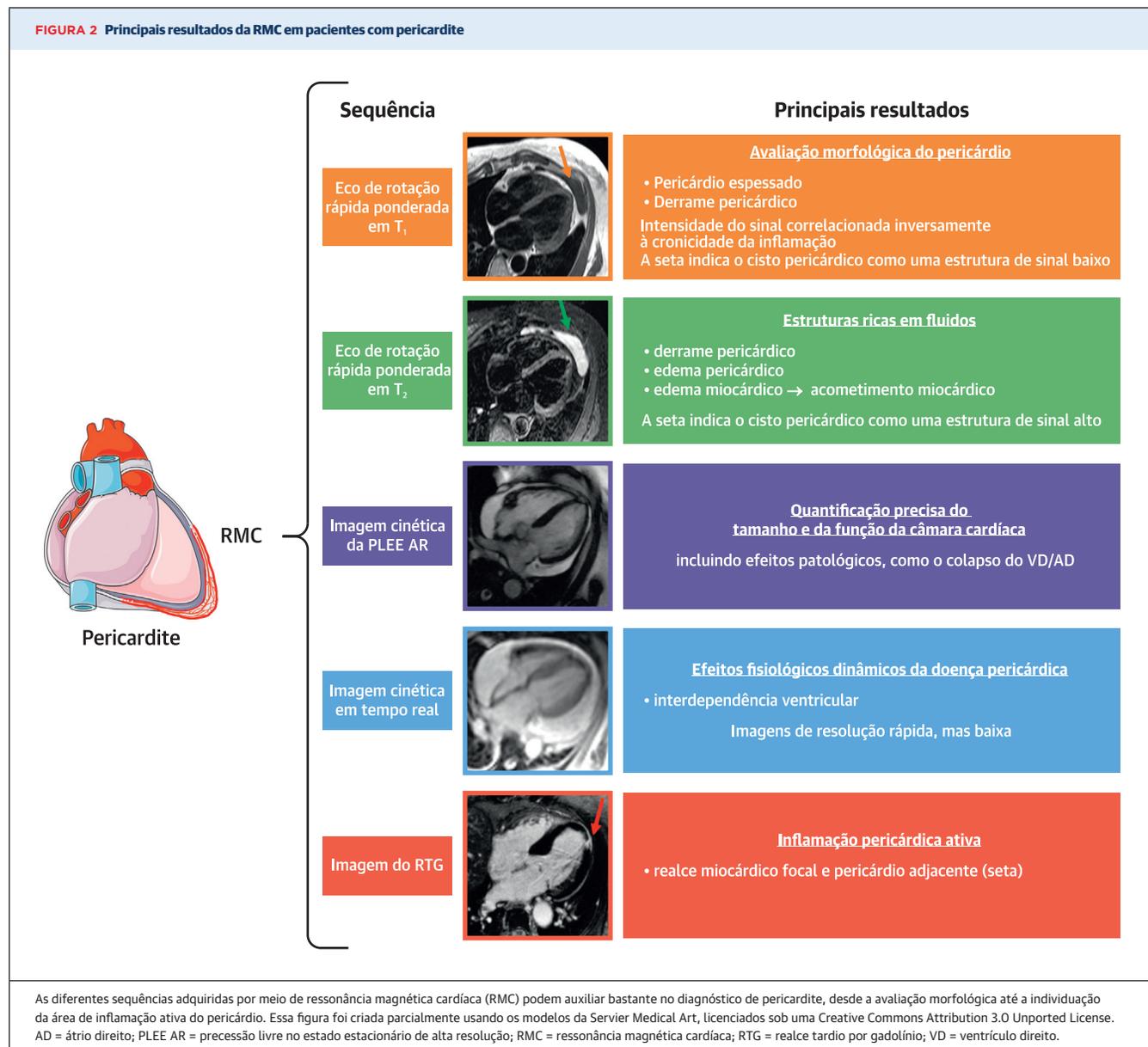
A ecocardiografia é o primeiro e, muitas vezes, o único exame de imagem necessário para pacientes com pericardite aguda. Embora seja normal em 40% dos casos, esse teste é essencial para identificar complicações, como tamponamento ou pericardite constritiva, e pode ajudar a monitorar a evolução do derrame pericárdico ao longo do tempo, além da resposta à terapia médica (32). Além disso, a ecocardiografia permite uma quantificação indireta do derrame pericárdico, descrita de modo semiquantitativo com base no tamanho do espaço livre de eco entre as camadas pericárdicas no final da diástole: trivial (somente na sístole), pequeno (< 10 mm), moderado (10 a 20 mm), grande (21 a 25 mm) e muito grande (> 25 mm) (32). Um grande líquido pericárdico pode identificar pacientes com pericardite aguda com maior risco de complicações (18). Além disso, a ecocardiografia pode ajudar a fornecer uma avaliação em tempo real durante uma drenagem peri-

FIGURA 1 Mudanças de ECG em pericardite aguda



No primeiro estágio, observam-se a depressão do segmento PR e o supradesnivelamento generalizado do segmento ST. O segundo estágio é a normalização desses resultados. No terceiro estágio, predomina uma inversão da onda T. O quarto estágio é representado pela normalização de todas essas alterações. ECG = eletrocardiograma.

FIGURA 2 Principais resultados da RMC em pacientes com pericardite



cárdica em um cenário de derrame pericárdico grave ou tamponamento cardíaco. Ela também pode ajudar a determinar uma disfunção ventricular concomitante que possa sugerir um componente da miocardite (33). Pacientes que apresentam acometimento miocárdico têm menor tensão longitudinal e circunferencial em todas as três camadas miocárdicas e nos níveis basal, médio-ventricular e apical. A torção VE também é menor em comparação a indivíduos normais devido à menor rotação apical (34). A ecocardiografia transesofágica pode ser cogitada quando a ecocardiografia transtorácica estiver abaixo do ideal. Entre as limitações da ecocardiografia, tem-se a detecção de derrames loculados ou a

presença de um coágulo, bem como a dificuldade de uma caracterização e quantificação precisa da quantidade de líquido pericárdico (32). O uso da ecocardiografia tridimensional pode, no entanto, ajudar na identificação e caracterização de derrames loculados.

A RMC é um teste adjuvante em pacientes com pericardite (30), sendo bastante útil quando as imagens da ecocardiografia forem ambíguas ou quando houver suspeita de acometimento miocárdico (35). A RMC apresenta informações morfológicas e hemodinâmicas. Na Figura 2, são detalhadas as características do pericárdio avaliado por meio da RMC e de imagens de casos. O realce tardio por gadolínio (RTG) pode fornecer

TABELA 2 Diagnóstico diferencial da pericardite aguda

Diagnóstico	Apresentação clínica	Resultados do ECG	Ecocardiografia	Angiografia coronariana	RMC	Biomarcadores
Síndrome de Takotsubo	Dor no peito, dispneia, síncope, arritmias, morte cardíaca súbita. Geralmente, em pacientes mulheres mais velhas, desencadeado por um evento emocional ou esforço.	Supradesnivelamento do segmento ST, inversão da onda T, prolongamento do segmento QTc.	Hipocinesia/acinesia apical, médio-ventricular, basal ou focal.	Ausência de DAC obstrutiva ou evidência angiográfica de ruptura aguda da placa.	Edema ventricular transmural nas áreas de disfunção ventricular; anormalidades do movimento da parede regional de acordo com os padrões anatômicos. Sem RTG.	BNP acentuadamente elevado, níveis de troponina I/T levemente maiores.
Infarto do miocárdio	Dor no peito, dispneia, arritmias, morte cardíaca súbita.	Supradesnivelamento do segmento ST e/ou inversão da onda T.	Anormalidades regionais do movimento da parede de acordo com a distribuição da artéria coronária epicárdica.	Doença arterial coronariana com ruptura aguda de placa, formação de trombo e dissecação coronariana.	Edema subendocárdico ou transmural em locais de anomalias dos movimentos da parede. Anormalidades regionais do movimento da parede de acordo com a distribuição da artéria coronária epicárdica. RTG brilhante, normalmente subendocárdico ou transmural, em uma distribuição da artéria coronária epicárdica.	Os níveis de troponina I/T aumentaram significativamente. O BNP aumentou levemente.
Miocardite	Dor no peito, dispneia, insuficiência cardíaca aguda, morte súbita cardíaca. Geralmente em populações jovens ou de meia-idade, muitas vezes precedidas por uma infecção do trato respiratório superior ou enterite.	Alterações não específicas do segmento ST e da onda T (o supradesnivelamento difuso do segmento ST geralmente é observado na miopericardite/ perimiocardite).	Disfunção sistólica global (às vezes regional ou segmentar). O acometimento pericárdico também pode estar presente.	Ausência de DAC obstrutiva ou evidência angiográfica de ruptura aguda da placa.	Edema subepicárdico basal e lateral. Geralmente, disfunção global, a menos que o edema regional/ RTG seja grave. Muitas vezes, o RTG de baixa intensidade ou brilhante está presente com uma distribuição não coronariana focal subepicárdica ou não ventricular "desigual".	Os níveis de troponina I/T aumentaram significativamente. O BNP aumentou levemente.
Pericardite aguda	Dor no peito com alterações de acordo com a posição (pior ao se inclinar para trás), atrito pericárdico, derrame pericárdico.	Depressão do segmento PR, supradesnivelamento do segmento ST côncavo, inversão da onda T.	Derrame pericárdico, tamponamento cardíaco, fisiologia constritiva.	Ausência de DAC obstrutiva ou evidência angiográfica de ruptura aguda da placa.	RTG do pericárdio. Na imagem cinética, é possível ver a fisiologia constritiva. Geralmente, o edema e o RTG do miocárdio estão ausentes.	Troponina I/T levemente elevada algumas vezes. Níveis de BNP geralmente normais

BNP = peptídeo natriurético cerebral; DAC = doença arterial coronariana; QTc = intervalo QT corrigido; RMC = ressonância magnética cardíaca; RTG = realce tardio de gadolínio.

informações precisas sobre a presença e a gravidade da inflamação pericárdica, com uma sensibilidade de quase 94% (36). O RTG está ausente ou é mínimo em condições fisiológicas, uma vez que o pericárdio normal não é vascularizado; já a pericardite aguda está associada à neovascularização. Curiosamente, foi encontrada uma correlação entre o RTG e os marcadores histológicos de inflamação e neovascularização (37). A medição do RTG pode ajudar a identificar indivíduos com alto risco de complicações, uma vez que pacientes com múltiplas recorrências e RTG maior apresentam uma taxa de remissão clínica reduzida (38). A modulação da terapia de acordo com o nível de inflamação é outra aplicação intrigante da avaliação do RTG, juntamente com a redução da PCR. A RMC pode ser realizada em caso de dúvida ou em pacientes com várias recorrências, pois demonstra reduzir a incidência de recorrências e diminuir a administração de medicamentos, principalmente corticoides (39). Em um estudo recente em pacientes com pericardite recorrente, o espessamento pericárdico observado por meio da RMC realizada dentro de 4 semanas a partir do início dos sintomas demonstrou prever desfechos adversos independentemente dos níveis de PCR, enquanto o RTG foi associado a um risco menor (40). Não se sabe, porém, se a repetição da RMC após o tratamento apresenta valor prognóstico adicional.

A avaliação combinada da inflamação pericárdica com RTG e do edema pericárdico nas sequências ponderadas em T2 pode determinar o estágio da inflamação.

Um RTG proeminente com um sinal aumentado nas sequências ponderadas em T2 está associado à inflamação aguda, já a ausência do sinal T2 elevado representa a fase crônica. Um aumento do RTG com um sinal T2 normal sugere uma fase subaguda da inflamação, caracterizada pela resolução do edema (41).

A RMC pode definir a presença eventual e a extensão do acometimento miocárdico com RTG miocárdico. A RMC também tem uma função na avaliação de pacientes estáveis com suspeita de fisiopatologia constritiva e evidência inconclusiva na ecocardiografia, mas seu uso em caso de comprometimento hemodinâmico é desencorajado (31).

A RMC tem limitações: o custo e a disponibilidade podem limitar o uso e, para se obter uma qualidade de imagem diagnóstica adequada, são necessários ritmo cardíaco estável e retenção da respiração. Por fim, embora o uso de RMC a 1,5-T em pacientes com marca-passos/desfibriladores esteja aumentando, o uso de gadolínio é contraindicado em caso de disfunção renal avançada (41,42).

Uma das vantagens da TC é o curto tempo de aquisição e uma resolução espacial muito alta. Após a administração de contraste endovenoso, pode ser observado um realce do pericárdio espessado em caso de suspeita de pericardite ou infiltração tumoral (32). Ela é particularmente sensível para identificar a calcificação pericárdica e pode permitir uma caracterização inicial do líquido pericárdico melhor que a ecocardiografia.

Infelizmente, o pericárdio só pode ser visualizado claramente nos pontos circundados por gordura e não imediatamente adjacentes ao miocárdio. Outra limitação é a incapacidade de fazer uma avaliação hemodinâmica em tempo real usando manobras respiratórias para testar a interdependência ventricular.

Diagnóstico diferencial e manejo. Durante a avaliação da dor no peito, devem ser descartados outros diagnósticos que não sejam de pericardite (Tabela 2). Febre (> 38 °C), início subagudo, grande derrame pericárdico (> 20 mm na ecocardiografia), tamponamento cardíaco e falta de resposta à terapia anti-inflamatória após 1 semana de tratamento (11,28) estão associados a um prognóstico pior. Os pacientes com essas características, bem como aqueles com risco aumentado de tamponamento e constrição, devem ser hospitalizados (18). Outros preditores menores de pior prognóstico são: imunossupressão, trauma e anticoagulação oral (8,18).

TRATAMENTO. A terapia anti-inflamatória é o pilar da pericardite aguda (Ilustração Central). Na Figura 3, descrevem-se algoritmos de tratamento para pericardite aguda e recorrente, bem como suas complicações (como tamponamento cardíaco e pericardite constrictiva).

Anti-inflamatórios não hormonais. Os anti-inflamatórios não hormonais (AINHs) são recomendados com base na experiência clínica, embora nenhum ensaio clínico randomizado tenha demonstrado sua eficácia em relação à pericardite aguda.

Durante um episódio agudo, a dose recomendada de ibuprofeno oral é de 600 a 800 mg a cada 8 h. Também pode ser usada indometacina oral com dose de 50 mg a cada 8 h (1,54). O ceterolaco pode ser usado como alternativa para pacientes que não possam tomar medicação oral ou que apresentam dor intensa; no entanto, seu uso deve ser limitado a no máximo 5 dias (43). É preferível a administração de aspirina 750 a 1.000 mg 3 vezes ao dia em pacientes com doença arterial coronariana concomitante (44). Foi demonstrado que o uso de AINHs aumenta em 3,8 vezes o risco de úlceras gastrointestinais em comparação a pacientes sem uso de AINHs (45). Outros exemplos de toxicidades são: sangramento (46), hipertensão arterial (47) e insuficiência renal (48).

Colchicina. A colchicina tem um efeito anti-inflamatório conhecido que bloqueia a polimerização da tubulina com consequente comprometimento da montagem dos microtúbulos, inibindo a formação de inflamassomas e a liberação de citocina nos GBs, principalmente granulócitos (49). Recomenda-se uma dosagem ajustada ao peso para pacientes com pericardite aguda, além do uso de aspirina ou outro AINH (4). Embora os AINHs sejam descontinuados gradualmente quando a dor desaparece

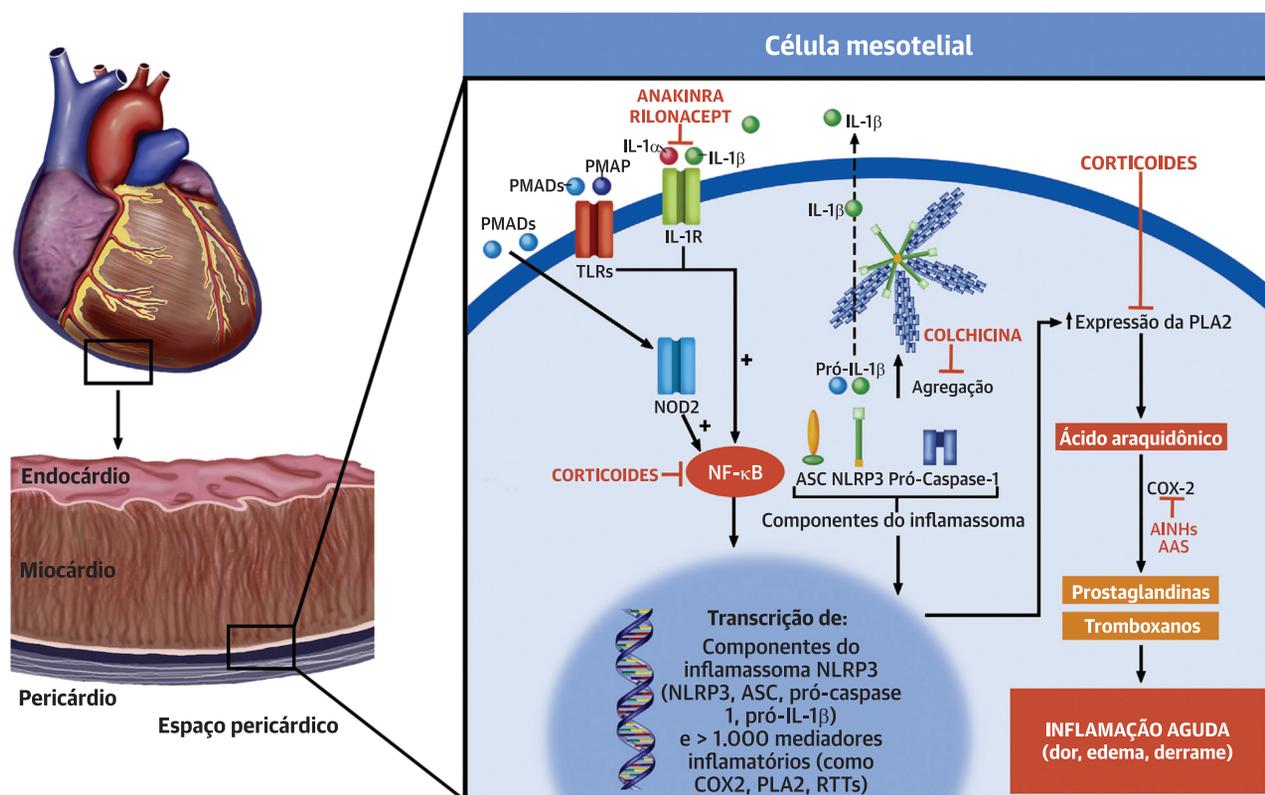
e a PCR se normaliza, pode ser cogitada uma continuação mais longa com ou sem redução gradual da colchicina para evitar a persistência dos sintomas e a recorrência. No ponto de melhora dos sintomas e de normalização da PCR (< 3,0 mg/L), a dose do agente pode ser reduzida gradualmente (50). O benefício da colchicina está bem estabelecido tanto na pericardite aguda quanto na pericardite recorrente (Tabela 3) (4,51-54). O estudo COPE (*Colchicine for acute PERicarditis/Colchicina para Pericardite Aguda*), incluindo pacientes com um primeiro episódio de pericardite aguda, mostrou que a colchicina reduziu significativamente a persistência dos sintomas nas 72 h, assim como a taxa de recorrência (51). Esses resultados foram confirmados no ensaio clínico ICAP (*Investigation on Colchicine for Acute Pericarditis/Investigação sobre Colchicina para Pericardite Aguda*), no qual a colchicina também reduziu significativamente a taxa de hospitalização (4). Porém, em um recente ensaio aberto com pacientes com pericardite idiopática aguda (não tratada anteriormente com corticoides), a colchicina não mostrou uma melhora em relação ao tratamento anti-inflamatório padrão (55). Portanto, o estudo teve algumas limitações: não conseguiu testar a eficácia da colchicina, os critérios diagnósticos para pericardite não incluíam os critérios padrão (1) e o uso de colchicina foi iniciado tardiamente.

A falta de evidências clínicas em pacientes com miocardite concomitante indica a necessidade de avanço cauteloso em relação ao tratamento. Estudos pré-clínicos mostraram um aumento na mortalidade após a administração de uma dose única de colchicina (2 mg/kg) no dia 3 após a infecção viral em um modelo de miocardite em ratos (56). No entanto, a dose de colchicina usada nesse estudo provavelmente seria tóxica no cenário clínico (intervalo terapêutico em humanos: 0,5 a 4,8 mg/dia/60 kg) (57). Isso explicaria por que animais mais doentes não conseguiram tolerar uma dose única e alta em comparação ao grupo não infectado. Essa limitação também é reforçada pela evidência de que a administração contínua de colchicina em um modelo de pericardite em ratos foi letal quando administrada com dose diária de 1 mg/kg (58).

O evento adverso mais comum com o uso da colchicina é a intolerância gastrointestinal, o que leva à descontinuação em 5 a 8% dos pacientes (51,53,54). Mielossupressão e anemia aplástica são raras nas doses recomendadas (0,5 a 1,2 mg por dia). A toxicidade neuromuscular tem sido documentada com um risco aumentado com medicamentos que inibem a glicoproteína P (59). Pacientes com mais de 70 anos e aqueles com peso < 70 kg devem receber uma dose adaptada (50).

Corticoides. Corticoides sistêmicos (ou seja, prednisona) têm sido usados principalmente como tratamentos de segunda ou terceira linha. Em estudos

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Fisiopatologia da pericardite aguda



Chiabrando, J.G. et al. J Am Coll Cardiol. 2020;75(1):76-92.

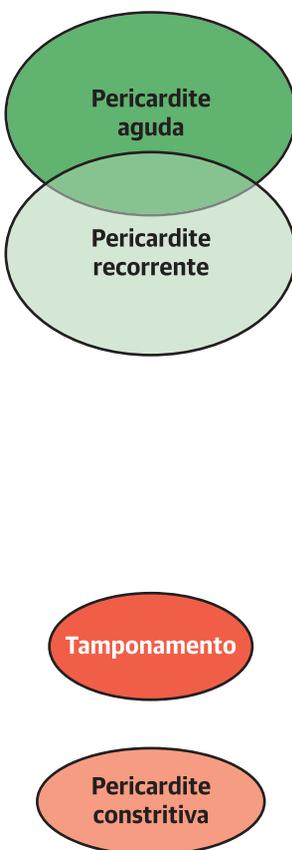
A lesão no pericárdio leva à liberação de PMADs e PAMPs e induz a síntese de NF-κB, o que aumenta a transcrição de precursores de moléculas inflamatórias e citocinas associadas (NLRP3, ASC, pró-caspase-1) necessárias para a polimerização do inflamassoma NLRP3, liberando IL-1β e IL-18 no final. O NF-κB estimula a síntese de fosfolipase-A2 necessária para promover a via do ácido araquidônico e a subsequente síntese de prostaglandinas e tromboxanos. O receptor de IL-1 (IL-1R) tem uma função central, pois a IL-1α funciona como uma alarmina ou PMAD que é liberada durante a lesão do tecido, e a IL-1β é processada e liberada pelo inflamassoma, levando à amplificação do processo. AAS = ácido acetilsalicílico; AINH = anti-inflamatório não hormonal; ASC = proteína associada à apoptose contendo um domínio de recrutamento de caspase carboxi-terminal; IL = interleucina; IL-1R = receptor de interleucina-1; NF-κB = potenciador do fator nuclear *kappa*-cadeia leve de células B ativadas; NLRP3 = NACHT, repetição rica em leucina e proteína 3 contendo o domínio pirina; NOD = domínio de oligomerização de ligação a nucleotídeos; PAMP = padrão molecular associado a patógenos; PLA2 = fosfolipase A2; PMAD = padrão molecular associado a danos; RTT = receptor tipo Toll.

retrospectivos, seu uso tem sido associado a um curso mais prolongado da doença e a um maior risco de recorrência. No ensaio clínico COPE (52), um histórico de uso de corticoide foi um fator de risco independente para recorrências com um aumento de 4,3 vezes do risco. Uma metanálise confirmou a associação do uso de corticoide com o risco de recorrências e mostrou que corticoides em baixas doses provaram ser superiores aos em altas doses, sugerindo, portanto, uma potencial ligação entre causa e efeito (60), provavelmente devido a um déficit na depuração de partículas virais dentro do espaço pericárdico (61). Na verdade, a terapia de tratamento com corticoides em baixas doses e com base no peso (prednisona 0,2 a 0,5 mg/kg) foi associada a taxas mais baixas de recorrência ou falha do tratamento, de hospitalizações e de efeitos adversos em comparação a altas doses de corticoides (prednisona 1,0 mg/kg/dia) (62).

Outro elemento importante nas taxas de recorrência é a redução gradual rápida do tratamento com corticoides. Conforme nossa experiência, a redução gradual deve ser feita muito lentamente, e as diminuições da dose devem ser realizadas apenas em pacientes assintomáticos com níveis de PCR < 3,0 mg/L (28). No caso de recorrências, devem ser feitos todos os esforços para não aumentar a dose nem voltar à terapia com corticoides (1). Portanto, os corticoides devem ser usados em casos com resposta incompleta, com falha em outras terapias anti-inflamatórias ou para indicações específicas (por exemplo, pericardite associada ao inibidor do ponto de verificação imune, pericardite associada a doenças autoimunes) (1).

Bloqueadores IL-1. O antagonista do receptor de IL-1 [ou seja, anakinra (Kineret, Sobi, Estocolmo, Suécia)] provou ser benéfico na pericardite recorrente em um

FIGURA 3 Tratamento para pericardite aguda e recorrente e suas complicações



MEDICAMENTO	DOSE	DURAÇÃO
Aspirina	750 a 1.000 mg a cada 8 h	1 a 2 semanas
Ibuprofeno	600 a 800 mg a cada 8 h	1 a 2 semanas
Colchicina	0,5 a 1,2 mg em uma dose ou em doses divididas	3 meses
Aspirina	750 a 1.000 mg a cada 8 h	Semanas a meses
Ibuprofeno	600 a 800 mg a cada 8 h	Semanas a meses
Indometacina	25 a 50 mg a cada 8 h	Semanas a meses
Colchicina	0,5 a 1,2 mg em uma dose ou em doses divididas	Ao menos 6 meses
Prednisona	0,2 a 0,5 mg/kg/dia	Meses
Anakinra	1 a 2 mg/kg/dia até 100 mg/dia	Meses
Rilonacept	320 mg uma vez, depois 160 mg/semana	Meses
Azatioprina	1 mg/kg/dia até 2 a 3 mg/kg/dia	Meses
Metotrexato	10 a 15 mg/semana	Meses
MMF	2.000 mg/dia	Meses
IGEVs	400 a 500 mg/kg/dia	5 dias
Pericardiocentese		
Janela pericárdica		
Inflamação ativa	<ul style="list-style-type: none"> Sim → Terapia anti-inflamatória como primeira linha, pericardiectomia para casos refratários Não → Pericardiectomia 	

Resumo dos diferentes tratamentos, suas dosagens e durações de acordo com a apresentação clínica. IGEV = Imunoglobulina endovenosa; MMF = micofenolato de mofetil.

ensaio clínico randomizado (63). Os dados do bloqueio da IL-1 na pericardite aguda não são tão robustos e estão limitados a um único caso (64). Um estudo controlado randomizado está em andamento para determinar a eficácia do anakinra na pericardite aguda (NCT03224585). Um relato de caso com três pacientes mostrou que um anticorpo monoclonal totalmente humano com ligação seletiva à IL-1 β [canaquinumabe (Ilaris, Novartis, Basel, Suíça)] foi eficaz em pacientes com pericardite devido à doença de Still com início quando adulto (65). No entanto, conforme descrito em um relato de caso de um paciente pediátrico com pericardite recorrente dependente de corticoide, o canaquinumabe foi associado à falha do tratamento, enquanto a resolução dos sintomas ocorreu com o início do uso de anakinra, que bloqueia a ação da IL-1 α e IL-1 β (66).

Terapia antimicrobiana. Indica-se um tratamento antimicrobiano específico de acordo com o agente etiológico causador na pericardite purulenta, uma doença rara, mas potencialmente fatal (67). O *Staphylococcus aureus*

e vários estreptococos são os patógenos mais comuns (1). No entanto, microrganismos da flora normal da pele, como o *Propionibacterium acnes*, podem ser implicados, principalmente quando estão presentes fatores de risco como imunossupressão, trauma na parede torácica e aumento da ingestão de álcool (68). A terapia fibrinolítica local pode ser considerada uma alternativa menos invasiva (69) e deve ser fornecida na fase inicial da doença para evitar a organização do derrame pericárdico e o desenvolvimento de constrição.

O tratamento da pericardite tuberculosa requer a continuação de um regime multimedicamentoso por vários meses (70). Devido às diferenças regionais nas práticas e na resistência dos patógenos, é aconselhável que os cardiologistas trabalhem em colaboração direta com especialistas em doenças infecciosas e com o departamento local de saúde, se aplicável, para determinar o melhor regime. Recomenda-se um regime que consiste em rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol por ≤ 2 meses, seguido de isoniazida e

TABELA 3 Ensaios clínicos randomizados sobre pericardite idiopática aguda e recorrente com colchicina adicionada à aspirina

Ensaio clínico (ano)	Indicação	Cegamento	Pacientes	Duração do tratamento	Desfecho primário	Resultados
Ensaio clínico COPE (2005)	Pericardite aguda	Não	120 pacientes	3 a 4 semanas (A), 3 meses (A + C)	Recorrência	33,3% em A vs. 11,7% em A + C (P = 0,009)
Ensaio clínico CORE (2005)	Pericardite recorrente	Não	84 pacientes	3 a 4 semanas (A), 6 meses (A + C)	Recorrência	50,6% em A vs. 24% em A + C (P = 0,02)
Ensaio clínico CORP (2011)	Pericardite recorrente	Sim	120 pacientes	A/lb: 3 a 4 semanas; Pl ou C: 6 meses	Recorrência	55% em A vs. 24% em A + C (P < 0,001)
Ensaio clínico ICAP (2013)	Pericardite aguda	Sim	240 pacientes	A/lb: 3 a 4 semanas; Pl ou C: 3 meses	Pericardite incessante ou recorrente	37,5% em A vs. 16,7% em A + C (P < 0,001)
Ensaio clínico CORP-2 (2014)	Pericardite recorrente (2 ou mais eventos)	Sim	240 pacientes	A/lb/In: 3 a 4 semanas; Pl ou C: 6 meses	Recorrência	42,5% em A vs. 21,6% em A + C (P = 0,0009)
Ensaio clínico CAFE-AIP (2019)	Primeiro episódio de pericardite aguda (não secundária a lesão cardíaca ou doença do tecido conjuntivo)	Não	110 pacientes	Grupo 1: A/lb/In: 3 a 4 semanas; Grupo 2: A/lb/In: 3 a 4 semanas + C: 3 meses	Recorrência	13,5% em A/lb/In vs. 7,8% em A/lb/In + C (P = 0,34)

A = aspirina; C = colchicina; CAFE-AIP = *Colchicine Administered in the First Episode of Acute Idiopathic Pericarditis*/Colchicina Administrada no Primeiro Episódio de Pericardite Idiopática Aguda; COPE = *COLchicine for acute Pericarditis*/Colchicina para Pericardite Aguda; CORE = *COLchicine for REcurrent pericarditis*/Colchicina para Pericardite Recorrente; CORP = *COLchicine for Recurrent Pericarditis*/Colchicina para Pericardite Recorrente; CORP-2 = *Efficacy and Safety of Colchicine for Treatment of Multiple Recurrences of Pericarditis*/Eficácia e Segurança da Colchicina no Tratamento de Múltiplas Recorrências de Pericardite; lb = ibuprofeno; ICAP = *Investigation on Colchicine for Acute Pericarditis*/Investigação sobre Colchicina para Pericardite Aguda; In = indometacina; Pl = placebo.

rifampicina por 4 meses. O objetivo da terapia prolongada é erradicar a micobactéria e impedir o desenvolvimento de pericardite constritiva (71). Devem-se cogitar o uso de corticoides e a pericardiectomia em determinados pacientes (72). O tratamento antiviral específico é indicado em caso de pericardite associada à viremia documentada, especialmente em pacientes imunocomprometidos.

Modificações no estilo de vida. As diretrizes atuais dos EUA e da Europa estão mais concentradas nos atletas, recomendando que retornem aos esportes competitivos somente depois de os sintomas terem passado e os exames diagnósticos terem sido normalizados (1,73). Foi definida uma restrição mínima de 3 meses (1). Acredita-se que os efeitos prejudiciais da taquicardia induzida pelo exercício e da tensão de cisalhamento no pericárdio agravam a inflamação, e o aumento do fluxo sanguíneo para o pericárdio relacionado à inflamação pode favorecer o estresse oxidativo (74). Variações genéticas também podem ser responsáveis pelo agravamento da inflamação decorrente do exercício em indivíduos com predisposição (75). Opiniões de especialistas recomendam que pacientes com RTG pericárdico e/ou marcadores inflamatórios elevados não façam exercícios intensos. Também se recomenda uma frequência cardíaca abaixo de 100 batimentos/min com esforço (76).

Manejo de pacientes com acometimento miocárdico. Recomenda-se a hospitalização em pacientes com acometimento miocárdico (1). Em modelos animais de miocardite, os AINHS demonstraram aumentar a mortalidade (77,78). Nesse sentido, as diretrizes da *European Society of Cardiology* (1) sugerem uma dose mais baixa de AINHS nesses casos, e a segurança dos AINHS foi confirmada recentemente (79). Os pacientes devem evitar a realização de atividades físicas por pelo menos 6 meses.

PROGNÓSTICO. O prognóstico da pericardite é, essencialmente, orientado pela etiologia. A pericardite idiopática e viral tem um prognóstico benéfico geral, mas também pode estar associada a um risco significativo de recorrências (7). Muitas vezes, a pericardite purulenta e neoplásica apresenta um curso clínico diferente com relatos de taxas de mortalidade entre 20 e 30% (67,80). A pericardite com acometimento miocárdico tem um prognóstico geral favorável, com normalização da função VE em cerca de 90% dos pacientes dentro de 12 meses e sem risco aumentado de morte (27). A pericardite recorrente é a complicação mais comum e problemática da pericardite aguda na prática clínica, juntamente com a pericardite constritiva e o tamponamento.

PERICARDITE RECURRENTE

EPIDEMIOLOGIA. Até 30% dos pacientes com pericardite aguda apresentam recorrência após um período inicial livre de sintomas de 4 a 6 semanas (4), principalmente se não forem tratados com colchicina (7).

ETIOLOGIA. Presume-se que a etiologia da pericardite recorrente seja um fenômeno imunomediado (10) relacionado a um tratamento incompleto da doença e não a uma infecção viral recorrente (81). Isso é corroborado pelo tempo até o evento, pela evidência de anticorpos não específicos e pela boa resposta à terapia com corticoides (82). Os fatores associados a um risco aumentado de recorrências são: sexo feminino, uso prévio de corticoides e recorrências frequentes anteriores (8,51,52).

DIAGNÓSTICO. Não há diferenças claras em relação à apresentação clínica entre pericardite aguda e recorrente. No entanto, é preciso haver um intervalo sem sintomas de 4 a 6 semanas e evidências de nova inflamação pericárdica para o diagnóstico.

TRATAMENTO. Colchicina. Uma metanálise de cinco ensaios clínicos controlados em pacientes com pericardite recorrente mostrou uma redução notável nas recorrências com colchicina (51,83,84). Na Tabela 3, são mostrados três estudos que corroboram a eficácia da colchicina nas recorrências.

Corticoides. Muitas vezes, corticoides em doses baixas (0,2 a 0,5 mg/kg) são usados e associados a uma alta taxa de sucesso do tratamento, embora um número significativo de pacientes se torne dependente desses medicamentos (51,62,85).

Bloqueadores IL-1. O bloqueio da IL-1 com anakinra é benéfico para o tratamento da pericardite recorrente (63,86,87), conforme demonstrado em várias séries de casos e no ensaio clínico randomizado e controlado AIRTRIP (*Anakinra-Treatment of Recurrent Idiopathic Pericarditis*/Tratamento da Pericardite Idiopática Recorrente com Anakinra) (63,87). O AIRTRIP contou com pacientes com pericardite recorrente resistente à colchicina e dependentes de terapia com corticoides, que receberam anakinra por 60 dias com randomização subsequente para anakinra 100 mg por dia ou placebo por mais 6 meses. Foi encontrada uma diferença estatística de benefício no grupo anakinra em comparação ao placebo sem qualquer aumento no risco de infecções graves (88). As principais vantagens do medicamento são o início rápido do efeito e a capacidade da retirada rápida de corticoides. As desvantagens potenciais são uma longa duração da terapia e custos mais elevados. Um estudo de fase 2 de seguimento de 24 semanas com 16 pacientes com pericardite recorrente e terapia médica completa usando riloncept, uma proteína de fusão quimérica recombinante que atua como uma armadilha para a IL-1 α e IL-1 β , mostrou uma diminuição nos níveis de dor no peito e de PCR após a primeira injeção (89).

Medicamentos imunossupressores adicionais. Medicamentos imunossupressores foram usados como agentes poupadores de corticoides. A azatioprina demonstrou sua eficácia no tratamento de longo prazo, necessitando de altas doses de corticoides (90). O metotrexato e o micofenolato de mofetil são eficazes e bem tolerados em pacientes com pericardite idiopática recorrente que não respondem a corticoides e que eram dependentes desse tipo de medicamento ou que tiveram efeitos colaterais inaceitáveis relacionados a eles (91). Evidências limitadas sugerem a eficácia de imunoglobulinas endovenosas (92).

Pericardiectomia. A pericardiectomia deve ser cogitada como uma última opção para casos refratários e deve ser realizada apenas em centros terciários e de alto volume (93). A identificação dos melhores candidatos, o momento de realização do procedimento e as possíveis complicações ainda representam desafios, havendo uma maior quantidade de dados clínicos apenas nos últimos

anos (94-96). O momento de realização da pericardiectomia é recomendado em pacientes com má qualidade de vida ou dor torácica refratária, apesar da duração ideal da melhor terapia médica (97). A mortalidade operatória permanece não insignificante, principalmente em pacientes mais velhos e naqueles com insuficiência cardíaca congestiva, diabetes, doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência renal pré-operatória, irradiação torácica e cirurgia cardíaca prévia (94-96). Por fim, embora geralmente haja uma melhora significativa da dor, pode ser que a dor no peito residual persista após a cirurgia.

COMPLICAÇÕES DA PERICARDITE AGUDA E RECORRENTE

PERICARDITE EFUSIVA E TAMPONAMENTO. Epidemiologia. O derrame pericárdico está presente em 50 a 65% dos pacientes (8) e pode levar ao tamponamento cardíaco. A pericardite idiopática aguda está associada com mais frequência a derrames mínimos ou pequenos em comparação a um risco maior de tamponamento na pericardite neoplásica, tuberculosa ou relacionada ao hipotireoidismo (98,99).

Recursos clínicos e imagem. Exames físicos podem mostrar sinais de comprometimento hemodinâmico, conhecido como tríade de Beck: hipotensão, distensão da veia jugular e sons cardíacos abafados. A taquicardia é o sinal mais sensível, e o pulso paradoxal é o mais específico. Geralmente, o atrito pericárdico não é detectável devido à presença de uma grande quantidade de líquido (100). Pode haver uma diminuição na amplitude dos complexos QRS no ECG. De modo semelhante, as alternâncias elétricas nos complexos QRS podem evoluir para a flutuação do coração no derrame pericárdico.

Um espaço livre de eco entre o epicárdio e as camadas pericárdicas pode permitir uma avaliação semiquantitativa da gravidade do derrame (32). Contudo, existem algumas dificuldades na avaliação ecocardiográfica. Como a aorta descendente é extrapericárdica, o acúmulo de líquido entre ela e o coração no eixo longo paraesternal estabelece o fluido como pericárdico, e não pleural (32). Outra questão é a distinção entre derrame e gordura epicárdica, sendo a última mais brilhante que o miocárdio e se movendo em consonância com o coração de maneira diferente do derrame pericárdico. Embora a ecocardiografia possa estimar as características do líquido (presença de coágulos, adesões, fibrina e assim por diante), a RMC e a TC permitem uma melhor definição.

O tamponamento cardíaco altera a dinâmica do enchimento cardíaco de modo acentuado. Os sinais ecocardiográficos mais importantes são a presença

de derrame, a dilatação da veia cava inferior e das veias supra-hepáticas e o baixo volume diastólico e sistólico final do ventrículo esquerdo. Observa-se um salto inspiratório bifásico do septo interventricular. O colapso da câmara direita durante a diástole é um sinal específico do tamponamento cardíaco. A duração do colapso do átrio direito que excede um terço da sístole ventricular é bastante sensível e altamente específica para o tamponamento cardíaco (32). No contexto de pressões diastólicas do átrio e ventrículo direitos acen-tuadamente elevadas, o colapso diastólico do átrio e ventrículo direitos pode estar ausente. As alterações nas velocidades de entrada mitral e tricúspide no Doppler de onda pulsada são usadas para medir a dependência interventricular, que é outro sinal de tamponamento. Alterações respiratórias que excedem 30 e 40%, respectivamente, são consideradas altamente sugestivas de tamponamento (101).

Prognóstico. O prognóstico varia amplamente, dependendo da etiologia e do grau de comprometimento hemodinâmico. Derrames bacterianos, tuberculosos, relacionados a câncer e à doença do tecido conjuntivo têm prognóstico pior em comparação a derrames que trazem complicações à pericardite idiopática. O tamponamento cardíaco oferece risco à vida, requerendo tratamento imediato.

Manejo. O tratamento do tamponamento cardíaco é a drenagem do conteúdo pericárdico com orientação por imagem (102). A drenagem cirúrgica é desejável em pacientes com sangramento intrapericárdico e naqueles com hemopericárdio coagulado ou com problemas torácicos, o que torna a drenagem via agulha difícil ou ineficaz ou onde se espera que ocorram novamente um grande derrame e tamponamento. Nesse caso, geralmente se usa uma janela pericárdica que cria uma comunicação com o espaço pleural (103). A ventilação mecânica com pressão positiva das vias aéreas deve ser evitada em pacientes com tamponamento (102).

PERICARDITE CONSTRICTIVA. Epidemiologia. A pericardite constrictiva pode se desenvolver sem derrame ou devido a um derrame anterior. Homens têm maior risco de desenvolver pericardite constrictiva do que mulheres (104). A tuberculose é a principal causa de pericardite constrictiva nos países em desenvolvimento; no resto do mundo, causas idiopáticas ou virais continuam sendo a etiologia mais comum, seguidas por lesão cardíaca, terapia pós-irradiação, doenças reumatológicas, malignidades e traumas (96,104-106). O risco dessa complicação é de 20 a 30% após uma pericardite tuberculosa (70) e diminui na ocorrência de coinfeção com o vírus da imunodeficiência humana (107). O risco é menor na síndrome de lesão pós-cardíaca em comparação à pericardite bacteriana ou tuberculosa (108). Apesar de

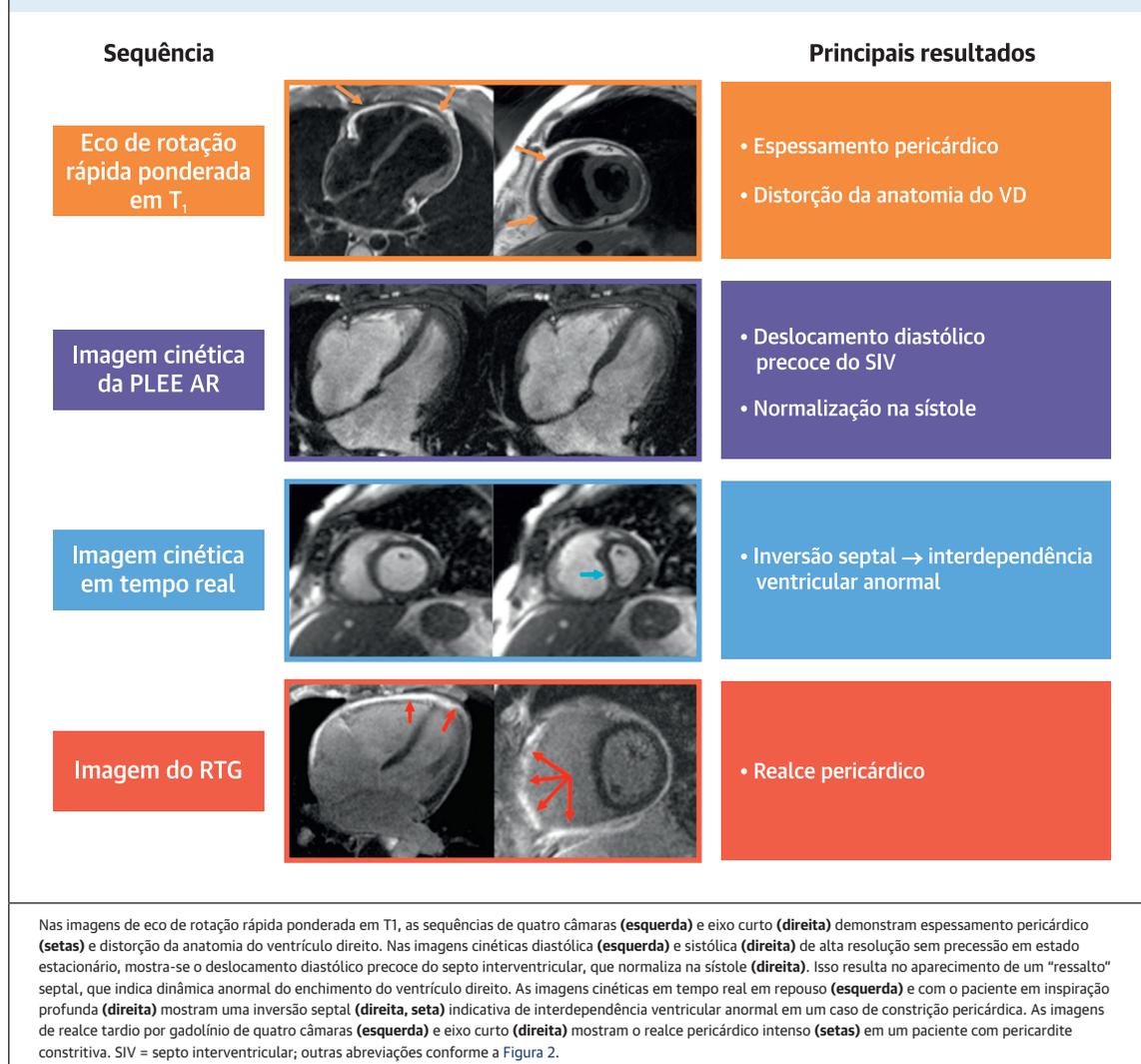
haver resultados semelhantes nas técnicas de imagem, pode haver diferenças na sala cirúrgica, quando a anatomia macroscópica da pericardite constrictiva é observada (109).

Diagnóstico. O diagnóstico geralmente é feito por meio de ecocardiografia Doppler em pacientes com histórico e questões físicas que sugiram alta suspeita clínica de pericardite constrictiva. Os sintomas clínicos não são específicos e incluem fadiga, intolerância a exercícios, dispneia, anorexia e perda de peso. Os exames físicos podem mostrar sinais de insuficiência cardíaca direita. A pressão venosa jugular é elevada com ondas rápidas de descida x e y sem diminuição ou até mesmo com aumento durante a inspiração (sinal de Kussmaul) (105,110). Durante a auscultação, a presença de uma batida pericárdica foi relatada em até 47% dos pacientes (105). Também foi relatado o pulso paradoxal (105,111). Não há padrão de ECG patognomônico.

Biomarcadores e imagem. Altos níveis de PCR e VHS predizem uma resposta mais favorável ao tratamento anti-inflamatório (112). Os níveis de peptídeo natriurético do tipo N-terminal pró-B tendem a ser mais baixos em comparação a pacientes com outras causas de insuficiência cardíaca. Não é incomum haver uma associação entre pericardite constrictiva e uma doença miocárdica de base que se apresenta com altos níveis de peptídeo natriurético do tipo B (113).

A radiografia torácica mostra a calcificação pericárdica em 25 a 30% dos casos (114). A ecocardiografia pode mostrar derrame concomitante em 30 a 40% dos pacientes. Além disso, é possível observar um ressalto septal diastólico e o desvio septal respirofásico devido à dependência interventricular (115). Geralmente, as velocidades de entrada mitral mostram um padrão de enchimento pseudonormal ou restritivo ($E/A > 1$ e um tempo de desaceleração < 150 ms). A variação respiratória nas velocidades de enchimento tem os mesmos limiares do tamponamento cardíaco. Devido à amarração tecidual, a velocidade e' lateral mitral pode ser menor que a velocidade e' medial, um resultado chamado "*anulus reversus*". Velocidades e' anulares mitrais mais altas em pacientes com sintomas e sinais de insuficiência cardíaca são sugestivas de pericardite constrictiva (ou seja, > 8 cm/s). A pletora da veia cava inferior e uma velocidade de propagação normal ou aumentada do fluxo transmitral diastólico precoce no modo M colorido são sinais comuns (116), enquanto a onda de reversão diastólica da veia hepática expiratória é o sinal ecocardiográfico mais específico (116). Geralmente, a tensão longitudinal global e as velocidades iniciais do tecido diastólico são preservadas, enquanto o *strain* circunferencial, a torção e a torção diastólica precoce são reduzidos (117). Foram realizados alguns estudos

FIGURA 4 Resultados da ressonância magnética cardíaca em pacientes com pericardite constritiva



com o objetivo de elucidar elementos importantes de diferenciação entre constrição e restrição (118). Como resultado, foram encontrados *strains* longitudinais regionalmente reduzidos na parede livre de ambos os ventrículos, especialmente nas direções circunferenciais em constrição (32,119). Informações mais aprofundadas sobre os mecanismos fisiopatológicos referentes à análise de *strains* foram discutidas em outros estudos (120,121).

A RMC tem uma função na avaliação de pacientes com suspeita de constrição quando a ecocardiografia é inconclusiva (35), como em pacientes com radioterapia prévia (42). Os resultados da RMC na pericardite constritiva estão descritos na Figura 4. A presença de inflamação pericárdica ativa é o melhor preditor de reversibilidade de constrição com tratamento anti-inflamatório. A avaliação do RTG, portanto, pode ajudar

bastante na identificação de pacientes que podem responder melhor à terapia (122).

A TC tem maior sensibilidade em comparação à radiografia torácica para detectar calcificações e derrames pericárdicos. Além disso, ela pode detectar outro acometimento estrutural em doenças sistêmicas e ajuda bastante no planejamento pré-operatório da pericardiectomia e para avaliar o pericárdio remanescente quando é feita a ressecção incompleta. Outros resultados são o aumento da espessura do pericárdio e da calcificação. A não visualização da parede posterolateral VE na TC dinâmica pode indicar fibrose ou atrofia miocárdica, o que está associado a um desfecho cirúrgico ruim (123). Outra informação relevante é que a tomografia por emissão de pósitrons/TC usando 18F-fluorodesoxiglicose pode identificar uma inflamação pericárdica, auxiliando na identificação dos pacientes

com inflamação ativa que podem se beneficiar do tratamento anti-inflamatório (124).

Atualmente, o cateterismo cardíaco é reservado a pacientes nos quais os métodos diagnósticos não invasivos são inconclusivos e nos quais a suspeita clínica permanece alta (125). Os principais elementos para o diagnóstico de pericardite constrictiva na hemodinâmica invasiva são: 1) elevação e equalização das pressões diastólicas cardíacas nos dois ventrículos (diferença < 5 mmHg); 2) ondas proeminentes de enchimento diastólico rápido em ambos os ventrículos (\geq 5 mmHg, referido como o sinal de raiz quadrada); 3) débito cardíaco reduzido; e 4) diminuição inspiratória exagerada da pressão arterial sistólica (> 10 mmHg) (126). Esses elementos podem ser mascarados pela avaliação em repouso e pelo tratamento com agentes diuréticos; portanto, um desafio de expansão do volume endovenoso é razoável em pacientes com alta probabilidade pré-teste e hemodinâmica invasiva não diagnóstica.

Manejo. Quando há sinais laboratoriais ou de imagem de inflamação ativa presentes, é indicado um curso de tratamento anti-inflamatório (112). A diurese cautelosa é indicada para pacientes com evidência de sobrecarga de volume e sintomas de insuficiência cardíaca do lado direito (127). A redução da frequência cardíaca com bloqueadores dos receptores β -adrenérgicos ou, possivelmente, ivabradina pode melhorar os sintomas em pacientes com taquicardia em repouso (128).

Em casos crônicos com sintomas persistentes de classe funcional III ou IV da *New York Heart Association* e refratários ao tratamento, a pericardiectomia radical pode ser indicada, embora sobrecarregada por uma significativa mortalidade operatória (129). É importante notar que pacientes com sintomas leves têm pouco ou nenhum benefício com a pericardiectomia. De modo semelhante, a pericardite constrictiva duradoura em pacientes com baixa fração de ejeção e insuficiência cardíaca pode levar a resultados cirúrgicos inaceitáveis, com o tratamento sintomático devendo ser recomendado nesses casos (1).

O derrame pericárdico com ou sem constrição é o tipo de doença pericárdica mais observado em pacientes com radioterapia prévia (130,131). Esses pacientes apresentam cardiomiopatia concomitante com sintomas intratáveis de insuficiência cardíaca congestiva (132). Portanto, geralmente, recomenda-se o tratamento da insuficiência cardíaca, mas não a pericardiectomia, pois ela pode não eliminar os sintomas, e o prognóstico geral é desfavorável (105).

Prognóstico. Os preditores de baixa sobrevida global são irradiação torácica prévia, disfunção renal crônica, pressão sistólica arterial pulmonar mais alta, função sistólica ventricular esquerda anormal, menor nível sérico de sódio e idade avançada. Se não

for tratado, o prognóstico da pericardite constrictiva sintomática é ruim.

PERICARDITE EFUSIVO-CONSTRICTIVA. A pericardite efusivo-constrictiva (PEC) é uma síndrome clínica na qual a pericardite visceral constrictiva coexiste com o derrame pericárdico. Em alguns pacientes com pericárdio parietal e visceral rígido cicatrizado, o tamponamento pode ocorrer com relativamente pouco acúmulo de líquido. A PEC é revelada em pacientes nos quais a drenagem do líquido pericárdico não restaura as pressões intracardíacas normais. Essa apresentação parece ser mais comum após pericardite tuberculosa ou hemopericárdio, e deve haver um manejo adicional após a remoção do fluido (133). Além disso, a pericardite purulenta pode causar PEC (7), geralmente provocada por *Propionibacterium acnes*, *Staphylococci* e *Streptococci* (68,134).

O diagnóstico é confirmado pela ecocardiografia (135), uma vez que a remoção do derrame pericárdico não melhora a disfunção diastólica. Pode ser preciso realizar uma pericardiectomia visceral, embora a cirurgia curativa aumente a morbimortalidade e deva ser reservada a pacientes que não estão respondendo aos medicamentos anti-inflamatórios.

PROBLEMAS NÃO RESOLVIDOS E ORIENTAÇÕES FUTURAS

As pericardites aguda e recorrente continuam sendo doenças desafiadoras, pois os pacientes geralmente sofrem de várias crises e podem se tornar dependentes de corticoide, apresentando eventos sistêmicos adversos. Embora diversos ensaios clínicos tenham abordado a maioria das questões relacionadas ao diagnóstico, ainda há algumas incertezas. A apresentação subaguda representa um evento comum entre pacientes com pericardite, com um perfil clínico pior em comparação àqueles com sintomas agudos (136). Nessa perspectiva, vale a pena trabalhar com esses pacientes para aumentar as variantes fisiopatológicas nas quais possa não haver um curso benigno.

Em relação à etiologia, acredita-se que a causa viral seja responsável por uma minoria de casos. Contudo, muitas vezes as recorrências pericárdicas são determinadas por uma redução gradual excessiva e rápida dos medicamentos anti-inflamatórios na ausência de uma reinfeção viral comprovada. Por fim, os avanços atuais na fisiopatologia dessa doença podem sugerir uma função em relação às causas autoinflamatórias resultantes de vírus cardiotrópicos ou agentes inespecíficos em indivíduos geneticamente predispostos com uma resposta imune inata anormal (137). Apesar dessas hipóteses, ainda não há demonstrações de doenças induzidas por

vírus e do papel central do NACHT, da repetição rica em leucina e do inflamassoma da proteína 3 contendo o domínio pirina na fisiopatologia. Isso ocorre, principalmente, porque um modelo animal de pericardite aguda foi introduzido apenas recentemente (58,138).

CONCLUSÕES

A pericardite aguda continua sendo a apresentação mais comum de doenças pericárdicas. Embora geralmente seja benigna, a pericardite pode trazer consigo um número significativo de complicações e recorrências. De acordo com as diferenças geográficas, a etiologia varia, assim como seus prognósticos e tratamentos. A conscientização das características diagnósticas e

etiológicas da pericardite é fundamental para um tratamento adequado e para a prevenção de complicações. Os estudos de imagem são essenciais para o diagnóstico e para a orientação de um tratamento adaptado. Em pacientes com pericardite recorrente ou constrictiva ou naqueles dependentes de corticoides, as terapias direcionadas com bloqueadores de IL-1 ou outros imunomoduladores parecem promissoras.

CORRESPONDÊNCIA. Dr. Antonio Abbate, VCU Pauley Heart Center, Department of Internal Medicine, Division of Cardiology, 1200 East Broad Street, West Hospital, West wing 5-020, P.O. Box 980204, Richmond, Virginia, EUA – 23298. E-mail: antonio.abbate@vcuhealth.org. Twitter: @VCUHealth, @AbbateAntonio.

REFERÊNCIAS

- Adler Y, Charron P, Imazio M, et al. 2015 ESC guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2015;36:2921-64.
- Chang SA. Tuberculous and infectious pericarditis. *Cardiol Clin* 2017;35:615-22.
- Brucato A, Imazio M, Cremer PC, et al. Recurrent pericarditis: still idiopathic? The pros and cons of a well-honoured term. *Intern Emerg Med* 2018;13:839-44.
- Imazio M, Brucato A, Cemin R, et al. A randomized trial of colchicine for acute pericarditis. *N Engl J Med* 2013;369:1522-8.
- Imazio M, Gaita F. Acute and recurrent pericarditis. *Cardiol Clin* 2017;35:505-13.
- Spodick DH. Acute cardiac tamponade. *N Engl J Med* 2003;349:684-90.
- Imazio M, Spodick DH, Brucato A, Trincherio R, Adler Y. Controversial issues in the management of pericardial diseases. *Circulation* 2010;121:916-28.
- Imazio M, Demichelis B, Parrini I, et al. Dayhospital treatment of acute pericarditis: a management program for outpatient therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1042-6.
- Kyto V, Sipilä J, Rautava P. Clinical profile and influences on outcomes in patients hospitalized for acute pericarditis. *Circulation* 2014;130:1601-6.
- Imazio M, Brucato A, Derosa FG, et al. Aetiological diagnosis in acute and recurrent pericarditis: when and how. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2009;10:217-30.
- Mager A, Berger D, Ofek H, Hammer Y, Iakobishvili Z, Kornowski R. Prodromal symptoms predict myocardial involvement in patients with acute idiopathic pericarditis. *Int J Cardiol* 2018;270:197-9.
- Hammer Y, Bishara J, Eisen A, Iakobishvili Z, Kornowski R, Mager A. Seasonal patterns of acute and recurrent idiopathic pericarditis. *Clin Cardiol* 2017;40:1152-5.
- Maisch B, Rupp H, Ristic A, Pankuweit S. Pericardioscopy and epi- and pericardial biopsy - a new window to the heart improving etiological diagnoses and permitting targeted intrapericardial therapy. *Heart Fail Rev* 2013;18:317-28.
- Gouriet F, Levy PY, Casalta JP, et al. Etiology of pericarditis in a prospective cohort of 1162 cases. *Am J Med* 2015;128:784 e1-8.
- Imazio M, Hoit BD. Post-cardiac injury syndromes. An emerging cause of pericardial diseases. *Int J Cardiol* 2013;168:648-52.
- Llubani R, Bohm M, Imazio M, Fries P, Khreish F, Kindermann I. The first post-cardiac injury syndrome reported following transcatheter aortic valve implantation: a case report. *Eur Heart J Case Rep* 2018;2:yy107.
- Imazio M, Brucato A, Rovere ME, et al. Contemporary features, risk factors, and prognosis of the post-pericardiotomy syndrome. *Am J Cardiol* 2011;108:1183-7.
- Imazio M, Cecchi E, Demichelis B, et al. Indicators of poor prognosis of acute pericarditis. *Circulation* 2007;115:2739-44.
- Chahine J, Ala CK, Gentry JL, Pantalone KM, Klein AL. Pericardial diseases in patients with hypothyroidism. *Heart* 2019;105:1027-33.
- Ghosh AK, Crake T, Manisty C, Westwood M. Pericardial disease in cancer patients. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2018;20:60.
- Altan M, Toki MI, Gettinger SN, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated pericarditis. *J Thorac Oncol* 2019;14:1102-8.
- Mayosi BM. Contemporary trends in the epidemiology and management of cardiomyopathy and pericarditis in sub-Saharan Africa. *Heart* 2007;93:1176-83.
- Noubiap JJ, Agbor VN, Ndoadoumgué AL, et al. Epidemiology of pericardial diseases in Africa: a systematic scoping review. *Heart* 2019;105:180-8.
- Lange RA, Hillis LD. Clinical practice. Acute pericarditis. *N Engl J Med* 2004;351:2195-202.
- Spodick DH. Electrocardiogram in acute pericarditis. Distributions of morphologic and axial changes by stages. *Am J Cardiol* 1974;33:470-4.
- Bonnefoy E, Godon P, Kirkorian G, Fatemi M, Chevalier P, Touboul P. Serum cardiac troponin I and ST-segment elevation in patients with acute pericarditis. *Eur Heart J* 2000;21:832-6.
- Imazio M, Brucato A, Barbieri A, et al. Good prognosis for pericarditis with and without myocardial involvement: results from a multicenter, prospective cohort study. *Circulation* 2013;128:42-9.
- Imazio M, Brucato A, Maestroni S, et al. Prevalence of C-reactive protein elevation and time course of normalization in acute pericarditis: implications for the diagnosis, therapy, and prognosis of pericarditis. *Circulation* 2011;123:1092-7.
- Chetrit M, Xu B, Verma BR, Klein AL. Multimodality Imaging for the Assessment of Pericardial Diseases. *Curr Cardiol Rep* 2019;21:41.
- Chetrit M, Xu B, Kwon DH, et al. Imaging-guided therapies for pericardial diseases. *J Am Coll Cardiol Img* 2019 Nov 9 [E-pub ahead of print].
- Cosyns B, Plein S, Nihoyanopoulos P, et al. European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) position paper: Multimodality imaging in pericardial disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:12-31.
- Klein AL, Abbara S, Agler DA, et al. American Society of Echocardiography clinical recommendations for multimodality cardiovascular imaging of patients with pericardial disease: endorsed by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance and Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:965-1012.e15.
- Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article. A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *J Am Coll Cardiol* 2003;42:954-70.
- Leitman M, Bachner-Hinenzon N, Adam D, et al. Speckle tracking imaging in acute inflammatory pericardial diseases. *Echocardiography* 2011;28:548-55.

35. Cremer PC, Kumar A, Kontzias A, et al. Complicated pericarditis: understanding risk factors and pathophysiology to inform imaging and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2311-28.
36. Young PM, Glockner JF, Williamson EE, et al. MR imaging findings in 76 consecutive surgically proven cases of pericardial disease with CT and pathologic correlation. *Int J Cardiovasc Imaging* 2012;28:1099-109.
37. Zurick AO, Bolen MA, Kwon DH, et al. Pericardial delayed hyperenhancement with CMR imaging in patients with constrictive pericarditis undergoing surgical pericardiectomy: a case series with histopathological correlation. *J Am Coll Cardiol* 2011;4:1180-91.
38. Kumar A, Sato K, Yzeiraj E, et al. Quantitative Pericardial Delayed Hyperenhancement Informs Clinical Course in Recurrent Pericarditis. *J Am Coll Cardiol* 2017;10:1337-46.
39. Alraies MC, AlJaroudi W, Yarmohammadi H, et al. Usefulness of cardiac magnetic resonance guided management in patients with recurrent pericarditis. *Am J Cardiol* 2015;115:542-7.
40. Imazio M, Pivetta E, Restrepo SP, et al. Usefulness of cardiac magnetic resonance for recurrent pericarditis. *Am J Cardiol* 2019 Oct 11 [E-pub ahead of print].
41. Al-Mallah MH, Almasoudi F, Ebid M, Ahmed AM, Jamiel A. Multimodality imaging of pericardial diseases. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2017;19:89.
42. Verhaert D, Gabriel RS, Johnston D, Lytle BW, Desai MY, Klein AL. The role of multimodality imaging in the management of pericardial disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3:333-43.
43. Arunasalam S, Siegel RJ. Rapid resolution of symptomatic acute pericarditis with ketorolac tromethamine: a parenteral nonsteroidal antiinflammatory agent. *Am Heart J* 1993;125:1455-8.
44. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent STSegment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:267-315.
45. Hernandez-Diaz S, Rodriguez LA. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Arch Intern Med* 2000;160:2093-9.
46. Lamberts M, Lip GY, Hansen ML, et al. Relation of nonsteroidal anti-inflammatory drugs to serious bleeding and thromboembolism risk in patients with atrial fibrillation receiving antithrombotic therapy: a nationwide cohort study. *Ann Intern Med* 2014;161:690-8.
47. Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. A metaanalysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med* 1993;153:477-84.
48. Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. *Am J Med* 1999;106:135-245.
49. Leung YY, Yao Hui LL, Kraus VB. Colchicine—update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Semin Arthritis Rheum* 2015;45:341-50.
50. Schwier NC, Coons JC, Rao SK. Pharmacotherapy update of acute idiopathic pericarditis. *Pharmacotherapy* 2015;35:99-111.
51. Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, et al. Colchicine in addition to conventional therapy for acute pericarditis: results of the COLchicine for acute PERicarditis (COPE) trial. *Circulation* 2005;112:2012-6.
52. Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, et al. Colchicine as first-choice therapy for recurrent pericarditis: results of the CORE (COLchicine for Recurrent pericarditis) trial. *Arch Intern Med* 2005;165:1987-91.
53. Imazio M, Brucato A, Cemin R, et al. Colchicine for recurrent pericarditis (CORP): a randomized trial. *Ann Intern Med* 2011;155:409-14.
54. Imazio M, Belli R, Brucato A, et al. Efficacy and safety of colchicine for treatment of multiple recurrences of pericarditis (CORP-2): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2014;383:2232-7.
55. Sambola A, Roca Luque I, Merce J, et al. Colchicine administered in the first episode of acute idiopathic pericarditis: a randomized multicenter open-label study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2019;72:709-16.
56. Smilde BJ, Woudstra L, Fong Hing G, et al. Colchicine aggravates coxsackievirus B3 infection in mice. *Int J Cardiol* 2016;216:58-65.
57. Maestroni S, Imazio M, Valenti A, Assolari A, Brucato A. Is colchicine really harmful in viral myocarditis? *Int J Cardiol* 2017;229:42.
58. Mauro A, Mezzaroma E, Torrado J, Carbone S, Van Tassel B, Abbate A, Toldo S. A novel Nlrp3 inflammasome inhibitor prevents acute pericarditis in an experimental mouse model. *Circulation* 2016;134 Suppl 1:A15152.
59. Choi DH, Choi JS, Li C, Choi JS. Effects of simvastatin on the pharmacokinetics of diltiazem and its main metabolite, desacetyldiltiazem, after oral and intravenous administration in rats: possible role of P-glycoprotein and CYP3A4 inhibition by simvastatin. *Pharmacol Rep* 2011;63:1574-82.
60. Lotrionte M, Biondi-Zoccai G, Imazio M, et al. International collaborative systematic review of controlled clinical trials on pharmacologic treatments for acute pericarditis and its recurrences. *Am Heart J* 2010;160:662-70.
61. Kilbourne ED, Wilson CB, Perrier D. The induction of gross myocardial lesions by a Coxsackie (pleurodynia) virus and cortisone. *J Clin Invest* 1956;35:362-70.
62. Imazio M, Brucato A, Cumetti D, et al. Corticosteroids for recurrent pericarditis: high versus low doses: a nonrandomized observation. *Circulation* 2008;118:667-71.
63. Brucato A, Imazio M, Gattorno M, et al. Effect of anakinra on recurrent pericarditis among patients with colchicine resistance and corticosteroid dependence: the AIRTRIP randomized clinical trial. *JAMA* 2016;316:1906-12.
64. Roque Rojas F, Mellor Pita S, Tutor de Ureta P. Idiopathic relapsing acute pericarditis: Report of one case with favorable response to anakinra. *Med Clin (Barc)* 2018;150:160.
65. Kougkas N, Fanouriakis A, Papatopoulos I, et al. Canakinumab for recurrent rheumatic disease associated-pericarditis: a case series with longterm follow-up. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57:1494-5.
66. Theodoropoulou K, vS-G A, Bressieux-Deguedre S, Prsa M, Angelini F, Boulos T, Hofer M. A case of corticosteroid-dependent recurrent pericarditis with different response to two IL-1 blocking agents. *Pediatr Rheumatol Online J* 2015;13 Suppl 1:P155.
67. Rubin RH, Moellering RC Jr. Clinical, microbiologic and therapeutic aspects of purulent pericarditis. *Am J Med* 1975;59:68-78.
68. Cruz D, Ahmed H, Gandapur Y, Abraham MR. Propionibacterium acnes: a treatable cause of constrictive pericarditis. *Case Rep Med* 2015;2015:193272.
69. Garin A, Bavozet F, Metropolitan W135 meningococcal compressive pericarditis treated with intrapericardial fibrinolysis. *BMJ Case Rep* 2018;2018. bcr-2018-225080.
70. Mayosi BM, Burgess LJ, Doubell AF. Tuberculous pericarditis. *Circulation* 2005;112:3608-16.
71. Strang JI, Nunn AJ, Johnson DA, Casbard A, Gibson DG, Girling DJ. Management of tuberculous constrictive pericarditis and tuberculous pericardial effusion in Transkei: results at 10 years follow-up. *QJM* 2004;97:525-35.
72. Wiysonge CS, Ntseke M, Thabane L, et al. Interventions for treating tuberculous pericarditis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;9:CD000526.
73. Maron BJ, Udelson JE, Bonow RO, et al. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: task force 3: hypertrophic cardiomyopathy, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and other cardiomyopathies, and myocarditis: a scientific statement from the American Heart Association and American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2362-71.
74. Nieman DC, Pedersen BK. Exercise and immune function. Recent developments. *Sports Med* 1999;27:73-80.
75. Lachmann HJ, Papa R, Gerhold K, et al. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry. *Ann Rheum Dis* 2014;73:2160-7.
76. Shah NP, Verma BR, Ala CK, et al. Exercise is good for the heart but not for the inflamed pericardium? *J Am Coll Cardiol* 2019;12:1880-1.
77. Khatib R, Reyes MP, Smith F, Khatib G, Rezkalla S. Enhancement of coxsackievirus B4 virulence by indomethacin. *J Lab Clin Med* 1990;116:116-20.
78. Costanzo-Nordin MR, Reap EA, O'Connell JB, Robinson JA, Scanlon PJ. A nonsteroid anti-inflammatory drug exacerbates Coxsackie B3 murine myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:1078-82.
79. Berg J, Lovrinovic M, Baltensperger N, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use in acute myopericarditis: 12-month clinical follow-up. *Open Heart* 2019;6:e000990.
80. Sagrista-Sauleda J, Barrabes JA, Permanyer-Miralda G, Soler-Soler J. Purulent pericarditis: review of a 20-year experience in a general hospital. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1661-5.
81. Brucato A, Valenti A, Maisch B. Acute and recurrent pericarditis: still idiopathic? *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2775.

82. Imazio M, Trinchero R, Shabetal R. Pathogenesis, management, and prevention of recurrent pericarditis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2007; 8:404-10.
83. Chhabra L, Spodick DH. Colchicine for pericarditis. *Am J Health Syst Pharm* 2014;71:2012-3.
84. Imazio M, Brucato A, Forno D, et al. Efficacy and safety of colchicine for pericarditis prevention. Systematic review and meta-analysis. *Heart* 2012;98:1078-82.
85. Farand P, Bonenfant F, Belley-Cote EP, Tzouannis N. Acute and recurring pericarditis: More colchicine, less corticosteroids. *World J Cardiol* 2010;2:403-7.
86. Buckley LF, Viscusi MM, Van Tassel BW, Abbate A. Interleukin-1 blockade for the treatment of pericarditis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2018;4:46-53.
87. Dagan A, Langevitz P, Shoenfeld Y, Shovman O. Anakinra in idiopathic recurrent pericarditis refractory to immunosuppressive therapy; a preliminary experience in seven patients. *Autoimmun Rev* 2019;18:627-31.
88. Van Tassel BW, Toldo S, Mezzaroma E, Abbate A. Targeting interleukin-1 in heart disease. *Circulation* 2013;128:1910-23.
89. Klein A, Lin D, Cremer P, et al. Riloncept in recurrent pericarditis: first efficacy and safety data from an ongoing phase 2 pilot clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2019;73 Suppl 1:1261.
90. Vianello F, Cinetto F, Cavarro M, et al. Azathioprine in isolated recurrent pericarditis: a single centre experience. *Int J Cardiol* 2011;147:477-8.
91. Peiffer-Smadja N, Domont F, Saadoun D, Cacoub P. Corticosteroids and immunosuppressive agents for idiopathic recurrent pericarditis. *Autoimmun Rev* 2019;18:621-6.
92. Moretti M, Buiatti A, Merlo M, et al. Usefulness of high-dose intravenous human immunoglobulins treatment for refractory recurrent pericarditis. *Am J Cardiol* 2013;112:1493-8.
93. Khandaker MH, Schaff HV, Greason KL, et al. Pericardiectomy vs medical management in patients with relapsing pericarditis. *Mayo Clin Proc* 2012;87:1062-70.
94. Gillaspie EA, Stulak JM, Daly RC, et al. A 20-year experience with isolated pericardiectomy: Analysis of indications and outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;152:448-58.
95. Gatti G, Fiore A, Ternacle J, et al. Pericardiectomy for constrictive pericarditis: a risk factor analysis for early and late failure. *Heart Vessels* 2019 Jun 24 [E-pub ahead of print].
96. Vistarini N, Chen C, Mazina A, et al. Pericardiectomy for constrictive pericarditis: 20 years of experience at the Montreal Heart Institute. *Ann Thorac Surg* 2015;100:107-13.
97. Imazio M, Gaita F, LeWinter M. Evaluation and treatment of pericarditis: a systematic review. *JAMA* 2015;314:1498-506.
98. Permanyer-Miralda G. Acute pericardial disease: approach to the aetiological diagnosis. *Heart* 2004;90:252-4.
99. Sagrista-Sauleda J, Merce J, Permanyer-Miralda G, Soler-Soler J. Clinical clues to the causes of large pericardial effusions. *Am J Med* 2000;109:95-101.
100. Imazio M, Mayosi BM, Brucato A, et al. Triage and management of pericardial effusion. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2010;11:928-35.
101. Merce J, Sagrista-Sauleda J, Permanyer-Miralda G, Evangelista A, Soler-Soler J. Correlation between clinical and Doppler echocardiographic findings in patients with moderate and large pericardial effusion: implications for the diagnosis of cardiac tamponade. *Am Heart J* 1999;138:759-64.
102. Cooper JP, Oliver RM, Currie P, Walker JM, Swanton RH. How do the clinical findings in patients with pericardial effusions influence the success of aspiration? *Br Heart J* 1995;73:351-4.
103. Merce J, Sagrista-Sauleda J, Permanyer-Miralda G, Soler-Soler J. Should pericardial drainage be performed routinely in patients who have a large pericardial effusion without tamponade? *Am J Med* 1998;105:106-9.
104. Bertog SC, Thambidorai SK, Parakh K, et al. Constrictive pericarditis: etiology and causespecific survival after pericardiectomy. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1445-52.
105. Ling LH, Oh JK, Schaff HV, et al. Constrictive pericarditis in the modern era: evolving clinical spectrum and impact on outcome after pericardiectomy. *Circulation* 1999;100:1380-6.
106. Szabo G, Schmack B, Bulut C, et al. Constrictive pericarditis: risks, aetiologies and outcomes after total pericardiectomy: 24 years of experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;44:1023-8; discussion 1028.
107. Thienemann F, Sliwa K, Rockstroh JK. HIV and the heart: the impact of antiretroviral therapy: a global perspective. *Eur Heart J* 2013;34:3538-46.
108. Im E, Shim CY, Hong GR, et al. The incidence and clinical outcome of constrictive physiology after coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2110-2.
109. D'Elia E, Ferrazzi P, Imazio M, et al. Constrictive pericarditis: a common physiopathology for different macroscopic anatomies. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2019 Jul 24 [E-pub ahead of print].
110. Cameron J, Oesterle SN, Baldwin JC, Hancock EW. The etiologic spectrum of constrictive pericarditis. *Am Heart J* 1987;113:354-60.
111. Spodick DH. The normal and diseased pericardium: current concepts of pericardial physiology, diagnosis and treatment. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:240-51.
112. Feng D, Glockner J, Kim K, et al. Cardiac magnetic resonance imaging pericardial late gadolinium enhancement and elevated inflammatory markers can predict the reversibility of constrictive pericarditis after antiinflammatory medical therapy: a pilot study. *Circulation* 2011;124:1830-7.
113. Parakh N, Mehrotra S, Seth S, et al. NT pro B type natriuretic peptide levels in constrictive pericarditis and restrictive cardiomyopathy. *Indian Heart J* 2015;67:40-4.
114. Ling LH, Oh JK, Breen JF, et al. Calcific constrictive pericarditis: is it still with us? *Ann Intern Med* 2000;132:444-50.
115. Coylewright M, Welch TD, Nishimura RA. Mechanism of septal bounce in constrictive pericarditis: a simultaneous cardiac catheterisation and echocardiographic study. *Heart* 2013;99:1376.
116. Welch TD, Ling LH, Espinosa RE, et al. Echocardiographic diagnosis of constrictive pericarditis: Mayo Clinic criteria. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;7:526-34.
117. Sengupta PP, Krishnamoorthy VK, Abhayaratna WP, et al. Disparate patterns of left ventricular mechanics differentiate constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2008;1:29-38.
118. Kusunose K, Dahiya A, Popovic ZB, et al. Biventricular mechanics in constrictive pericarditis comparison with restrictive cardiomyopathy and impact of pericardiectomy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:399-406.
119. Sengupta PP, Khandheria BK, Korinek J, et al. Apex-to-base dispersion in regional timing of left ventricular shortening and lengthening. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:163-72.
120. Cremer PC, Kwon DH. Multimodality imaging of pericardial disease. *Curr Cardiol Rep* 2015;17:24.
121. Veress G, Feng D, Oh JK. Echocardiography in pericardial diseases: new developments. *Heart Fail Rev* 2013;18:267-75.
122. Cremer PC, Tariq MU, Karwa A, et al. Quantitative assessment of pericardial delayed hyperenhancement predicts clinical improvement in patients with constrictive pericarditis treated with anti-inflammatory therapy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015;8:e003125.
123. Rienmuller R, Doppman JL, Lissner J, Kemkes BM, Strauer BE. Constrictive pericardial disease: prognostic significance of a nonvisualized left ventricular wall. *Radiology* 1985;156:753-5.
124. Chang SA, Choi JY, Kim EK, et al. [(18)F] fluorodeoxyglucose PET/CT predicts response to steroid therapy in constrictive pericarditis. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:750-2.
125. Troughton RW, Asher CR, Klein AL. Pericarditis. *Lancet* 2004;363:717-27.
126. Hoyt BD, Shaw D. The paradoxical pulse in tamponade: mechanisms and echocardiographic correlates. *Echocardiography* 1994;11:477-87.
127. Pellicori P, Kaur K, Clark AL. Fluid management in patients with chronic heart failure. *Card Fail Rev* 2015;1:90-5.
128. Roubille F, Tournoux F, Roubille C, et al. Management of pericarditis and myocarditis: could heart-rate-reducing drugs hold a promise? *Arch Cardiovasc Dis* 2013;106:672-9.
129. Cho YH, Schaff HV, Dearani JA, et al. Completion pericardiectomy for recurrent constrictive pericarditis: importance of timing of recurrence on late clinical outcome of operation. *Ann Thorac Surg* 2012;93:1236-40.
130. Veinot JP, Edwards WD. Pathology of radiation-induced heart disease: a surgical and autopsy study of 27 cases. *Hum Pathol* 1996;27:766-73.
131. Yusuf SW, Sami S, Daher IN. Radiation-induced heart disease: a clinical update. *Cardiol Res Pract* 2011;2011:317659.
132. Mulrooney DA, Yeazel MW, Kawashima T, et al. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *BMJ* 2009;339:b4606.
133. Syed FF, Ntsekhe M, Mayosi BM, Oh JK. Effusive-constrictive pericarditis. *Heart Fail Rev* 2013;18:277-87.
134. Mookadam F, Moustafa SE, Sun Y, et al.

Infectious pericarditis: an experience spanning a decade. *Acta Cardiol* 2009;64:297-302.

135. van der Bijl P, Herbst P, Doubell AF. Redefining effusive-constrictive pericarditis with echocardiography. *J Cardiovasc Ultrasound* 2016;24:317-23.

136. Vecchié A, Chiabrando JG, Dell M, et al.

Predictors of adverse outcomes in patients with acute pericarditis. *Circulation* 2019;140:A13432 (abstr).

137. Bonaventura A, Montecucco F. Inflammation and pericarditis: Are neutrophils actors behind the scenes? *J Cell Physiol* 2019;234:5390-8.

138. Toldo S, Abbate A. The NLRP3 inflammasome

in acute myocardial infarction. *Nat Rev Cardiol* 2018;15:203-14.

PALAVRAS-CHAVE pericardite aguda, pericardite constrictiva, pericardite recorrente, tamponamento cardíaco, tratamento

COMENTÁRIO EDITORIAL



Manuseio da pericardite aguda e recorrente: uma dor de cabeça recorrente para o clínico?

Fabio Fernandes, MD, PhD*, Dirceu Melo, MD*

INTRODUÇÃO

A pericardite aguda é causada pela inflamação do pericárdio e representa 0,2 % de todas as internações hospitalares e 5% de todas as causas de dor torácica na sala de emergência. Quanto à etiologia, predominam as infecções virais, mas não se encontra um diagnóstico definitivo em até 55% dos casos. Entretanto, a pericardite aguda pode ser isolada ou ser secundária a afecções sistêmicas (doenças autoimunes, inflamatórias, neoplásicas e infecções não virais). No geral, a pericardite aguda é auto limitada e causa mais desconforto do que risco a vida do paciente.

RESUMO ARTIGO

Os autores fazem uma revisão do manejo de pacientes com pericardite aguda e recorrente quanto a diagnóstico e tratamento e abordam as principais complicações.

IMPLICAÇÕES

O diagnóstico pericardite aguda é realizado quando se encontram pelo menos dois dos seguintes critérios: dor torácica sugestiva, atrito pericárdico, alterações eletrocardiográficas sugestivas e derrame pericárdico novo ou aumento do preexistente. As alterações típicas do eletrocardiograma incluem supradesnivelamento do segmento ST com concavidade para cima (achado mais sensível) e infradesnivelamento de PR (achado mais específico).

Os exames laboratoriais evidenciam leucocitose, elevação de proteína C-reativa (PCR) e velocidade de hemossedimentação. A alteração dos marcadores de necrose miocárdica (CKMB e troponina) pode ocorrer

por comprometimento miocárdico e deve sugerir o diagnóstico de miopericardite presente em 30% dos casos. A realização rotineira de sorologias virais para vírus tem baixa sensibilidade diagnóstica e as provas de atividade reumatológica, como FAN e fator reumatoide devem ser guiadas pela suspeita clínica de doença autoimune. Os métodos de imagem são parte integral do diagnóstico e estadiamento da doença. O ecocardiograma pode ser normal em 40% dos casos e é de importância na caracterização de complicações, tais como tamponamento pericárdico e pericardite constritiva. A ressonância magnética agrega informações morfológicas e hemodinâmicas além de caracterizar o pericárdio. A presença de realce tardio pelo gadolínio (RT) traz informações da presença e intensidade da inflamação pericárdica com uma sensibilidade de 94%. O realce tardio é ausente em condições normais, uma vez que o pericárdio não é vascularizado. Quando há inflamação existe uma neovascularização e este realce se associa com marcadores de inflamação. A avaliação combinada da inflamação pericárdica do RT e de edema pericárdico em sequências ponderadas T2 pode determinar o estágio de inflamação. Um RT evidente com um aumento do sinal nas sequências ponderadas em T2 está associado à inflamação aguda, enquanto a ausência de elevação do sinal T2 representa a fase crônica. Um aumento RT com um sinal T2 normal é sugestivo de uma fase da inflamação subaguda, caracterizada por edema em resolução. A ressonância também permite definir a eventual presença e a extensão do envolvimento do miocárdio nos pacientes com pericardite.

O tratamento da pericardite aguda baseia no uso de anti-inflamatórios não hormonais sendo o objetivo principal a melhora da dor e a resolução da inflamação. Estão indicados o ácido acetilsalicílico e o ibuprofeno,

* Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP.

este último com efeitos favoráveis no fluxo coronariano. O ácido acetilsalicílico deve ser preferido nos casos de pericardite relacionada a infarto do miocárdio por causa da associação com medicação antiplaquetária e pelo fato de outros anti-inflamatórios não hormonais comprometerem a cicatrização da área infartada.

O tratamento da pericardite aguda não deve ser inferior a 14 dias, porém o nível sérico de PCR, utilizado como marcador de atividade inflamatória, ajuda na definição do tempo mais adequado de tratamento. A retirada dos anti-inflamatórios não hormonais deve ser lenta e progressiva, baseada na PCR para diminuir a possibilidade de recorrência. A colchicina vem se destacando como medicação coadjuvante aos anti-inflamatórios não hormonais no tratamento tanto da pericardite aguda (por 3 meses) bem como da pericardite recorrente (por 6 meses) evidenciando diminuição das recorrências, internações e da persistência dos sintomas em 72 horas. Os corticosteroides são utilizados nos casos de falha do tratamento com anti-inflamatórios não hormonais e colchicina e na presença de etiologias específicas de comprometimento pericárdico (doenças autoimunes, gravidez e insuficiência renal). A droga de escolha é a prednisona iniciando com doses de 0,25 a 0,5 mg/kg/dia. Nessas situações, a diminuição da dose deve ser também gradual e se iniciar apenas quando os sintomas desaparecerem e a proteína C reativa se normalizar.

As principais complicações da pericardite são derrame pericárdico, tamponamento e constrição, porém sua incidência é baixa nos pacientes com causa viral ou não identificável. A miopericardite não é considerada complicação, mas uma condição associada, e tem bom prognóstico. Sinais de gravidade incluem: tempo prolongado de evolução (semanas), miocardite associada, pericardite purulenta (leucocitose importante e febre alta), falha de tratamento após uma semana, derrames pericárdicos volumosos, trauma, pacientes imunossu-

primidos, em uso de anticoagulantes, com comprometimento secundário a tumores e sexo feminino (risco de doenças sistêmicas autoimunes maiores). Esses casos devem, de preferência, ser internados.

PERICARDITE RECORRENTE

A pericardite recorrente se caracteriza por episódios repetidos de pericardite, com caráter contínuo ou intermitente, em um processo de provável etiologia autoimune. A sua incidência varia de 20 a 30% dos casos, de acordo com a etiologia da pericardite.

A pericardite recorrente pode ser consequência de esquema terapêutico inadequado (doses insuficientes, diminuição rápida das doses prescritas, duração abreviada de tratamento), reativação da doença de base ou reinfecção. É mais frequente em mulheres e nos pacientes tratados com corticosteroides. Alguns casos de pericardite recorrente são de difícil controle, literalmente um dor de cabeça aos cardiologistas clínicos.

Na ausência de resposta à associação de AINH + colchicina, podem ser consideradas as seguintes opções: corticoides, imunossupressores e imunoglobulina. Estudos recentes têm apontado resultados promissores com uso de anakinra, um antagonista dos receptores da interleucina 1 (IL-1), em casos de pericardite recorrente. A pericardiectomia deve ser considerada com cautela, pois existem relatos de recidiva após o procedimento, isto porque raramente é realizada ressecção completa dos tecidos pericárdico visceral e parietal.

CONCLUSÕES

A pericardite aguda e recorrente ainda representa causa frequente de procura de atendimentos cardiológicos e seu reconhecimento e terapêutica precoce e adequada auxilia na prevenção de recorrências.

REFERÊNCIAS

1. Chiabrando JG, Bonaventura A, Vecchié A, Wohlford GF, Mauro AG, Jordan JH, Grizzard JD, Montecucco F, Berrocal DH, Brucato A, Imazio M, Abbate A Management of Acute and Recurrent Pericarditis: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Jan 7;75(1):76-92. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.021.
2. Adler Y, Charron P, Imazio M, et al. 2015 ESC guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2015;36:2921-64.
3. Seferović PM, Ristić AD, Maksimović R, Simeunović DS, Milinković I, SeferovićMitrović JP, et al. Pericardial syndromes: an update after the ESC guidelines 2004. *Heart Fail Rev*. 2013;18(3):255-66.
4. Imazio M, Adler Y. Treatment with aspirin, NSAID, corticosteroids, and colchicine in acute and recurrent pericarditis. *Heart Fail Rev*. 2013;18(3):355-60.
5. Imazio M, Demichelis B, Parrini I, et al. Dayhospital treatment of acute pericarditis: a management program for outpatient therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1042-6.
6. Kyto V, Sipila J, Rautava P. Clinical profile and influences on outcomes in patients hospitalized for acute pericarditis. *Circulation* 2014;130:1601-6.
7. Gouriet F, Levy PY, Casalta JP, et al. Etiology of pericarditis in a prospective cohort of 1162 cases. *Am J Med* 2015;128:784 e1-8.
8. Al-Mallah MH, Almasoudi F, Ebid M, Ahmed AM, Jamiel A. Multimodality imaging of pericardial diseases. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2017;19:89.

TÓPICO DE REVISÃO SEMANAL DO JACC

Insuficiência atrial como uma entidade clínica



Tópico de Revisão Semanal do JACC

Felipe Bisbal, MD, PHD,^{a,b,c} Adrian Baranchuk, MD,^d Eugene Braunwald, MD,^e Antoni Bayés de Luna, MD, PHD,^{c,f} Antoni Bayés-Genís, MD, PHD^{a,b,c}

RESUMO

A disfunção atrial tem sido amplamente considerada um marcador ou uma consequência de outras condições cardíacas em vez da causa em si. Aqui, propomos o termo insuficiência atrial como uma entidade clinicamente relevante e definida como qualquer disfunção atrial que cause comprometimento do desempenho cardíaco, sintomas e piora da qualidade ou expectativa de vida. São discutidos aspectos da etiologia, mecanismos e consequências da insuficiência atrial. Avanços recentes na eletrofisiologia e na imagem cardíaca melhoraram nossa compreensão sobre a anatomia e função atriais de alta complexidade, revelando a importância primordial dos átrios no desempenho ideal do coração. É hora de reavaliar o conceito de falência atrial como uma causa primária ou um fator agravante dos sintomas em muitos de nossos pacientes. O conceito de insuficiência atrial pode fomentar pesquisas básicas e translacionais para obter uma compreensão melhor sobre como identificar e gerenciar a disfunção atrial. Este é um artigo aberto sob a licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

“... e, se nesse momento, com o átrio pulsando, você cortar o ápice do coração com uma tesoura, verá o sangue sair da ferida a cada pulsar do átrio. Dessa forma, você perceberá que o sangue não entra nos ventrículos por meio de qualquer puxão exercido pelo coração distendido, mas pela força motriz exercida pela batida dos átrios.”

— William Harvey, 1628

Apesar das observações descritas por Harvey no início do século XVII e das propriedades fisiológicas fundamentais do átrio esquerdo (AE) relatadas >50 anos atrás (1,2), o AE foi bastante negligenciado pelos pesquisadores, e seu papel na função cardíaca foi minimizado. Mais recentemente, o AE tem recebido grande atenção com o desenvolvimento de terapias intervencionistas para a fibrilação atrial (FA) e a crescente sofisticação das modalidades de imagem

cardíaca. Uma compreensão mais profunda da estrutura e função atriais demonstrou um papel fundamental na hemodinâmica do coração, mas esse conhecimento nem sempre é traduzido na prática clínica.

Há diversas condições que podem comprometer o desempenho do AE ao acometer suas funções mecânicas e homeostáticas ou seu acoplamento elétrico ao ventrículo. Podem ocorrer o comprometimento da hemodinâmica ventricular esquerda (VE), o aumento da trombogênicidade e a hipertensão pulmonar, o que leva a manifestações clínicas altamente variáveis, incluindo insuficiência cardíaca (IC), isquemia miocárdica e eventos tromboembólicos (**Ilustração Central**).

A disfunção atrial tem sido amplamente considerada um marcador ou uma consequência de outras condições cardíacas em vez de uma causa potencial. Nesta revisão, propomos o termo insuficiência atrial como uma entidade independente e clinicamente relevante em relação



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

^aHeart Institute (iCor), University Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, Espanha; ^bCIBERCV, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Espanha; ^cDepartment of Medicine, Universitat Autònoma Barcelona, Barcelona, Espanha; ^dDepartment of Medicine, Division of Cardiology, Heart Rhythm Service, Queen's University, Kingston General Hospital, Kingston, Ontario, Canadá; ^eCardiovascular Division, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, EUA; ^fInstitut Català Ciències Cardiovasculars, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Espanha. Esse trabalho teve o apoio do Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad, Espanha (PI18/01227), CIBER Cardiovascular (CB16/11/00403); e La MARATO - TV3 (ID 201527). Os autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

AAE = apêndice atrial esquerdo
AE = átrio/atricul esquerdo
AV = atrioventricular
AVC = acidente vascular cerebral
FA = fibrilação atrial
IC = insuficiência cardíaca
ICFep = insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada
IM = infarto do miocárdio
VE = ventrículo/ventricular esquerdo
VP = veia pulmonar

à FA e à IC, com uma diversidade de etiologias, mecanismos e manifestações. São discutidos aspectos da etiologia, mecanismos e consequências da insuficiência atrial.

DEFINIÇÃO DE INSUFICIÊNCIA ATRIAL

Propomos uma definição de insuficiência atrial como “qualquer disfunção atrial (anômica, mecânica, elétrica e/ou reológica, incluindo homeostase sanguínea) que cause comprometimento de desempenho e sintomas cardíacos e que piore a qualidade ou a expectativa de vida, na ausência de anomalias valvulares ou ventriculares significantes”. Outras definições relevantes são fornecidas na Tabela 1. Vários aspectos da insuficiência atrial foram abordados anteriormente (3); porém, assim como ocorreu com a síndrome de IC, a síndrome da insuficiência atrial provavelmente estará sujeita a uma redefinição mais refinada no futuro, conforme mais conhecimentos sobre essa entidade forem obtidos.

A IC congestiva pode não ocorrer exclusivamente devido à falência VE. Mesmo com a função VE preservada, outras condições (como um AE doente/disfuncional) podem prejudicar o desempenho cardíaco global. Na ausência de doença VE, alterações fibróticas atriais e disfunções podem desencadear a síndrome de IC, acidente vascular cerebral (AVC) ou arritmias (Figura 1).

ANATOMIA E FUNÇÃO DO AE

Acredita-se que a divisão do coração em segmentos de entrada e saída estivesse presente nos cefalocordados há aproximadamente 600 milhões de anos e que uma câmara atrial ancestral tenha se desenvolvido aproximadamente 100 milhões de anos depois em myxins e lampreias antigos (4). O átrio se tornou o principal componente de entrada do coração em organismos vertebrados.

O AE é uma estrutura altamente complexa, com interação direta entre seus aspectos anatômicos, ultraestruturais e funcionais. O AE tem duas partes: os componentes da entrada pósterio-superior (venosa) e da saída ântero-inferior (vestibular). A configuração assimétrica tridimensional da ligação da veia pulmonar (VP) sistêmica permite padrões específicos de fluxo vortical, o que favorece o enchimento diastólico precoce do VE e evita a estase sanguínea (5).

O apêndice atrial esquerdo (AAE), uma estrutura trabeculada, independente e com alta variabilidade anatômica, tem uma importante função endócrina. Sua separação do corpo do AE faz com que a rotação

DESTAQUES

- A disfunção atrial é frequentemente negligenciada.
- Propõe-se a falência atrial como uma entidade clinicamente relevante.
- O conceito de insuficiência atrial pode fomentar pesquisas que levem a uma compreensão melhor da disfunção atrial.

do sangue do apêndice seja altamente dependente da contração sistólica. A perda da contração do AAE (ou seja, a FA) e características morfológicas específicas foram associadas à estase sanguínea e à formação de trombos (6). Ambos os átrios são conectados por feixes de miócitos organizados localizados no sulco interatrial anterior epicárdico (feixe de Bachmann), septo e seio coronário, o que permite a ativação síncrona biatrial.

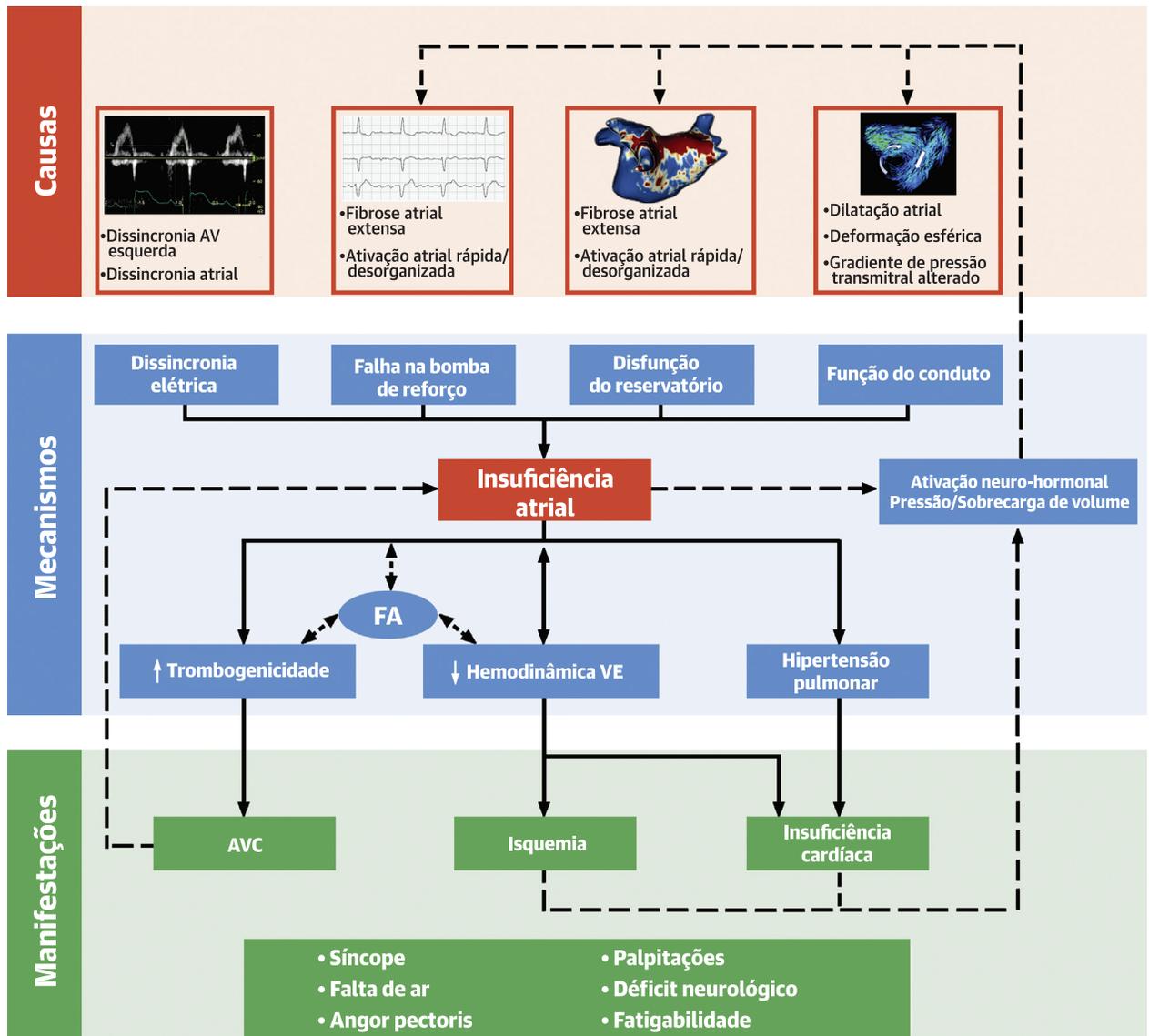
O AE tem um papel fundamental no enchimento VE e no desempenho cardíaco global, além de uma interação dinâmica com a diástole e a sístole ventriculares. O acoplamento atrioventricular (AV) oportuno é essencial para a sincronização das fases do ciclo atrial com a diástole VE. A entrada do AE a partir das VPs ocorre durante a sístole VE e o relaxamento isovolumétrico (função do reservatório) e representa aproximadamente 40 a 50% do volume sistólico VE. A transferência sanguínea passiva durante a diástole VE (função de canal) constitui aproximadamente 20 a 30% do volume de bombeamento e precede a contração atrial ativa (função da bomba de reforço), que transfere o volume restante (~20 a 30%) para o VE; também ocorre o fluxo retrógrado para as VPs (2).

O desempenho das fases do reservatório e do conduto é determinado pela complacência atrial, pelo relaxamento ventricular e pelo gradiente de pressão transmitral (7). As condições que comprometem qualquer função atrial, especialmente as alterações mecânicas que levam a uma relação pressão-volume anormal (8), podem afetar o desempenho cardíaco global, causando sintomas e piorando os resultados. Ao contrário da cardiomiopatia atrial (características anatômicas/histológicas específicas da doença associadas à doença do miocárdio), a insuficiência atrial se refere às consequências funcionais de qualquer condição atrial, incluindo, mas não se limitando à doença atrial primária.

ETIOLOGIA DA INSUFICIÊNCIA ATRIAL

Uma lista com as causas e os desencadeadores propostos da insuficiência atrial é fornecida na Tabela 2.

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Insuficiência atrial



Bisbal, F. et al. J Am Coll Cardiol. 2020;75(2):222-32.

Esquema das causas, dos mecanismos e das manifestações clínicas da insuficiência atrial. A imagem do fluxo atrial 4D foi reproduzida com a permissão de Garcia et al. (66). AVC = acidente vascular cerebral; AV = atrioventricular; FA = fibrilação atrial; VE = ventricular esquerdo.

DISTÚRBIOS DO RITMO ATRIAL. A ativação atrial síncrona permite uma contração ativa eficaz com acoplamento oportuno. Arritmias atriais rápidas (como a FA) produzem contração ativa ineficaz. A condução rápida e irregular aos ventrículos prejudica a função sistólica e diastólica VE, associadas, respectivamente, à cardiomiopatia induzida por taquicardia e ao enchimento VE curto e irregular.

O acoplamento elétrico AV subideal, conforme observado com um intervalo PR longo e uma estimulação ventricular direita assíncrona, pode levar a uma contração atrial ineficiente e a uma redução do enchimento ventricular diastólico final do ventrículo. Isso também pode ficar evidente quando o acoplamento AV estiver comprometido devido à demora na ativação do VE ou do AE (bloqueio do ramo esquerdo ou bloqueio

TABELA 1 Definições		
Termo	Definição	Exemplo
Insuficiência atrial	Qualquer disfunção atrial que cause comprometimento do desempenho cardíaco, aparecimento de sintomas e piora da qualidade ou expectativa de vida na ausência de anomalias valvares ou ventriculares significativas.	Alta carga de fibrose e esfericidade causando acidente vascular cerebral em um paciente com fibrilação atrial solitária (CHA ₂ DS ₂ -VASc = 0). Dissincronia atrial avançada causando sintomas e enchimento anormais do ventrículo esquerdo (Figura 3).
Cardiomiopatia atrial	Doenças do miocárdio associadas à disfunção mecânica e/ou elétrica que geralmente (mas não invariavelmente) exibem fibrose atrial inadequada, hipertrofia ou dilatação e ocorrem devido a uma variedade de causas (adaptado de Maron et al. [64]).	Cardiomiopatia atrial fibrótica isolada levando a função atrial prejudicada e a sintomas de insuficiência cardíaca (Figura 2).
Remodelamento atrial	Resposta dos miócitos atriais a estressores elétricos, mecânicos ou metabólicos (principalmente taquiarritmias atriais rápidas ou sobrecargas de pressão e volume) levando a alterações persistentes no tamanho, na função ou nas propriedades eletrofisiológicas do AE (adaptado de Thomas e Abhayaratna [65]).	Átrio esquerdo dilatado/esférico devido a doença valvular, fibrilação atrial ou hipertensão.
CHA ₂ DS ₂ -VASc = insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, idade ≥75 anos, diabetes mellitus, acidente vascular cerebral prévio, ataque isquêmico transitório ou tromboembolismo, doença vascular, idade entre 65 e 74 anos, categoria sexual (feminina).		

interatrial avançado, respectivamente). No bloqueio interatrial avançado, o distúrbio na sequência de contração interatrial (ou seja, a dissincronia interatrial) é um desencadeador adicional de insuficiência atrial, IC e cascata trombogênica ativada (9) (Figura 2).

CARDIOMIOPATIA ATRIAL. A fibrose é um resultado comum da maioria das patologias atriais primárias e secundárias, o que leva ao aumento da rigidez e à redução da contratilidade (10). Recentemente, um documento de consenso propôs uma classificação das cardiomiopatias atriais (11). A cardiomiopatia atrial idiopática está associada ao aumento da fibrose, das arritmias atriais e do comprometimento da função atrial (11). A síndrome rígida induzida do AE após a ablação, estimada em aproximadamente 2 a 8% dos casos, tem sido relacionada à diminuição da contratilidade e da adesão do AE, com uma correlação direta entre a carga de fibrose e o comprometimento funcional (12,13). A isquemia atrial pode ser uma causa comum, ainda que subdiagnosticada, de miopatia atrial com comprometimento das funções do reservatório e da bomba de reforço (14); ela tem sido associada ao aumento de eventos arrítmicos (15), à regurgitação mitral (14) e a piores desfechos clínicos (16). O acometimento atrial na miocardite também pode estar subestimado. Até 30% dos pacientes com miocardite desenvolvem FA, que pode ser uma causa da disfunção atrial (17).

REMODELAMENTO ATRIAL. O remodelamento atrial se refere a alterações eletrofisiológicas, celulares e estruturais adversas no tecido miocárdico atrial em resposta à sobrecarga de pressão e volume ou a insultos arrítmicos. Entre as principais causas do remodelamento do AE estão a FA e a doença ventricular/valvar. Contudo, condições não cardíacas, como síndrome da apneia do sono, hipertensão, diabetes e obesidade, contribuem bastante para o remodelamento do AE por diferentes vias (18). Muitas condições podem coexistir e acelerar o remodelamento adverso, geradas, na maioria dos casos, pela presença de FA.

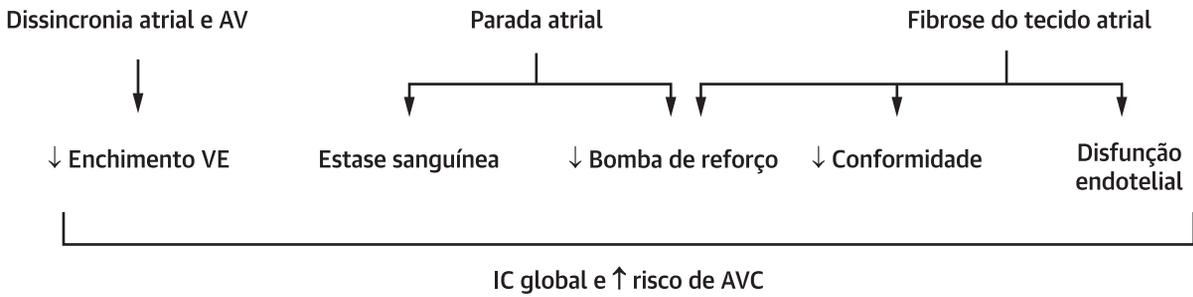
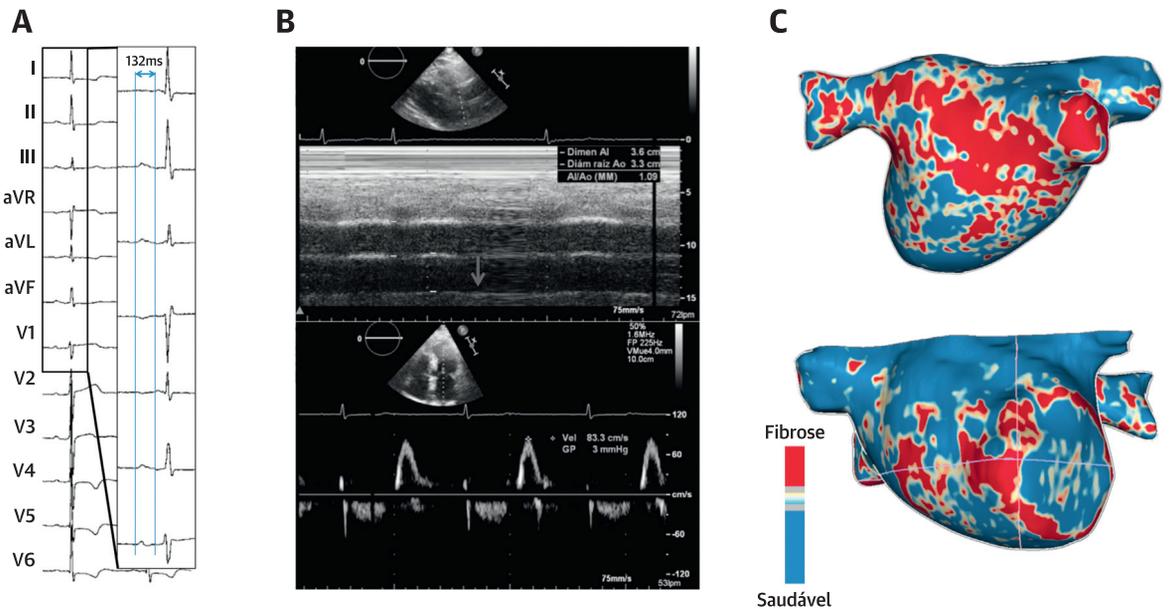
Além das alterações no canal iônico e das propriedades eletrofisiológicas comprometidas, a fibrose intersticial é a marca registrada do remodelamento do AE induzido por FA e está associada à dilatação da câmara, à deformação esférica (19) e à função atrial reduzida (20), promovendo ainda mais a FA em um círculo vicioso ("FA gera FA"). O grau de remodelamento do tecido estrutural é altamente variável entre indivíduos com FA e pode estar associado a fatores/predisposições genéticas (21). Vale notar que, em alguns casos, a FA pode ser um marcador de alta carga de fibrose atrial em vez de sua causa (22). Muitas condições cardíacas podem levar ao remodelamento do AE que, em última análise, abriga a FA. O remodelamento atrial com mediação ventricular e valvular inclui diversas fibroses intersticiais, inflamações, hipertrofias miocíticas e necroses, além do acúmulo de glicogênio. Paralelamente às alterações estruturais, a função do AE comprometida é a regra na maioria dos casos e traz consigo um prognóstico adverso (23,24).

MECANISMOS E MANIFESTAÇÕES DA INSUFICIÊNCIA ATRIAL

A dinâmica de fluxo alterada, o enchimento VE subideal e a FA resultantes da insuficiência atrial podem causar hipertensão pulmonar, IC e aumento da tromboogenicidade. A presença de insuficiência atrial pode predispor o paciente a FA de início recente, que se perpetua e pode até piorar a falência do AE e suas consequências em um círculo vicioso (25). Assim, temos a hipótese de que a insuficiência atrial, assim como ocorre com a IC evidente (26), ativa as vias neuro-hormonais (principalmente do sistema renina-angiotensina-aldosterona e do sistema nervoso simpático), o que pode prejudicar ainda mais a função atrial (Ilustração Central).

INSUFICIÊNCIA ATRIAL E RISCO DE EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS. Eventos cardiovasculares embólicos têm sido classicamente ligados a uma fonte de AAE no contexto da FA, estabelecendo, assim, a lógica

FIGURA 1 Parada atrial



Paciente com histórico de hipertensão apresentando fadiga e dispnéia. A investigação diagnóstica revelou a duração patológica da onda P (A), menor função atrial esquerda (AE), ausência de ondas A na ecocardiografia com Doppler pulsátil transmissível (B) e fibrose extensa (Utah IV) detectada por ressonância magnética com realce tardio por gadolínio (C). A ausência de anomalias ventriculares significativas na ressonância magnética e no tamanho normal do AE sugere cardiomiopatia atrial primária. AVC = acidente vascular cerebral; AV = atrioventricular; IC = insuficiência cardíaca; VE = ventricular esquerdo.

para estratégias de exclusão cirúrgica e percutânea do AAE. Evidências recentes desafiaram essa suposição, fornecendo novas informações sobre a ligação existente entre a doença atrial e o risco de AVC independente de FA. A falta de uma associação robusta entre o momento dos episódios de FA e o AVC sugere que a FA poderia ser um marcador de miopatia atrial e não uma causa da formação de trombos (27). As evidências atuais da miopatia atrial promovem o substrato atrial como uma importante causa de aumento da trombogenicidade, o que questiona o conceito mediado por arritmia de apenas a formação de trombo ser a principal causa de AVC tromboembólico (28). Dados recentes da população MESA mostram uma forte associação entre a função do reservatório do AE e eventos embólicos incidentes, mesmo após o ajuste para fatores de risco estabelecidos e presença de FA documentada (29).

Em uma população com FA altamente selecionada e encaminhada para ablação por cateter, o remodelamento estrutural do AE tem sido associado a um risco aumentado de trombo e AVC do AAE (30,31). Além disso, a quantidade de fibrose em pacientes com AVC de etiologia desconhecida é alegadamente maior do que em pacientes com causa identificada e comparável àqueles com FA (32). Ainda não foi definida a ligação entre anormalidades nos tecidos estruturais e um estado protrombótico. O dano endotelial e as anomalias regionais ou globais do movimento da parede associadas ao aumento da fibrose podem explicar o aumento do risco de AVC (20,33).

A configuração assimétrica tridimensional das estruturas cardíacas tem efeitos benéficos na dinâmica do fluxo. No nível do AE, o alinhamento excêntrico com caminhos separados de fluxo da VP esquerda e direita

TABELA 2 Causas e desencadeadores da insuficiência atrial	
A. Dissincronia elétrica	<ul style="list-style-type: none"> • Dissincronia AV <ul style="list-style-type: none"> o Bloqueio do ramo esquerdo o Bloqueio AV de primeiro grau o Programação de marca-passo subideal • Dissincronia atrial <ul style="list-style-type: none"> o Bloqueio interatrial avançado o Velocidades lentas de condução intra-atrial
B. Bomba de reforço de disfunção do reservatório	<ul style="list-style-type: none"> • Ativação atrial rápida/desorganizada <ul style="list-style-type: none"> o Fibrilação atrial o Taquicardia atrial focal/reentrante • Fibrose atrial extensa <ul style="list-style-type: none"> o Remodelamento atrial avançado o Cicatrização pós-ablação extensa o Infarto atrial o Cardiomiopatia atrial
C. Função do conduto comprometida	<ul style="list-style-type: none"> • Dilatação atrial grave • Deformação atrial esférica • Gradiente de pressão transmitral alterado
AV = atrioventricular.	

e formação de vórtice evita a estase sanguínea e redireciona o fluxo sanguíneo em direção à válvula mitral (função do canal) (5,34). A velocidade de pico reduzida aumenta a estase no AE e no AAE, altera o fluxo vortical (como observado pelo estudo quadridimensional no VE) e facilita a formação de trombos (35,36). O átrio doente pode passar por alterações geométricas (deformação esférica) e dilatação da câmara, o que reduz as curvaturas e assimetrias normais do AE. Esses processos interferem na dinâmica do fluxo fisiológico (formação alterada de vórtices), o que aumenta a estase sanguínea e o risco de AVC (37,38).

Os fatores associados à doença atrial facilitam a formação de trombos e aumentam o risco de AVC, mas não são exclusivamente associados à FA (Figura 3). Além disso, o AVC pode facilitar ainda mais o remodelamento do AE por meio da ativação simpática do plexo ganglionado cardíaco, o que leva à disfunção endotelial do AE e fibrose (39).

INTERAÇÃO ATRIAL E VENTRICULAR NA IC. A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) faz parte do espectro da IC. A função diastólica VE anormal pode ser o substrato da IC em muitos pacientes, mas, em alguns casos, a ICFEp pode ser a consequência da falência do AE (40-42). Evidências recentes sugerem que a função e o remodelamento do AE estão associados de modo independente ao início da IC em uma população saudável assintomática ou podem precedê-lo, conforme observado em um estudo pré-clínico com ressonância magnética (RM) (43,44). Uma reserva atrial reduzida durante o exercício pode representar o primeiro sinal de falência do AE nessa população. Em comparação aos controles, a única característica distintiva dos pacientes com ICFEp é a capacidade reduzida do reservatório e do conduto atrial, a qual se correlaciona de modo independente com o pico

de VO_2 (40,41). Até 45% dos pacientes que apresentam sintomas de IC de início recente apresentam disfunção do AE como mecanismo de base (42), o que sugere que a falência do AE seja um fator inicial na síndrome de ICFEp, além de um fator patogênico fundamental. Além do comprometimento mecânico do AE orientado pelo aumento da rigidez e da pulsatilidade da pressão (8), a disfunção atrial elétrica e o comprometimento do acoplamento AE-VE podem desempenhar um papel relevante em pacientes com ICFEp (43,45).

A insuficiência atrial autônoma pode causar sintomas de IC, AVC ou hipertensão pulmonar (29,40-42); porém, a insuficiência atrial pode piorar mais frequentemente a disfunção VE previamente assintomática e descompensar ou agravar a síndrome de IC (Ilustração Central). Nos estágios iniciais da disfunção VE, a dilatação adaptativa da câmara atrial acomoda uma pré-carga maior sem aumento significativo da pressão pulmonar; um aumento na função ativa da bomba contribui para manter o enchimento VE adequado (curva de Frank-Starling) (2,46). Insultos progressivos com crescente dilatação da câmara alteram a função do conduto como o primeiro sinal de insuficiência atrial (41); no entanto, um volume maior não corresponde ao aumento de encurtamento e contratilidade das fibras.

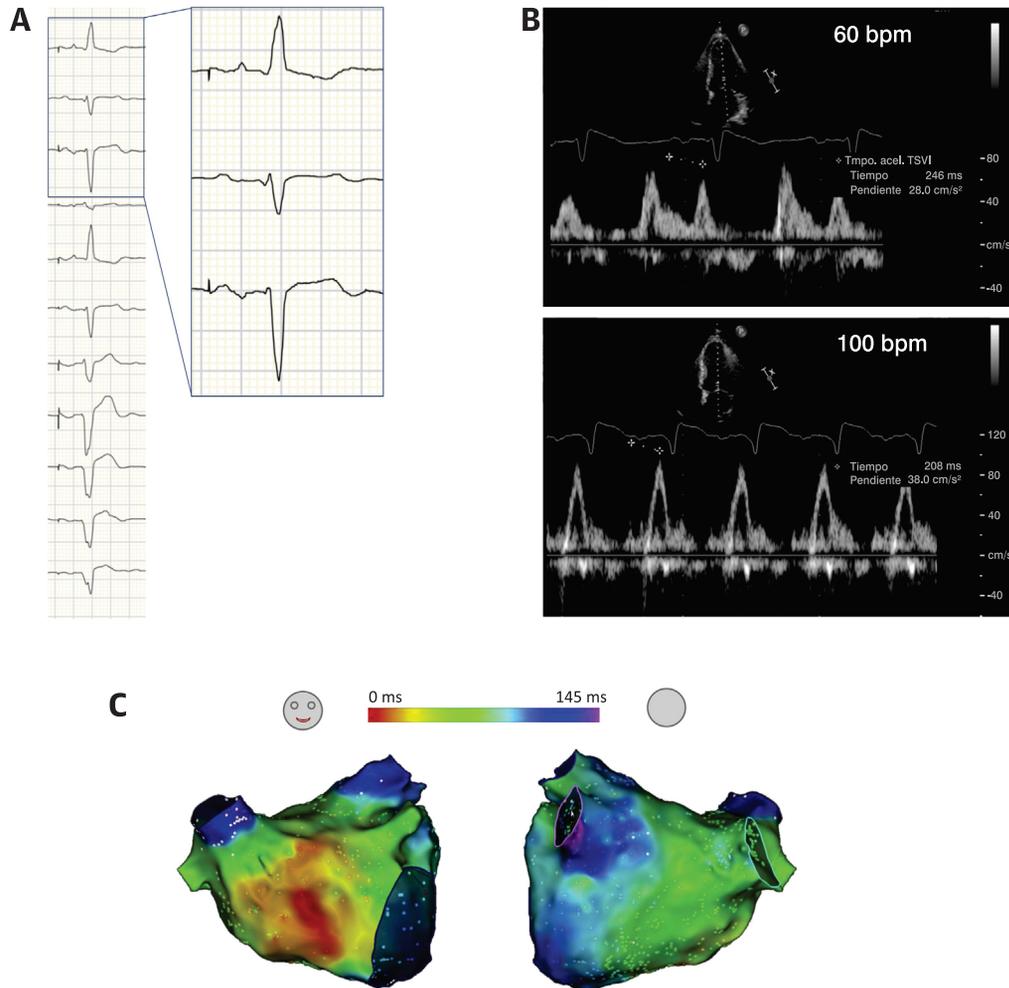
O comprometimento progressivo da função global do AE falha em acomodar volume/pressão excessivos, o que leva a altas pressões propulsoras do AE e pulmonares e à síndrome de falha atrial evidente. No contexto do remodelamento avançado do tecido, é comum o desenvolvimento de FA, o que prejudica ainda mais a função elétrica e mecânica do AE e tem um efeito deletério no desempenho cardíaco global, o que perpetua um círculo perigoso e vicioso (47).

CONSEQUÊNCIAS EXTRA-ATRIAIS DA INSUFICIÊNCIA ATRIAL

Os efeitos deletérios da disfunção VE na estrutura e função do AE são bem definidos; porém, a interação oposta não é tão bem caracterizada. Alguns dados sugerem que a FA promove o remodelamento ventricular adverso; estudos histológicos pré-clínicos e RM humana mostraram que a presença de FA está associada ao aumento da fibrose intersticial VE (47,48).

A dilatação ventricular e a função sistólica e diastólica alteradas são resultados comuns em estudos de resposta ventricular rápida sustentada a arritmias atriais. No nível histopatológico, o miocárdio VE exibe inflamação, alterações morfológicas dos cardiomiócitos e perda da estrutura, composição e função normais da matriz extracelular do miocárdio; isso provavelmente explica o aumento do risco de IC e morte súbita cardíaca nesses pacientes (49,50). A ativação reativa das vias neuro-

FIGURA 2 Bloqueio interatrial

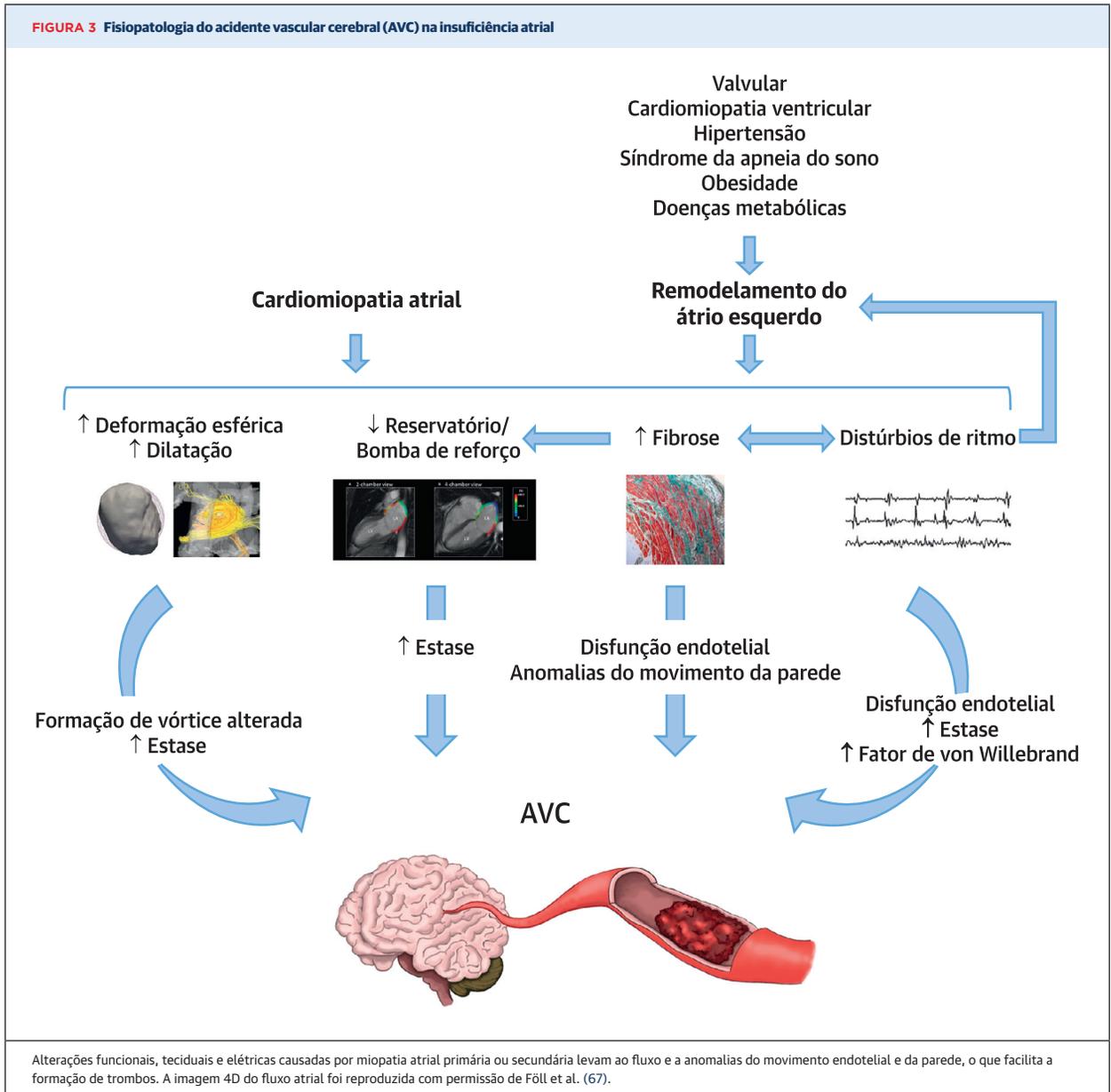


Paciente com cardiomiopatia isquêmica e fibrilação atrial (FA) paroxística apresentando intolerância ao exercício. O eletrocardiograma mostra duração prolongada da onda P de 190 ms com padrão avançado de bloqueio interatrial (A). A ecocardiografia Doppler pulsátil transmitida mostra um padrão de enchimento normal em repouso [60 batimentos/min (bpm)]; no entanto, uma fusão progressiva das ondas E e A é observada à medida que a frequência cardíaca aumenta (B). Observe a fusão completa das ondas E e A a 100 bpm, o que contribui para a piora dos sintomas e do desempenho cardíaco global. O mapeamento do átrio esquerdo (AE) revelou apenas a ativação septal inicial, sem contribuição do feixe interatrial de Bachmann e das conexões do seio coronário, com um longo tempo total de ativação do AE (C). O fraco acoplamento interatrial e a lenta ativação do AE explicam a duração da onda P acentuadamente prolongada.

hormonais, incluindo o sistema renina-angiotensina-aldosterona e os peptídeos vasoativos, pode promover ainda mais o remodelamento adverso. A cardiomiopatia induzida por taquicardia pode não ser tão “benigna” e reversível como se pensava inicialmente; apesar da supressão da arritmia atrial causal (não exclusivamente a FA), as dimensões e função VE, bem como os valores do mapeamento T1 (substituto da fibrose intersticial difusa), não são normalizados em todos os pacientes (51,52). São necessários mais estudos para explorar o amplo espectro de remodelamento e disfunção VE induzidos por átrio e determinar o ponto de não retorno

a partir do qual a recuperação é improvável, apesar da supressão da arritmia.

O ritmo e a contração atriais contribuem para um fluxo sanguíneo coronariano eficiente. A diástole irregular e encurtada com uma reserva de fluxo alterada induzida pela FA é uma causa comum de isquemia ventricular e infarto do miocárdio (IM) tipo 2 (53). Pacientes com FA apresentam risco 3 vezes maior de IM, independentemente de outros fatores de risco. A coexistência de fatores de risco comuns a ambas as entidades, juntamente com o aumento da inflamação e ativação plaquetária, são,



provavelmente, os fatores determinantes desse excesso de risco. É importante ressaltar que a terapia anticoagulante parece proteger contra IM incidente na população com FA (54). O IM ventricular devido à fonte embólica atrial é uma causa bem conhecida de isquemia em pacientes com FA (55). Como observado em pacientes que tiveram AVC, a disfunção atrial por si só aumenta o risco de eventos tromboembólicos (29) e pode, eventualmente, ser responsável por IM embólico. São necessários mais estudos para fornecer uma avaliação abrangente da função mecânica atrial em pacientes com IM de origem embólica.

As regurgitações mitral funcional atrial e tricúspide representam uma doença valvular induzida por átrio que pode produzir ou exacerbar a IC e promover a FA (56,57). A rotação/deslocamento do plano valvar mitral posterior e a amarração anterior por dilatação do AE ou do AR têm sido propostos como os principais mecanismos de base (58). Dados recentes de alerta sobre o excesso de mortalidade e IC incidente associados à regurgitação mitral funcional atrial (59) sugerem um mecanismo potencial para os benefícios de sobrevida observados na ablação da FA em pacientes com IC. Poderia a redução da carga de FA melhorar as regurgi-

TABELA 3 Estratégias de diagnóstico e potenciais intervenções

Áreas de impacto	Implicações clínicas da insuficiência atrial	Estratégias de diagnóstico propostas	Intervenções potenciais futuras
Risco de AVC	Identificar indivíduos sem FA com risco de AVC Identificar indivíduos com FA com baixo risco de AVC	Tamanho/forma atrial: RM/ATC Detecção de fibrose: RM (RTG) Função mecânica: Eco, RM (<i>strain</i>) Biomarcadores	A ACO pode ser indicada em indivíduos sem FA ou desencorajada em pacientes com FA Terapia causal para reduzir a fibrose/meio trombótico
Insuficiência cardíaca	Identificar o mecanismo de sintomas de IC na ausência de anomalias do VE Disfunção mecânica do AE RM funcional atrial Dissincronia atrial	Detecção de fibrose: RM (RTG) Função mecânica: Eco, RM (<i>strain</i>) RM de quantificação (Eco, RegM) Biomarcadores	Tratamento de IC adaptado Terapia a montante para reduzir a fibrose Intervenções para reduzir a RegM Estimulação atrial esquerda
Manejo da FA	Identificar o mecanismo de arritmia Avaliar o estágio da doença atrial Avalie a probabilidade de sucesso no controle do ritmo	Tamanho/forma atrial: RM/ATC Detecção de fibrose: RM (RTG) Biomarcadores	Abordagem de ablação personalizada (isolamento com base em substrato vs. da veia pulmonar) Seleção de candidatos para controle de ritmo ou de frequência
Dissincronia	Avaliar o grau de dissincronia interatrial e atrioventricular	E/A direita e esquerda (Eco)	Estimulação atrial esquerda ou biatrial
Acometimento extra-atrial	Avaliar anomalias VE devido à insuficiência atrial Avaliar a RM funcional atrial Avaliar RT funcional da FA	Tamanho e função VE: Eco, RM Detecção de fibrose: RM (T1, RTG) Caracterização da insuficiência valvar (Eco, MRI)	Estratificação do risco de morte súbita ACO indicada na insuficiência atrial avançada para evitar o infarto do miocárdio embólico Supressão da FA por ablação para melhorar a RM/RT Intervenções para reduzir a RM/RT (MitraClip, anuloplastia)

AE = átrio esquerdo; ACO = anticoagulação oral; ATC = angiografia tomografia computadorizada; AVC = acidente vascular cerebral; FA = fibrilação atrial; IC = insuficiência cardíaca; RegM = regurgitação mitral; RM = ressonância magnética; RT = regurgitação tricúspide; RTG = realce tardio por gadolínio; VE = ventrículo esquerdo.

tações mitral funcional atrial e tricúspide e prolongar a vida útil dessa população? São necessários mais estudos para explicar esse mecanismo.

ESTRATÉGIAS DE DIAGNÓSTICO E POTENCIAIS INTERVENÇÕES

A Tabela 3 resume os principais aspectos clínicos e implicações da insuficiência atrial, bem como as estratégias de diagnóstico e as possíveis intervenções relacionadas. A insuficiência atrial deve ser considerada na presença de sintomas compatíveis e quaisquer anomalias estruturais, funcionais ou elétricas do AE não atribuíveis a qualquer outra condição cardíaca ou extracardíaca. Os resultados de imagem são fundamentais para determinar a função do AE, detectar a fibrose atrial e avaliar os padrões do fluxo sanguíneo. Os biomarcadores são uma ferramenta diagnóstica e prognóstica emergente que apresenta um bom desempenho na previsão de risco isquêmico e hemorrágico (por exemplo, troponina T de alta sensibilidade, peptídeo natriurético do tipo N-terminal pró-B, fator de crescimento/diferenciação 15) (60), além da carga de fibrose ou do sucesso na ablação da FA (microRNA miR-21) (61). Anomalias na tensão atrial podem ajudar a prever a fibrose miocárdica, o comprometimento da função AE e o aumento do risco de AVC (62,63). Embora qualquer disfunção atrial no contexto de sintomas compatíveis possa ser considerada insuficiência atrial, o estabelecimento de critérios diagnósticos adequados exigirá o desenvolvimento de um grande consenso. Provavelmente, a aceitação desse conceito promoverá pesquisas nesse campo, e o termo será necessaria-

mente redefinido com maior precisão à medida que adquirirmos mais conhecimento.

CONCLUSÕES

A insuficiência atrial surgiu como uma nova entidade definida como qualquer disfunção atrial que cause comprometimento do desempenho cardíaco, aparecimento de sintomas e piora da qualidade ou expectativa de vida na ausência de anomalias valvares ou ventriculares significativas. Avanços recentes na eletrofisiologia e na imagem cardíaca melhoraram nossa compreensão sobre a anatomia e função atriais de alta complexidade, revelando a importância primordial dos átrios no desempenho ideal do coração. É o momento de reavaliarmos o papel da disfunção atrial nos sintomas de muitos de nossos pacientes: marcador, fator agravante, consequência ou causa primária? Aqui, propomos o conceito de insuficiência atrial, o qual pode fomentar pesquisas básicas e translacionais para obter uma compreensão melhor sobre como identificar e gerenciar a disfunção atrial no século XXI.

AGRADECIMENTOS. Os autores agradecem a Carolina Gálvez-Montón PhD, DVM, pela contribuição quanto à arte gráfica, e a Albert Teis, pela ajuda com as imagens cardíacas.

CORRESPONDÊNCIA. Dr. Felipe Bisbal, Heart Institute - Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Carretera Canyet s/n, 08916 Badalona, Barcelona, Espanha. E-mail: f.bisbalvb@gmail.com. Twitter: @bisbal_EP, @adribaran.

REFERÊNCIAS

1. Williams JF, Sonnenblick EH, Braunwald E. Determinants of atrial contractile force in the intact heart. *Am J Physiol* 1965;209:1061-8.
2. Braunwald E, Frahm CJ. Studies on Starling's law of the heart: IV. Observations on the hemodynamic functions of the left atrium in man. *Circulation* 1961;24:633-42.
3. Triposkiadis F, Pieske B, Butler J, et al. Global left atrial failure in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2016;18:1307-20.
4. Simões-Costa MS, Vasconcelos M, Sampaio AC, et al. The evolutionary origin of cardiac chambers. *Dev Biol* 2005;277:1-15.
5. Kilner PJ, Yang GZ, Wilkes AJ, Mohiaddin RH, Firmin DN, Yacoub MH. Asymmetric redirection of flow through the heart. *Nature* 2000;404:759-61.
6. Yamamoto M, Seo Y, Kawamatsu N, et al. Complex left atrial appendage morphology and left atrial appendage thrombus formation in patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;7:337-43.
7. Bowman AW, Kovács SJ. Left atrial conduit volume is generated by deviation from the constant-volume state of the left heart: a combined MRI-echocardiographic study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;286:H2416-24.
8. Melenovsky V, Hwang S-J, Redfield MM, Zakeri R, Lin G, Borlaug BA. Left atrial remodeling and function in advanced heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2015;8:295-303.
9. Bayés de Luna A, Platonov P, Cosio FG, et al. Interatrial blocks. A separate entity from left atrial enlargement: a consensus report. *J Electrocardiol* 2012;45:445-51.
10. Habibi M, Lima JAC, Khurram IM, et al. Association of left atrial function and left atrial enlargement in patients with atrial fibrillation: cardiac magnetic resonance study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015;8:e002769.
11. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, et al. EHRA/HRS/APHR/SOLAEC expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Europace* 2016;18:1455-90.
12. Gibson DN, Di Biase L, Mohanty P, et al. Stiff left atrial syndrome after catheter ablation for atrial fibrillation: clinical characterization, prevalence, and predictors. *Heart Rhythm* 2011;8:1364-71.
13. Park J-W, Yu HT, Kim T-H, et al. Atrial fibrillation catheter ablation increases the left atrial pressure. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2019;12:e007073.
14. Agüero J, Galan-Arriola C, Fernandez-Jimenez R, et al. atrial infarction and ischemic mitral regurgitation contribute to post-MI remodeling of the left atrium. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2878-89.
15. Álvarez-García J, Vives-Borrás M, Gomis P, et al. Electrophysiological effects of selective atrial coronary artery occlusion in humans. *Circulation* 2016;133:2235-42.
16. Vargas-Barron J, Roldan J, Espinola-Zavaleta N, et al. Prognostic implications of right atrial ischemic dysfunction in patients with biventricular inferior infarction: transesophageal echocardiographic analysis. *Echocardiography* 2001;18:105-12.
17. Kühl U, Pauschinger M, Noutsias M, et al. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with idiopathic left ventricular dysfunction. *Circulation* 2005;111:887-93.
18. Miller JD, Aronis KN, Chrispin J, et al. Obesity, exercise, obstructive sleep apnea, and modifiable atherosclerotic cardiovascular disease risk factors in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2899-906.
19. Bisbal F, Guix E, Calvo N, et al. Left atrial sphericity: a new method to assess atrial remodeling. Impact on the outcome of atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013;24:752-9.
20. Kuppahally SS, Akoum N, Burgon NS, et al. Left atrial strain and strain rate in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation: relationship to left atrial structural remodeling detected by delayed-enhancement MRI. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3:231-9.
21. Wilson BD, Wasmund SL, Sachse FB, Kaur G, Marrouche NF, Cannon-Albright LA. Evidence for a heritable contribution to atrial fibrillation associated with fibrosis. *JACC Clin Electrophysiol* 2019;5:493-500.
22. Sivalokanathan S, Zghaib T, Greenland GV, et al. Hypertrophic cardiomyopathy patients with paroxysmal atrial fibrillation have a high burden of left atrial fibrosis by cardiac magnetic resonance imaging. *JACC Clin. Electrophysiol* 2019;5:364-75.
23. Li D, Melnyk P, Feng J, et al. Effects of experimental heart failure on atrial cellular and ionic electrophysiology. *Circulation* 2000;101:2631-8.
24. Ring L, Rana BS, Wells FC, Kydd AC, Dutka DP. Atrial function as a guide to timing of intervention in mitral valve prolapse with mitral regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7:225-32.
25. Pessoa-Amorim G, Mancio J, Vouga L, et al. Impaired left atrial strain as a predictor of new-onset atrial fibrillation after aortic valve replacement independently of left atrial size. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2018;71:466-76.
26. Charitakis E, Walfridsson H, Nylander E, Alehagen U. Neurohormonal activation after atrial fibrillation initiation in patients eligible for catheter ablation: a randomized controlled study. *J Am Heart Assoc* 2016;5.
27. Brambatti M, Connolly SJ, Gold MR, et al. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. *Circulation* 2014;129:2094-9.
28. Calenda BW, Fuster V, Halperin JL, Granger CB. Stroke risk assessment in atrial fibrillation: risk factors and markers of atrial myopathy. *Nat Rev Cardiol* 2016;13:549-59.
29. Habibi M, Zareian M, Ambale Venkatesh B, et al. Left atrial mechanical function and incident ischemic cerebrovascular events independent of AF: insights from the MESA study. *J Am Coll Cardiol Img* 2019;12:2417-27.
30. Akoum N, Fernandez G, Wilson B, McGann C, Kholmovski E, Marrouche N. Association of atrial fibrosis quantified using LGE-MRI with atrial appendage thrombus and spontaneous contrast on transesophageal echocardiography in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013;24:1104-9.
31. King JB, Azadani PN, Suksaranjit P, et al. Left atrial fibrosis and risk of cerebrovascular and cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1311-21.
32. Fonseca AC, Alves P, Inácio N, et al. Patients with undetermined stroke have increased atrial fibrosis: a cardiac magnetic resonance imaging study. *Stroke* 2018;49:734-7.
33. Heppell RM, Berkin KE, McLenachan JM, Davies JA. Haemostatic and haemodynamic abnormalities associated with left atrial thrombosis in non-rheumatic atrial fibrillation. *Heart* 1997;77:407-11.
34. Fyrenius A, Wigström L, Ebbens T, Karlsson M, Engvall J, Bolger AF. Three dimensional flow in the human left atrium. *Heart* 2001;86:448-55.
35. Markl M, Lee DC, Furiassi N, et al. Left atrial and left atrial appendage 4D blood flow dynamics in atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;9:e004984.
36. Son J-W, Park W-J, Choi J-H, et al. Abnormal left ventricular vortex flow patterns in association with left ventricular apical thrombus formation in patients with anterior myocardial infarction. *Circ J* 2012;76:2640-6.
37. Bisbal F, Gómez-Pulido F, Cabanas-Grandío P, et al. Left atrial geometry improves risk prediction of thromboembolic events in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2016;27:804-10.
38. Watson T, Shantsila E, Lip GYH. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet* 2009;373:155-66.
39. Balint B, Jaremek V, Thorburn V, Whitehead SN, Sposato LA. Left atrial microvascular endothelial dysfunction, myocardial inflammation and fibrosis after selective insular cortex ischemic stroke. *Int J Cardiol* 2019;292:148-55.
40. Tan YT, Wenzelburger F, Lee E, et al. Reduced left atrial function on exercise in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Heart* 2010;96:1017-23.
41. von Roeder M, Rommel K-P, Kowallick JT, et al. Influence of left atrial function on exercise capacity and left ventricular function in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017;10.
42. Sanchis L, Gabrielli L, Andrea R, et al. Left atrial dysfunction relates to symptom onset in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:62-7.
43. Zakeri R, Moulay G, Chai Q, et al. Left atrial remodeling and atrioventricular coupling in a canine model of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2016;9.
44. Habibi M, Chahal H, Opdahl A, et al. Association of CMR-measured LA function with heart failure development: results from the MESA study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7:570-9.
45. Eicher J-C, Laurent G, Mathé A, et al. Atrial dyssynchrony syndrome: an overlooked phenomenon and a potential cause of "diastolic"

- heart failure. *Eur J Heart Fail* 2012;14:248-58.
46. Prioli A, Marino P, Lanzoni L, Zardini P. Increasing degrees of left ventricular filling impairment modulate left atrial function in humans. *Am J Cardiol* 1998;82:756-61.
47. Ling L-H, Kistler PM, Ellims AH, et al. Diffuse ventricular fibrosis in atrial fibrillation: noninvasive evaluation and relationships with aging and systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2402-8.
48. Avitall B, Bi J, Myktysey A, Chicos A. Atrial and ventricular fibrosis induced by atrial fibrillation: evidence to support early rhythm control. *Heart Rhythm* 2008;5:839-45.
49. Mueller KAL, Heinzmann D, Klingel K, et al. Histopathological and immunological characteristics of tachycardia-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2160-72.
50. Nerheim P, Birger-Botkin S, Piracha L, Olshansky B. Heart failure and sudden death in patients with tachycardia-induced cardiomyopathy and recurrent tachycardia. *Circulation* 2004;110:247-52.
51. Ling L, Kalman JM, Ellims AH, et al. Diffuse ventricular fibrosis is a late outcome of tachycardia-mediated cardiomyopathy after successful ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6:697-704.
52. Dandamudi G, Rampurwala AY, Mahenthiran J, Miller JM, Das MK. Persistent left ventricular dilatation in tachycardia-induced cardiomyopathy patients after appropriate treatment and normalization of ejection fraction. *Heart Rhythm* 2008;5:1111-4.
53. Sandoval Y, Smith SW, Thorsen SE, Apple FS. Supply/demand type 2 myocardial infarction: should we be paying more attention? *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2079-87.
54. Lee HY, Yang P-S, Kim T-H, et al. Atrial fibrillation and the risk of myocardial infarction: a nation-wide propensity-matched study. *Sci Rep* 2017;7:12716.
55. Shibata T, Kawakami S, Noguchi T, et al. Prevalence, clinical features, and prognosis of acute myocardial infarction attributable to coronary artery embolism. *Circulation* 2015;132:241-50.
56. Utsunomiya H, Itabashi Y, Mihara H, et al. Functional tricuspid regurgitation caused by chronic atrial fibrillation: a real-time 3-dimensional transesophageal echocardiography study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017;10.
57. Deferm S, Bertrand PB, Verbrugge FH, et al. Atrial functional mitral regurgitation: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2465-76.
58. Silbiger JJ. Does left atrial enlargement contribute to mitral leaflet tethering in patients with functional mitral regurgitation? Proposed role of atrio-genic leaflet tethering. *Echocardiography* 2014;31:1310-1.
59. Dziadzko V, Dziadzko M, Medina-Inojosa JR, et al. Causes and mechanisms of isolated mitral regurgitation in the community: clinical context and outcome. *Eur Heart J* 2019;40:2194-202.
60. Berg DD, Ruff CT, Jarolim P, et al. Performance of the ABC scores for assessing the risk of stroke or systemic embolism and bleeding in patients with atrial fibrillation in ENGAGE AF-TIMI 48. *Circulation* 2019;139:760-71.
61. Zhou Q, Maleck C, von Ungern-Sternberg SNI, et al. Circulating microRNA-21 correlates with left atrial low-voltage areas and is associated with procedure outcome in patients undergoing atrial fibrillation ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2018;11:e006242.
62. Hohendanner F, Romero I, Blaschke F, et al. Extent and magnitude of low-voltage areas assessed by ultra-high-density electroanatomical mapping correlate with left atrial function. *Int J Cardiol* 2018;272:108-12.
63. Müller P, Makimoto H, Dietrich JW, et al. Association of left atrial low-voltage area and thromboembolic risk in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2018;20:f359-65.
64. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006;113:1807-16.
65. Thomas L, Abhayaratna WP. Left atrial reverse remodeling: mechanisms, evaluation, and clinical significance. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;10:65-77.
66. Garcia J, Sheitt H, Bristow MS, et al. Left atrial vortex size and velocity distributions by 4D flow MRI in patients with paroxysmal atrial fibrillation: associations with age and CHA2DS2-VASc risk score. *J Magn Reson Imaging* 2019 Jul 23 [E-pub ahead of print].
67. Föll D, Taeger S, Bode C, Jung B, Markl M. Age, gender, blood pressure, and ventricular geometry influence normal 3D blood flow characteristics in the left heart. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:366-73.

PALAVRAS-CHAVE acidente vascular cerebral, bloqueio interatrial, fibrilação atrial, função atrial, insuficiência atrial, insuficiência cardíaca

COMENTÁRIO EDITORIAL



Insuficiência atrial como uma entidade clínica

Diogo Santos Ferreira¹, Adelino Leite-Moreira^{1,2}

INTRODUÇÃO

Exemplo mais paradigmático da disfunção auricular – a fibrilhação auricular (FA) – tem uma prevalência significativa nos países de expressão Portuguesa, aumentando com o envelhecimento da população. Estima-se que, em Portugal, 9,0% da população ≥ 65 anos apresente FA (1) e, no Brasil, 2,4% nos homens e 1,3% nas mulheres ≥ 5 anos sofra desta patologia (2). Por outro lado, importa lembrar a existência de disfunção auricular em contexto de doença cardíaca reumática, em países nos quais esta última entidade assume uma particular importância, nomeadamente nos PALOP. Em Moçambique, estudos sugerem que a cardiopatia reumática afeta até 3% das crianças de idade escolar (3). Contudo, este problema de saúde pública não é exclusivo dos países de África Sub-sariana, já que do outro lado do globo, em Timor-Leste, a sua prevalência é das mais altas do planeta, afetando 1,8-3,5% dos estudantes (4).

Partindo de exemplos como a FA e a doença reumática, que explicam apenas uma parte dos casos de disfunção auricular, admite-se que esta entidade seja muito prevalente nos países lusófonos, merecendo por isso uma particular atenção para a sua compreensão, avaliação e gestão.

RESUMO DO ARTIGO

A complexidade da função cardíaca está associada a uma inerente dificuldade na sua avaliação, que é crucial para o correto diagnóstico, prognóstico e gestão da doença cardiovascular. Apesar da visão simplificada da função cardíaca global como reflexo do comportamento do ventrículo esquerdo, outras estruturas cardíacas, nomeadamente as aurículas, não devem ser apenas

consideradas meros sensores barométricos ventriculares, pois o seu desempenho reveste-se de especial importância para a função cardíaca, estando etiologicamente envolvidas em diversos espectros patológicos, como o artigo em causa menciona. Concretamente, a falência auricular esquerda pode manifestar-se por compromisso da hemodinâmica ventricular esquerda, hipertensão pulmonar ou promoção da trombogénese. Os dois primeiros relacionam-se diretamente com as funções auriculares de reservatório, conduto e bomba, enquanto o último reflete as condições de estase associadas.

A disfunção auricular pode ocorrer primariamente por mecanismos arrítmicos, perturbando a sincronia inter-auricular ou auriculo-ventricular, ou disfunção muscular por cardiomiopatia ou remodelagem auricular, com processos fibróticos associados. Estas vias estão muitas vezes interligadas, perpetuando-se através de um círculo vicioso, seja pela taquicardiomiopatia induzida pelas arritmias rápidas, ou focos fibróticos de características pró-arrítmicas.

Apesar da FA representar o exemplo mais paradigmático da disfunção auricular, importa sublinhar que esta é apenas um dos subtipos avançados desta insuficiência, e que a sua exclusão não assegura a existência de um funcionamento auricular adequado, nem tão-pouco a ausência de risco tromboembólico. De facto, o conceito de disfunção auricular vai bastante mais além da FA. Mesmo em doentes com dilatação auricular esquerda sem antecedentes de FA, existe um risco acrescido de acidente vascular cerebral (AVC) isquémico e morte (5). Além disso, doentes com estenose mitral e dilatação auricular esquerda definida como diâmetro em modo M > 50 mm ou volume > 60 ml/m² devem, segundo as recomendações europeias (6),

¹ Departamento de Cirurgia e Fisiologia, Unidade de I&D Cardiovascular (UnIC), Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

² Professor Catedrático, Diretor do Departamento de Cirurgia e Fisiologia, Coordenador da Unidade de I&D Cardiovascular (UnIC), Centro Hospitalar Universitário São João, EPE; Chefe de Serviço de Cirurgia Cardiorrástica, Coordenador de Cirurgia Cardiorrástica, Hospital CUF Porto.

ser hipocoagulados independentemente de estarem ou não em ritmo sinusal, o que reflete a existência de um ambiente pro-trombótico apesar da ausência de FA. Adicionalmente, estratégias de controlo de ritmo versus controlo de frequência não demonstraram redução de eventos cardiovasculares (7). Tal poderá ser explicado não só pelos efeitos adversos dos fármacos antiarrítmicos, mas sobretudo pela persistência da disfunção auricular geradora da arritmia, entretanto revertida.

Outra consequência comum da disfunção auricular – na sua forma de FA – é a sua associação com insuficiência cardíaca (IC), nomeadamente com fração de ejeção preservada (ICFep). A presença de FA permanente num doente com dispneia inexplicável e fração de ejeção preservada é um forte preditor de ICFep (OR 22.1) (8), tendo sido integrado num ‘score’ preditor desta patologia (9). Os sintomas associados ao esforço são compreensíveis pelo facto da perda de contração auricular prejudicar a sua função de bomba, que é responsável por cerca de 20-30% do volume sistólico: dependendo da reserva do doente, tal disfunção poder-se-á manifestar apenas em situações fisiologicamente mais exigentes, como o exercício físico. Por outro lado, se predominar a disfunção diastólica, como no caso da cardiopatia hipertensiva, o enchimento ventricular estará mais dependente da contração auricular, cuja perda poderá conduzir a IC.

Vários métodos podem ser utilizados para avaliação da função auricular. Independentemente do papel que diferentes biomarcadores possam vir a assumir, a disponibilidade da ecografia transtorácica permite facilmente determinar volumes telessistólico e telediastólico indexados (10), relações E/A e fazer uma análise de *strain* (11), esta última possibilitando aferir as funções de reserva, conduto e bomba. Outros meios imagiológicos incluem o uso de angiografia cardíaca por tomografia computadorizada e ressonância magnética cardíaca, incluindo realce tardio para avaliação de fibrose.

IMPLICAÇÕES PARA OS PAÍSES DE LÍNGUA PORTUGUESA

Como foi acima mencionado, a prevalência de FA – que representa apenas um dos subtipos de disfunção auricular – na população lusófona é particularmente elevada, representando uma importante carga de doença em termos de anos de vida ajustados por incapacidade e mortalidade, que se reflete em avultados custos diretos e indiretos (12). Além disso, a sua estreita relação com a doença cerebrovascular merece uma particular atenção, especialmente nos países que encontram esta como uma das principais causas de mortalidade (primeira em Portugal, segunda no Brasil). Finalmente, a disfunção auricular está frequentemente associada à cardiopatia reumática, que persiste como uma preocupação sanitária em vários países, incluindo não só os PALOP, mas também outros países lusófonos, como Timor-Leste.

CONCLUSÃO

Através da melhor compreensão da fisiologia auricular e dos métodos para a sua avaliação, tem sido possível correlacionar a sua disfunção com o agravamento clínico e prognóstico da doença cardiovascular. O facto de ser frequente a ocorrência de disfunção cardíaca na presença de uma função ventricular preservada realça o potencial impacto da disfunção auricular na performance cardíaca global. Assim, importa perceber como a podemos detetar atempadamente, que terapias a podem atrasar ou reverter, e se tais intervenções se associam a benefícios para os doentes. Neste contexto, o artigo em análise defende, de forma pertinente, o reconhecimento da insuficiência auricular como uma entidade clínica independente com o intuito de promover investigação neste tópico e desta forma conseguir melhorias no reconhecimento e manejo clínico da disfunção auricular.

REFERÊNCIAS

1. Monteiro P, em nome dos investigadores do estudo S. The SAFIRA study: A reflection on the prevalence and treatment patterns of atrial fibrillation and cardiovascular risk factors in 7500 elderly subjects. *Rev Port Cardiol*. 2018;37(4):307-13.
2. Marcolino MS, Palhares DM, Benjamin EJ, Ribeiro AL. Atrial fibrillation: prevalence in a large database of primary care patients in Brazil. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2015;17(12):1787-90.
3. Marijon E, Ou P, Celermajer DS, Ferreira B, Mocumbi AO, Jani D, et al. Prevalence of Rheumatic Heart Disease Detected by Echocardiographic Screening. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(5):470-6.
4. Davis K, Remenyi B, Draper AD, Dos Santos J, Bayley N, Paratz E, et al. Rheumatic heart disease in Timor-Leste school students: an echocardiography-based prevalence study. *The Medical journal of Australia*. 2018;208(7):303-7.
5. Barnes ME, Miyasaka Y, Seward JB, Rosales AG, Bailey KR, et al. Left atrial volume in the prediction of first ischemic stroke in an elderly cohort without atrial fibrillation. *Mayo Clinic proceedings*. 2004;79(8):1008-14.
6. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal*. 2017;38(36):2739-91.
7. Chung MK, Refaat M, Shen WK, Kutlyifa V, Cha YM, Di Biase L, et al. Atrial Fibrillation: JACC Council Perspectives. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(14):1689-713.

8. Reddy YNV, Obokata M, Gersh BJ, Borlaug BA. High Prevalence of Occult Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Among Patients With Atrial Fibrillation and Dyspnea. *Circulation*. 2018;137(5):534-5.
9. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2018;138(9):861-70.
10. Thadani SR, Shaw RE, Fang Q, Whooley MA, Schiller NB. Left Atrial End-Diastolic Volume Index as a Predictor of Cardiovascular Outcomes: The Heart and Soul Study. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2020;13(4):e009746.
11. Gan GCH, Ferkh A, Boyd A, Thomas L. Left atrial function: evaluation by strain analysis. *Cardiovascular diagnosis and therapy*. 2018;8(1):29-46.
12. Gouveia M, Costa J, Alarcao J, Augusto M, Caldeira D, Pinheiro L, et al. Burden of disease and cost of illness of atrial fibrillation in Portugal. *Rev Port Cardiol*. 2015;34(1):1-11.

O PRESENTE E O FUTURO

TÓPICO DE REVISÃO SEMANAL DO JACC

Uso de maconha em pacientes com doença cardiovascular



Tópico de Revisão Semanal do JACC

Ersilia M. DeFilippis, MD,^a Navkaranbir S. Bajaj, MD, MPH,^b Amitoj Singh, MD,^c Rhynn Malloy, PHARM.D,^d Michael M. Givertz, MD,^d Ron Blankstein, MD,^d Deepak L. Bhatt, MD, MPH,^d Muthiah Vaduganathan, MD, MPH^d

RESUMO

O uso da maconha está aumentando conforme mais estados legalizam a *cannabis* tanto para fins medicinais quanto recreativos. Dados de um levantamento nacional estimam que >2 milhões de norte-americanos com doenças cardiovasculares estabelecidas usam atualmente ou já utilizaram maconha em suas mais variadas formas, incluindo inalação e cigarro eletrônico. Os receptores de canabinoides estão distribuídos em diversos leitos teciduais e células, incluindo plaquetas, tecido adiposo e miócitos. Dados observacionais sugerem associações entre maconha e uma ampla gama de riscos cardiovasculares adversos. A maconha está se tornando cada vez mais potente, e fumar maconha traz praticamente os mesmos riscos para a saúde cardiovascular do que fumar tabaco. Canabinoides sintéticos foram relacionados a efeitos farmacodinâmicos mais sustentados e mais deletérios. A maconha está classificada como substância da Lista I, o que limita o estudo rigoroso dos seus efeitos para a saúde cardiovascular. Esta revisão resume as considerações cardiovasculares relacionadas ao uso de maconha, interações farmacológicas e futuros passos para fornecer diretrizes mais claras quanto à sua segurança cardiovascular. O rastreio para o uso de maconha é incentivado, especialmente em pacientes jovens com doença cardiovascular. (J Am Coll Cardiol 2020;75:320-32) © 2020 pela American College of Cardiology Foundation.

O uso de maconha e seus derivados está aumentando conforme mais estados estão legalizando esses produtos para uso tanto medicinal quanto recreativo (1,2). Isso foi acompanhado de um aumento da proeminência da prática de *vaping* e do uso de novos produtos do tabaco, tais como cigarros eletrônicos e narguilé (*hookah*), os quais motivaram declarações por parte da *American Heart Association* (3,4). Além disso, os riscos à saúde relacionados ao *vaping* estão em ascensão, com um aumento dos relatos de doenças pulmonares e de insuficiência respiratória (5). Com o aumento do uso,

os pacientes estão cada vez mais indagando a respeito da segurança cardiovascular da maconha, especialmente quando utilizada em conjunto com outras terapias cardiovasculares comumente prescritas. Porém, os efeitos cardiovasculares da maconha ainda não foram totalmente compreendidos, e estudos científicos e recomendações abrangentes não apresentam orientações para a comunidade cardiovascular (6). Observações limitadas implicaram o delta-9-tetra-hidrocanabinol (THC), o ingrediente ativo da maconha, em uma ampla gama de eventos cardiovasculares (7-9); entretanto, o



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

^aColumbia University Irving Medical Center, New York, New York, EUA; ^bUniversity of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama, EUA; ^cSarver Heart Center, University of Arizona, Tucson, Arizona, EUA; e ^dBrigham and Women's Hospital Heart & Vascular Center and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, EUA. Dr. Blankstein recebeu apoio de pesquisa da Amgen e da Astellas. Dr. Bhatt atuou no Conselho Consultivo de Cardax, Cereno Scientific, Elsevier Practice Update Cardiology, Medscape Cardiology, PhaseBio e Regado Biosciences; atuou no Conselho Administrativo do Boston VA Research Institute, da Society of Cardiovascular Patient Care e do TobeSoft; atuou como Presidente do American Heart Association Quality Oversight Committee, do NCDR-ACTION Registry Steering Committee e do VA CART Research and Publications Committee; atuou nos Data Monitoring Committees do Baim Institute for Clinical Research (anteriormente chamado de Harvard Clinical Research Institute, para o ensaio PORTICO, financiado por St. Jude Medical, agora chamado de Abbott), da Cleveland Clinic (inclusive para o ensaio ExCEED, financiado pela Edwards), do Duke Clinical Research Institute, da Mayo Clinic, da Mount Sinai School of Medicine (para o ensaio ENVISAGE, financiado por Daiichi-Sankyo), e o Population Health Research Institute; recebeu honorários da American College of Cardiology (Editor Associado Sênior, Clinical Trials and News, ACC.org; Vice-Presidente, ACC Accreditation Committee), do Baim Institute for Clinical Research (anteriormente chamado de Harvard Clinical Research Institute; RE-DUAL PCI comitê diretor de ensaios clínicos financiado por Boehringer Ingelheim), da Belvoir Publications (editor-chefe, Harvard Heart Letter), do Duke Clinical Research Institute (comitês de direção de ensaios clínicos), do Medtelligence/ReachMD (comitê diretor CME), do HMP Global (editor-chefe, Journal of Invasive Cardiology), da Journal of the American College of Cardiology (editor convidado; editor associado), do Population Health

**ABREVIATURAS
E ACRÔNIMOS**

CBN = canabinoil
CBS = canabinoides sintéticos
CYP = citocromo P
THC = delta-9-tetra-
hidrocannabinol

nível de evidência não foi robusto. Além disso, os canabinoides podem apresentar interações medicamentosas com vários medicamentos cardiovasculares. Nesta revisão, debatemos os mecanismos relevantes dos potenciais riscos cardiovasculares relacionados à maconha, debatemos interações farmacológicas com terapias cardiovasculares comuns e sintetizamos uma abordagem prática para analisar o uso da maconha em contextos de atendimento clínico cardiovascular.

USO ATUAL DA MACONHA NOS ESTADOS UNIDOS

PROPRIEDADES QUÍMICAS E USOS COMUNS. A maconha é uma mistura cinza-esverdeada de folhas, flores, troncos e sementes da planta *Cannabis sativa* ou *Cannabis indica*. A planta também contém >500 outras substâncias químicas, inclusive >100 compostos quimicamente relacionados ao THC, denominados canabinoides. Especificamente, compostos comuns incluem o canabinoil (CBN), o canabidiol e o THC, que é a substância mais psicoativa encontrada na maconha (10). Os canabinoides estão disponíveis em formulações orais, sublinguais e tópicas.

Os efeitos da maconha são mediados por meio do sistema endocanabinoide (11,12). Os receptores dos canabinoides estão distribuídos em diversos tipos de leitos teciduais e celulares (Figura 1). Os receptores CB-1 estão presentes em altas concentrações no sistema nervoso central e periférico, mas também podem ser encontrados em plaquetas, tecido adiposo, miócitos, fígado, pâncreas e músculo esquelético (11). Portanto, canabinoides exógenos podem exercer efeitos sobre vários sistemas do organismo (Tabela 1) (12). Em contextos de lesão tecidual, endocanabinoides são gerados em excesso, com aumento da sinalização do receptor CB-1. Os receptores CB-2 estão presentes em células imunes, osteoclastos e osteoblastos.

Além dos canabinoides obtidos naturalmente, foram sintetizadas várias formulações relacionadas. A agência norte-americana *Food and Drug Administration* aprovou

DESTAQUES

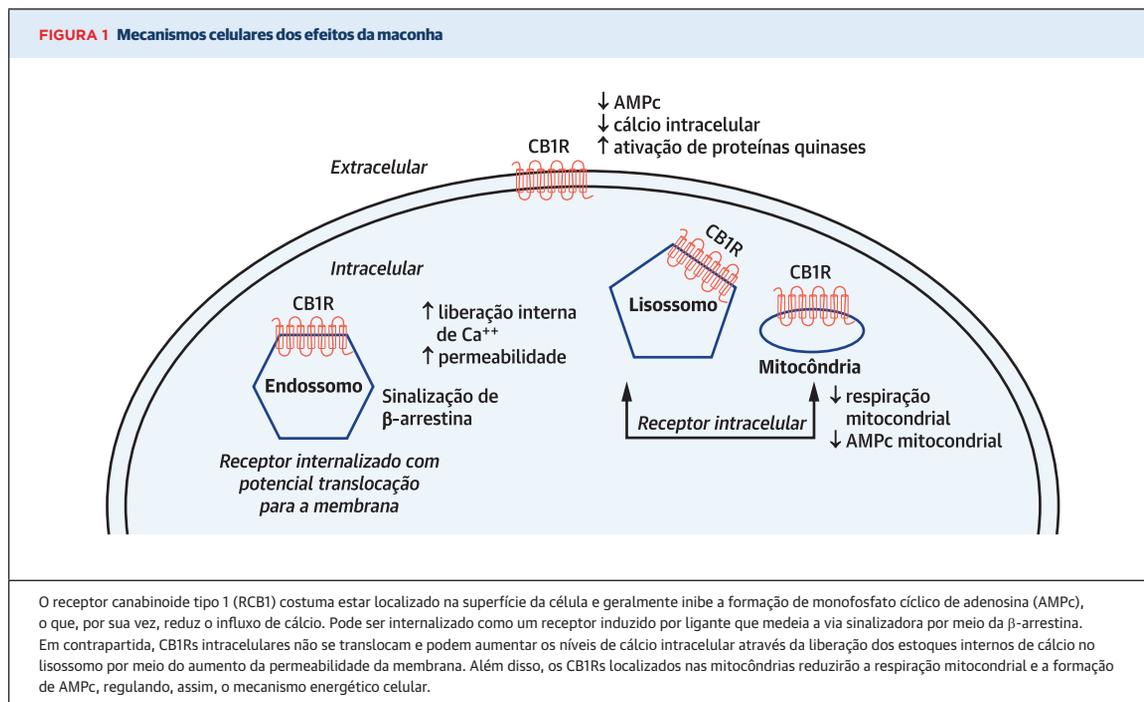
- Estimamos que >2 milhões de adultos norte-americanos que relataram já ter utilizado maconha tenham doença cardiovascular.
- Estudos observacionais sugeriram uma associação entre o uso de maconha e uma série de riscos cardiovasculares.
- A maconha está se tornando cada vez mais potente, e fumar maconha traz praticamente os mesmos riscos para a saúde cardiovascular do que fumar tabaco.
- Poucos ensaios clínicos randomizados foram realizados ou estão sendo planejados com o objetivo de explorar os efeitos da maconha no risco cardiovascular.
- A realização de rastreios e testes para o uso de maconha é incentivada em contextos clínicos, especialmente no atendimento a pacientes jovens que apresentam doença cardiovascular.

três canabinoides para uso medicinal: 1) canabidiol, uma solução oral para o tratamento de convulsões em formas raras de epilepsia; 2) dronabinol (THC sintético) para tratar náusea/vômitos refratários relacionados à quimioterapia e anorexia/perda de peso refratárias relacionadas ao vírus da imunodeficiência humana; e 3) nabilona (estrutura química sintética semelhante à do THC) para náusea/vômitos refratários relacionados à quimioterapia.

A potência da maconha tem crescido de forma consistente ao longo do tempo (13). Canabinoides sintéticos (CBS), incluindo “Spice” e “K2”, existem há mais de uma década, durante a qual eles sofreram alterações farmacológicas potencialmente perigosas. Esses CBSs não estão submetidos a regulação federal específica (14). Os CBSs podem ser até 100 vezes mais potentes do que o THC e foram relacionados a efeitos farmacodinâmicos posteriores mais sustentados e mais deletérios (15,16). Da mesma forma, métodos hidropônicos de cultivo utilizados na produção em pequena escala para uso recreativo podem incluir reguladores de crescimento das

Research Institute (comitê operacional, comitê de publicações, comitê diretor e co-líder nacional dos EUA do ensaio COMPASS, financiados por Bayer), da Slack Publications (Chief Medical Editor, Cardiology Today’s Intervention), da Society of Cardiovascular Patient Care (Secretário Geral/Tesoureiro) e da WebMD (comitês de direção CME); atuou como Editor Adjunto na *Clinical Cardiology*; recebeu financiamento de pesquisa das companhias Abbott, Amarin, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Chiesi, CSL Behring, Eisai, Ethicon, Forest Laboratories, Fractyl, Idorsia, Ironwood, Ischemix, Lilly, Medtronic, PhaseBio, PLx Pharma, Pfizer, Regeneron, Roche, Sanofi, Synaptic, e The Medicines Company; recebeu royalties da Elsevier (Editor, *Cardiovascular Intervention: A Companion to Braunwald’s Heart Disease*); atuou como coinvestigador local para as companhias Biotronik, Boston Scientific, St. Jude Medical (agora conhecido como Abbott) e Svelte; atuou como Administrador da American College of Cardiology; e realizou pesquisas sem financiamento das empresas FlowCo, Merck, PLx Pharma e Takeda. Dr. Vaduganathan é financiado pelo KL2/Catalyst Medical Research Investigator Training award da Harvard Catalyst (National Institutes of Health/National Center for Advancing Translational Sciences Award UL 1TR002541); atuou nos conselhos consultivos das empresas Amgen, AstraZeneca, Baxter Healthcare, Bayer AG, Boehringer Ingelheim e Relypsa; e participou nos comitês de desfechos clínicos para estudos patrocinados pela Novartis e pelos National Institutes of Health. Todos os demais autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

Manuscrito recebido em 14 de agosto de 2019; manuscrito revisado recebido em 29 de outubro de 2019, aceito em 12 de novembro de 2019.



plantas potencialmente nocivos e produzir maconha mais potente.

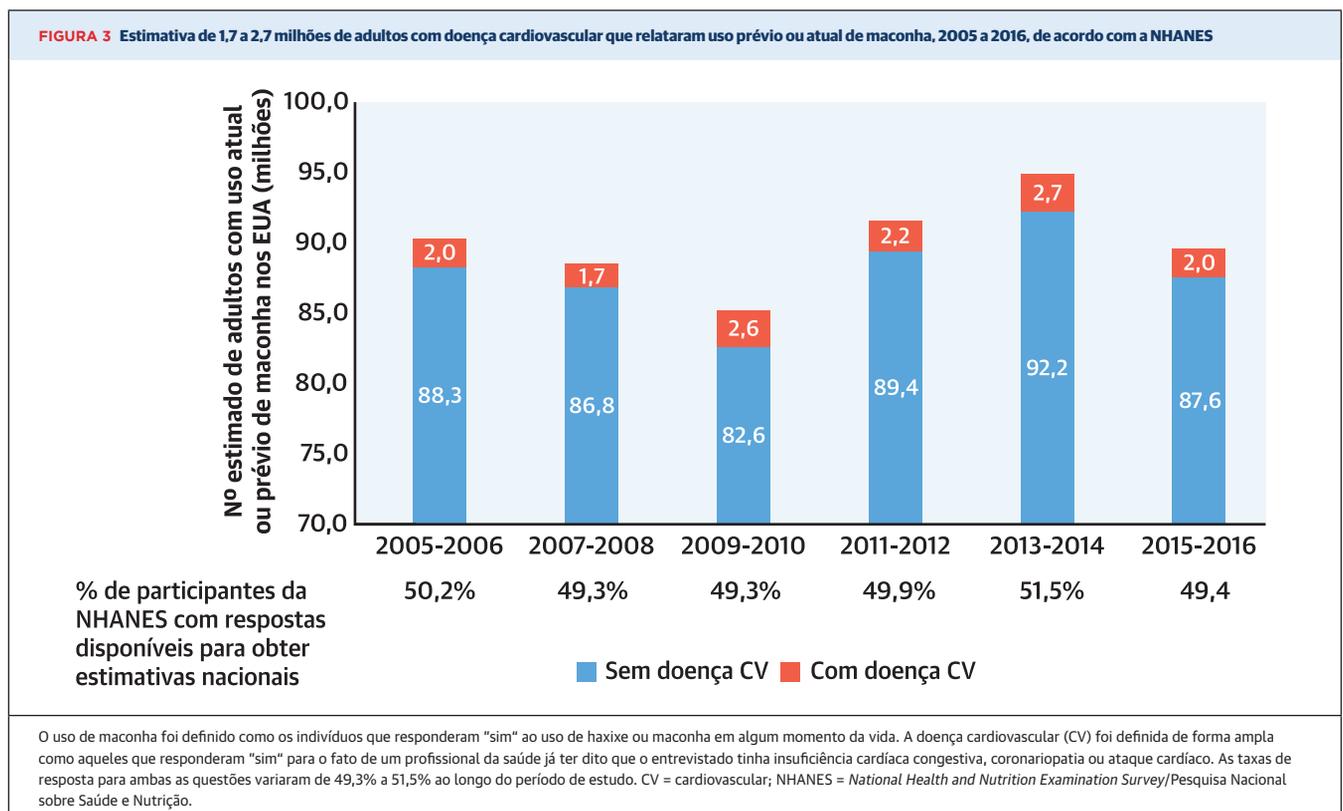
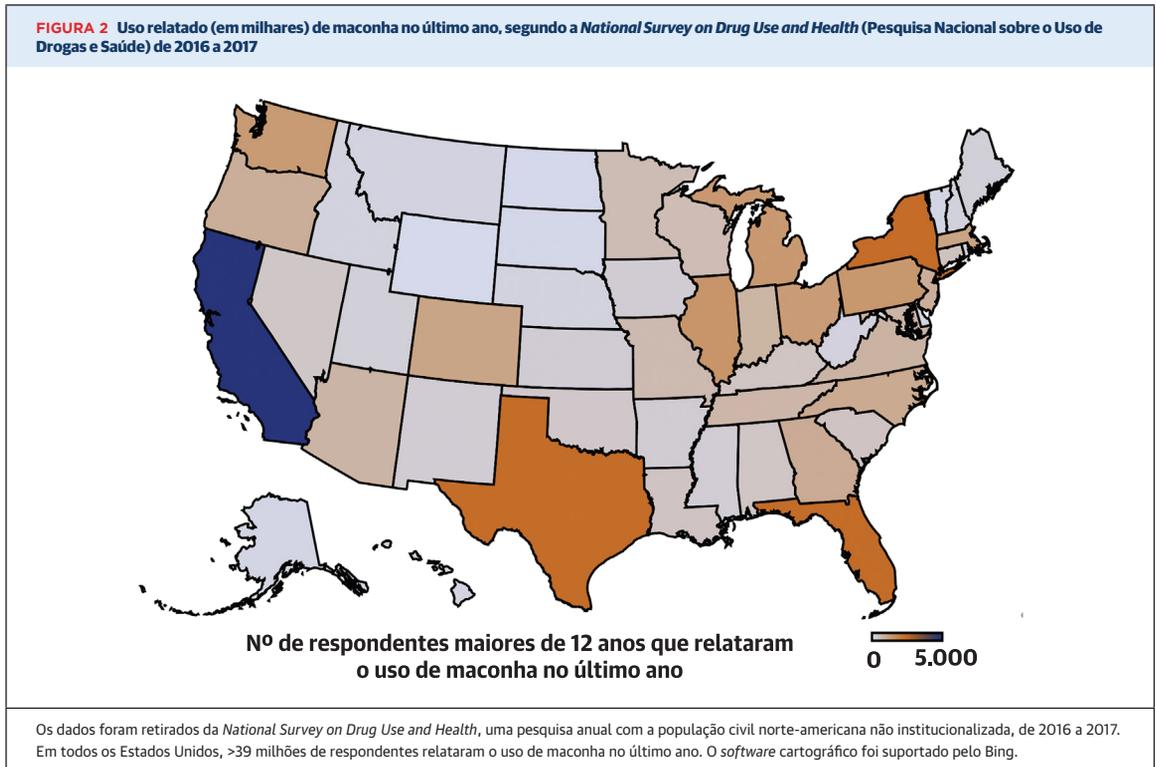
CARGA DA DOENÇA. A maconha é a droga de abuso mais comumente utilizada, de acordo com a *National Survey on Drug Use and Health* (Pesquisa Nacional sobre o Uso de Drogas e Saúde) de 2015. Atualmente, é classificada como uma droga da Lista I pela agência norte-americana *Drug Enforcement Administration*, ou seja, trata-se de uma droga que “atualmente não tem uso médico aceito e apresenta alto potencial para abuso”. Entretanto, é importante reconhecer que essa é uma distinção política e que existem evidências de uso médico para condições não cardiovasculares.

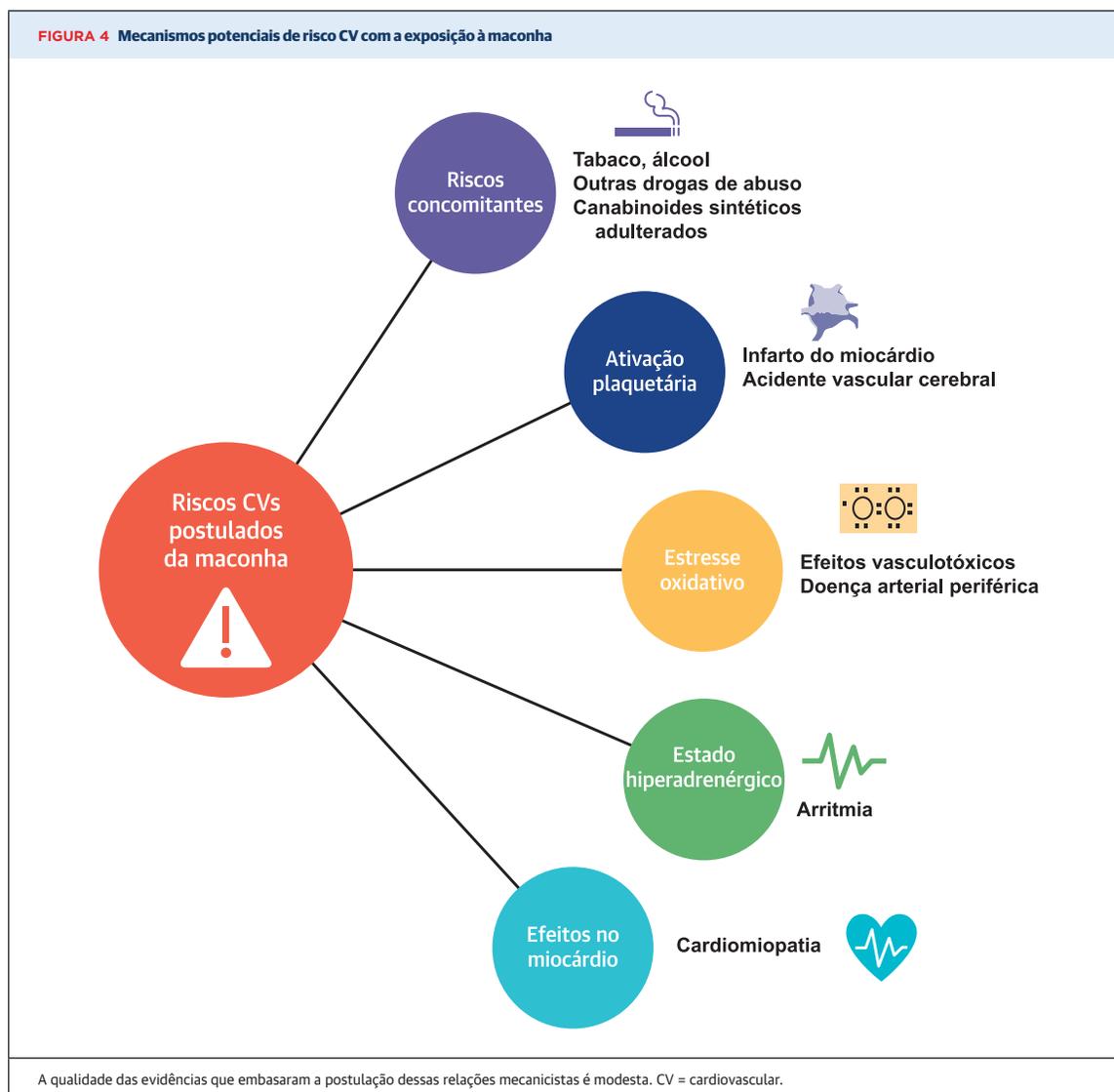
Dados da *National Survey on Drug Use and Health*, uma pesquisa anual com a população civil norte-americana não institucionalizada, demonstrou que, em 2016 e 2017, >39 milhões de entrevistados relataram o uso de maconha no último ano (Figura 2). Seu uso é mais prevalente em homens do que em mulheres — uma disparidade de gênero que se ampliou nos anos de 2007 a 2014. Uma análise recente do *Behavioral Risk Factor Surveillance System* observou que adultos com condições médicas eram significativamente mais propensos a relatar uso atual de maconha (17). A maioria (77,5%) dos usuários de maconha relataram o fumo como seu método de administração (17).

Realizamos uma consulta dedicada da NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey/ Pesquisa Nacional sobre Saúde e Nutrição*) de 2005 a

2016 para estimar o uso de maconha em pacientes com doenças cardiovasculares. Na NHANES, o uso de maconha foi definido como os indivíduos que responderam “sim” ao uso de haxixe ou maconha em algum momento da vida. A doença cardiovascular foi definida de forma ampla como aqueles que responderam “sim” para o fato de um profissional da saúde já ter dito que o entrevistado tinha insuficiência cardíaca congestiva, coronariopatia ou ataque cardíaco. No período de 2015 a 2016, as taxas de resposta de ambos os conjuntos de questões foi de 49,4%. Ao aplicar ponderações amostrais para os dados disponíveis dos respondentes, estimamos que 2 milhões (2,3%) dos 89,6 milhões de adultos que relataram o uso

TABELA 1 Distribuição e potenciais efeitos da sinalização do CB1R (12)
<p>Cérebro</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inibição da excitotoxicidade patológica associada a convulsões/epilepsia por meio da inibição da liberação de glutamato • Neuroproteção em pacientes com doença de Alzheimer, Huntington e Parkinson • Ativação do apetite via hipotálamo
<p>Sistema endócrino</p> <ul style="list-style-type: none"> • Comunicação com leptina, orexina e grelina para melhorar a estimulação do apetite
<p>Sistema gastrointestinal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Regulação da motilidade e da absorção gastrointestinal por meio do sistema nervoso entérico e da mucosa intestinal, o que pode auxiliar no manejo de náusea/vômitos e de processos inflamatórios intestinais • A regulação ascendente do CB1R em células hepáticas pode causar resistência hepática à insulina, fibrose e lipogênese
<p>Sistema cardiovascular</p> <ul style="list-style-type: none"> • A ativação do CB1R em cardiomiócitos, células endoteliais vasculares e células do músculo liso pode ocasionar estresse oxidativo, inflamação, fibrose, vasodilatação e inotropismo negativo
<p>Devido à falta de evidências a respeito da expressão do receptor canabinoide tipo 2 em humanos, há poucos dados disponíveis relacionados aos efeitos posteriores da sinalização do seu receptor. CB1R = receptor canabinoide 1.</p>





de maconha tinham doença cardiovascular nos Estados Unidos no período de 2015 a 2016 (Figura 3). Entretanto, dada a considerável taxa de não resposta, esses dados estão sujeitos a viés de resposta.

Uma análise da NIS (*National Inpatient Sample/Amostra Nacional de Pacientes Hospitalizados*) de 2010 a 2014 identificou 465.959 hospitalizações (representando 2,3 milhões de hospitalizações ponderadas na população norte-americana) de pessoas com histórico de uso de maconha, utilizando a codificação administrativa. Os diagnósticos principais não psiquiátricos mais comuns de alta hospitalar incluíram diabetes melito, infarto agudo do miocárdio e dor torácica inespecífica, entre outros (18). É importante ressaltar que pacientes com aterosclerose coronária e doenças vasculares periféricas tiveram, de forma independente, os maiores riscos de mortalidade intra-hospitalar (18).

LEGALIZAÇÃO. Nos últimos anos, houve um aumento da legislação, a nível estadual, em relação tanto ao uso médico quanto ao uso recreativo. No momento, a maconha recreativa é legalizada em 11 estados e no Distrito de Colúmbia; outros estados estão atualmente contemplando políticas semelhantes. Até julho de 2019, a maconha medicinal era legalizada em 33 estados.

MECANISMOS DOS RISCOS CARDIOVASCULARES ASSOCIADOS À MACONHA

Com o aumento dos padrões de uso e da potência da maconha, foi relatado recentemente um aumento dos efeitos adversos para a saúde relacionados à *cannabis* (19). Entretanto, essas associações foram baseadas majoritariamente em relatos de caso, séries de casos ou

TABELA 2 Comparação de padrões de uso, regulação e efeitos CVs do fumo da maconha e do tabaco

	Fumo da maconha	Fumo do tabaco
Uso atual estimado	>39 milhões*	34,3 milhões ¹
Tendência recente de uso	Crescente	Decrescente
Substância psicoativa	Tetra-hidrocanabinol	Nicotina
Composição	Perfil semelhante de material particulado e de toxinas químicas	Perfil semelhante de material particulado e de toxinas químicas
Padrão de uso típico	Tragadas maiores e inalação de volumes maiores, pausas mais longas de respiração	Tragadas mais frequentes
Produtos aprovados pela FDA para uso medicinal	Canabidiol (convulsões); dronabinol e nabilona (náusea, anorexia, perda de peso)	Nenhum
Substância controlada pela DEA	Sim (Lista I)	Não
Nível atual das evidências epidemiológicas de toxicidade CV	+	+++
Dose/nível seguro	?	Nenhuma

CV = cardiovascular; DEA = Drug Enforcement Administration; FDA = Food and Drug Administration.

* Pessoas que relataram uso no ano anterior de acordo com a *National Survey on Drug Use and Health* (Pesquisa Nacional sobre o Uso de Drogas e Saúde) de 2016 a 2017.

¹ Com base no *Department of Health and Human Services* dos EUA, os fumantes atuais foram definidos como pessoas que relataram fumar pelo menos 100 cigarros durante sua vida e que, no momento em que participaram em uma pesquisa sobre esse assunto, relataram fumar todos os dias ou em alguns dias.

estudos observacionais (20). Quando relatado, o uso de maconha era muitas vezes autorrelatado, e poucas pesquisas coletaram “doses” ou níveis sanguíneos. Muitos estudos epidemiológicos podem ter sido confundidos por fatores relacionados ao acesso à saúde e a outros comportamentos adversos de saúde (uso concomitante de tabaco e de outras drogas de abuso). Reconhecendo o escopo limitado dos dados, surgiram poucos mecanismos de risco cardiovascular (7) (Figura 4).

CARDIOTOXICIDADE RELACIONADA AO FUMO. Embora a substância psicogênica dominante seja diferente no tabaco (nicotina) e na maconha (THC), quando fumadas, muitos compostos químicos cardiotoxicos são produzidos de forma semelhante (Tabela 2). Quando se descrevem os produtos da combustão das duas substâncias, ambos contêm uma variedade semelhante de com-

postos químicos (21). Embora a maconha seja fumada com menos tragadas, volumes maiores de tragadas e pausas mais longas de respiração podem levar a uma maior liberação dos elementos inalados (22).

DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA. Mecanicamente, o uso de maconha pode representar potencial risco cardiovascular em pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica, especialmente logo após síndrome coronariana aguda (23,24). No contexto agudo, o fumo de *cannabis* pode levar ao aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial, secundário à ativação do sistema nervoso simpático (25), aumentando a demanda de oxigênio pelo miocárdio (8). Aronow e Cassidy (26) determinaram que o tempo de exercício até o início da angina foi reduzido após o fumo de apenas um cigarro de maconha em comparação ao placebo em um pequeno experimento com 10 pacientes com doença arterial coronariana. O uso crônico favorece a tolerância e pode estar associado a efeitos psicológicos menos pronunciados (27). Outros mecanismos postulados incluem produção de gases oxidantes resultando em estresse celular, ativação plaquetária, aumento da formação de colesterol de lipoproteína de baixa densidade oxidado e indução de resposta inflamatória.

Estudos epidemiológicos identificaram uma potencial relação temporal entre o uso de maconha e infarto do miocárdio. Em uma metanálise de 36 estudos, os três maiores gatilhos do infarto do miocárdio incluíram usar cocaína, comer uma refeição pesada e fumar maconha (28). Além disso, em uma análise sistemática de 33 estudos, 28 observaram um aumento do risco de síndromes coronarianas agudas com o uso de maconha (25). Essa associação de risco parece estar temporalmente relacionada ao uso recente. Por exemplo, entre os 3.882 pacientes com infarto do miocárdio no *Determinants of Myocardial Infarction Onset Study* (Estudo sobre os Determinantes do Início do Infarto do Miocárdio) (29,30), 3% fumaram maconha no ano anterior; dos quais 37 fumaram no período de 24 h antes do infarto do miocárdio e nove no período de 1 h antes desse evento (29). Os usuários de maconha apresentaram maior propensão a serem homens, obesos e fumantes atuais de cigarro. Além disso, o uso de maconha, que é mais prevalente em adultos jovens, é detectado com frequência em pacientes que tiveram infarto do miocárdio precoce. No registro *Partners YOUNG-MI* de pacientes que tiveram seu primeiro infarto do miocárdio antes dos 50 anos, o uso de maconha foi relatado ou teve testes positivos em >6% (31). O uso de maconha esteve associado com um risco 2 vezes maior de morte nesses pacientes, mesmo após ajustado para o uso de tabaco (31). Outro mecanismo de patologia coronária é o vasoespasm coronário na ausência de doença arterial coronariana.

TABELA 3 Características farmacocinéticas dos canabinoides (10,14,76)

Composto canabinoide	Via do substrato	Vias metabólicas afetadas	
		Inibidor	Indutor
Canabidiol	CYP3A4 CYP2C19	CYP3A4 CYP2D6 CYP2C8/9/19 CYP1A1/2 CYP1B1 CYP2B6	
Tetra-hidrocanabinol	CYP2C9 CYP3A4	CYP3A CYP2D6 CYP2C9 CYP2B6	CYP1A1/2
Canabinol	CYP2C9 CYP3A4	CYP3A CYP2D6 CYP2C9 CYP2B6	
Canabinoides sintéticos	CYP2C9 CYP1A2 CYP2D6	CYP1A CYP2C8/9/19 CYP3A	

TABELA 4 Medicamentos afetados pelos canabinoides (10,14,63,77)

Mecanismo	Canabinoide envolvido	Terapia fundamental afetada	Alteração prevista no nível do medicamento
Inibição do CYP3A4	CBD, THC, CBN, CBS	Antiarrítmico (amiodarona, quinidina, lidocaína)	↑
		Bloqueadores do canal de cálcio (di-hidropiridina + não di-hidropiridina)	↑
		Dinitrato/mononitrato de isossorbida	↑
		Estatinas (atorvastatina, lovastatina, sinvastatina)	↑
Inibição do CYP2C9	CBD, THC, CBN, CBS	Varfarina	↑
		Estatinas (rosuvastatina, fluvastatina)	↑
		Anti-inflamatórios não esteroidais (celecoxib, ibuprofeno, naproxeno)	↑
Inibição do CYP2D6	CBD, THC, CBN	Betabloqueadores (carvedilol, metoprolol)	↑
		Antiarrítmico (flecainida, mexiletina, propafenona)	↑
Inibição/indução do CYP1A	CBD, CBN, CBS	Teofilina, cafeína	Inibição: ↑ Indução: ↓

↑ = aumento; ↓ = redução; CBD = canabidiol; CBN = canabinol; CBS = canabinoides sintéticos; THC = delta-9-tetra-hidrocanabinol.

ARRITMIAS. Uma ampla gama de efeitos elétricos cardíacos, incluindo fibrilação/flutter atrial, bloqueio/assistolia atrioventricular, síndrome da doença sinusal, taquicardia ventricular e padrão de Brugada, foram descritos com o uso da maconha (32-34). O aumento das catecolaminas e da estimulação β-adrenérgica com o THC pode teoricamente aumentar a arritmogenicidade (35). Em um estudo da NIS realizado de 2010 a 2014, Desai et al. (32) observaram que 66.179 de 2.459.856 (3%) dos indivíduos que relataram uso de maconha sofreram arritmias (em sua maioria fibrilação atrial).

DOENÇA CEREBROVASCULAR. Eventos cerebrovasculares também foram relatados em associação com o uso de maconha (36-39), inclusive com o uso de CBSs (40). Os mecanismos relacionados aos potenciais riscos cerebrovasculares incluem efeitos vasculotóxicos diretos, alterações hemodinâmicas ou fibrilação/flutter atrial incidental (36,41). Além disso, até mesmo a exposição transitória à fumaça da maconha pode induzir disfunção endotelial (42). Uma pesquisa populacional descobriu que indivíduos que haviam fumado maconha no ano anterior apresentaram uma taxa 3,3 vezes maior de eventos cerebrovasculares (37). Uma série de casos descreveu 14 pacientes com acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico que haviam sido expostos à *cannabis* durante ou antes do início dos sintomas, sendo que cinco deles tiveram AVC recorrente com a reexposição (38). Entre 334 pacientes que tiveram AVC isquêmico antes dos 45 anos ao longo de 9 anos, 17% eram usuários de *cannabis*. Esses pacientes eram geralmente mais jovens e tinham maior propensão a ser homens (43).

DOENÇA ARTERIAL PERIFÉRICA. Também foram relatadas trombose e isquemia de outros leitos vasculares (44). Delta-8 e delta-9-tetra-hidrocanabinóis podem induzir vasoconstrição periférica (45). A arterite causada por *cannabis* foi relatada em homens jovens que desenvolveram isquemia distal que gerou necrose dos dedos das mãos ou dos pés (45-47), comumente com o uso

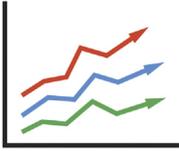
concomitante de tabaco (47). A avaliação arteriográfica revela anomalias semelhantes à doença de Buerger (45). A exposição passiva à fumaça da maconha por 1 min comprometeu a dilatação mediada pelo fluxo da artéria femoral, uma medida de disfunção endotelial, por pelo menos 90 min, um período mais longo que aquele observado com relação ao comprometimento pela fumaça passiva do tabaco (42).

CARDIOMIOPATIA. O uso de *cannabis* foi associado com disfunção miocárdica, independente da doença arterial coronariana. Coelho et al. (48) observaram que coelhos que receberam um agonista CB2 seletivo apresentaram redução da contratilidade cardíaca dependente da concentração (48). Os relatos de caso sugeriram associação da *cannabis* com cardiomiopatia por estresse (49) e miocardite/miopericardite, uma entidade denominada “miocardite tóxica” (50,51).

ALTERAÇÕES METABÓLICAS. Estudos iniciais demonstraram que canabinoides contribuem para o ganho de peso em pacientes com o vírus da imunodeficiência humana, justificando, assim, o uso do dronabinol como estimulante de apetite (52,53). Além disso, um ensaio clínico com rimonabanto, um antagonista do receptor endocanabinoide, observou perda de peso e aumento das anormalidades metabólicas (54). Entretanto, diversos estudos epidemiológicos recentes sugeriram que a *cannabis* pode proteger contra o ganho de peso e alterações metabólicas relacionadas (55-57). Em um estudo, usuários de *cannabis* tiveram níveis menores de colesterol de lipoproteína de baixa densidade; quando o uso da *cannabis* foi interrompido, um subgrupo dos usuários apresentou um aumento de peso maior do que aquele observado em não usuários (55). Em 2016, um pequeno ensaio clínico randomizado duplo-cego demonstrou que, em pacientes com diabetes melito, a tetra-hidrocanabivarina (comparada ao placebo) reduziu significativamente os níveis de glicemia plasmática de jejum e melhorou a função das células-β pancreáticas (58).

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Abordagem prática para o rastreo para o uso de maconha entre pacientes com doença cardiovascular

Conscientização



- Estima-se que >2 milhões de norte-americanos com doença CV tenham utilizado maconha
- O uso de maconha tem sido associado a uma ampla gama de riscos CVs adversos
- A potência da maconha tem ↑ ao longo do tempo, vinculada ao ↑ na prática de *vaping* e no uso de canabinoides sintéticos

Rastreo



- Rastrear especialmente populações com maiores índices de uso (estados com uso prevalente, pacientes jovens)
- Indagar sobre uso concomitante de drogas de abuso
- Perguntar sobre frequência, quantidade e métodos de administração

Debate com o paciente



- Revisar as terapias CVs com farmacêutico para esclarecer as interações farmacológicas
- Reconhecer o escopo limitado da ciência e os potenciais riscos CVs

Pesquisa científica



- Amplo comprometimento da comunidade científica para buscar pesquisas relacionadas à maconha para esclarecer o perfil de segurança CV

DeFilippis, E.M. et al. J Am Coll Cardiol. 2020;75(3):320-32.

Em vista dos dados acumulados sobre o uso de maconha e efeitos cardiovasculares (CVs), é cada vez mais importante que os clínicos rastreiem os pacientes para o uso, os instruam sobre seus potenciais efeitos e contribuam para as pesquisas em andamento na área.

POTENCIAIS INTERAÇÕES FARMACOLÓGICAS COM MEDICAMENTOS CARDIOVASCULARES

Os canabinoides podem interferir na ação de diversos tipos de terapias cardiovasculares ao inibir a família do citocromo P (CYP) 450 (10,59,60). Interações farmacocinéticas adicionais podem ocorrer no nível dos transportadores de membrana. A expressão da glicoproteína P (Gp-P) é influenciada pela duração da exposição aos canabinoides (61). Com a exposição crônica, a expressão da Gp-P apresentou regulação descendente, mas, com a exposição breve, essa expressão apresentou regulação ascendente. Os canabinoides inibem a proteína resistente ao câncer de mama e aumentam o acúmulo dos

seus substratos (62). Além disso, foi relatado um fenômeno de abstinência após a interrupção abrupta, devido à alta afinidade do THC com os receptores acoplados ao canabinoide (14).

CANABIDIOL. O canabidiol é um substrato do CYP3A4 e do CYP2C19 e um inibidor mais potente do CYP3A e do CYP2D6, em comparação a outros canabinoides (Tabela 3) (10). Ele também influencia a difosfato de uridina (UDP)-glicuronosiltransferases.

CANABINOL E DELTA-9-TETRA-HIDROCANABINOL. O THC e o CBN são substratos do CYP2C9 e do CYP3A4, e ambos inibem de forma semelhante uma série de enzimas CYP450 (10). Além disso, o CBN também inibe

as enzimas UDP-glicuronosiltransferases, e foi demonstrado que o THC induz a enzima CYP1A.

CANABINOIDES SINTÉTICOS. Há muito poucas evidências a respeito dos efeitos farmacocinéticos e farmacodinâmicos dos CBSs. Estudos *in vitro* demonstraram que CBSs são potenciais substratos das enzimas CYP2C9, CYP1A2, CYP2D6 e de outras enzimas CYP450 (dependendo da formação específica do CBS) (Tabela 3) (10,14).

CLASSES DE MEDICAMENTOS AFETADAS. Os canabinoides afetam classes fundamentais de medicamentos cardiovasculares, incluindo antiarrítmicos, bloqueadores de canal de cálcio, estatinas, β -bloqueadores e varfarina (Tabela 4) (10,14,63-65). As alterações previstas nos níveis dos medicamentos estão descritas, mas dados clínicos limitados estão disponíveis para orientar a necessidade de alterações na dose ou na terapia.

APLICAÇÕES NO ATENDIMENTO CLÍNICO CARDIOVASCULAR

QUANDO RASTREAR E TESTAR. Em vista dos dados acumulados sugerindo o uso prevalente de maconha, inclusive entre pacientes com doença cardiovascular estabelecida, é importante integrar rastreio, aconselhamento e testagem, quando apropriado, nos cuidados clínicos (Ilustração Central). Especialistas cardiovasculares devem estar cientes dos regulamentos locais e das legislações estaduais específicas a respeito dos produtos da maconha. Defenderíamos o rastreio rotineiro do uso de maconha. Existem várias ferramentas disponíveis para avaliar o uso da maconha, embora a maioria tenha sido validada em adolescentes e jovens adultos e nenhuma tenha sido universalmente aceita (66,67). Sempre que possível, as perguntas devem abranger frequência, quantidade e métodos de administração (isto é, baseados, *pipes* de mão, vaporizadores, comestíveis, óleos) (66). Com base na predileção epidemiológica, o rastreio pode obter altos índices especialmente em estados em que o uso de maconha apresenta elevada densidade e entre pacientes jovens com doença cardiovascular. Pode ser razoável realizar também exame toxicológico de urina em contextos de infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca recente. Testes para o uso de maconha são necessários antes de uma avaliação para transplante cardíaco. O uso não prescrito de CBSs deve ser evitado, dado o maior potencial de manipulação farmacológica e a potência aumentada. Os pacientes devem ser lembrados que a maconha (quando fumada) tem um perfil de substâncias inaladas comparável ao do tabagismo. Os pacientes devem ser rastreados e aconselhados quanto aos riscos do uso concomitante de outras drogas ilícitas, especialmente aquelas com efeitos

cardiovasculares adversos conhecidos (por exemplo, cocaína, metanfetaminas).

IMPLICAÇÕES CLÍNICAS. Entre os pacientes com doença cardiovascular e uso conhecido de maconha, incentiva-se uma avaliação multidisciplinar com um farmacêutico, a fim de determinar se são necessárias alterações preventivas nas dosagens de tratamentos com interações conhecidas. É necessária maior conscientização entre os especialistas cardiovasculares a respeito da ampla gama de potenciais consequências da maconha e de seus derivados para a saúde. Os especialistas cardiovasculares devem ter debates abertos com os pacientes, reconhecendo que os dados científicos são limitados, mas alertando para os potenciais riscos cardiovasculares do uso da maconha, especialmente quando fumada ou inalada. Devido ao aumento da popularidade do “vaping” nos Estados Unidos, a maconha também está sendo consumida por meio de vaporizadores, especialmente entre adultos jovens. Os clínicos devem aconselhar os pacientes sobre as concentrações variáveis do THC psicoativo fornecido através de diferentes métodos de uso; é importante ressaltar que a *cannabis* vaporizada pode ter altas concentrações, com maiores efeitos farmacodinâmicos do que a *cannabis* fumada (68). Incentiva-se a tomada de decisão compartilhada se a maconha está sendo utilizada para o manejo de sintomas ou para fins paliativos, incorporando as estimativas de expectativa de vida e os riscos cardiovasculares.

TRANSPLANTE CARDÍACO. A candidatura para o transplante cardíaco pode ser afetada pelo uso de maconha (69). As diretrizes atuais da *International Society for Heart and Lung Transplantation* permitem que cada centro desenvolva seus próprios critérios de candidatura em se tratando do uso de maconha. As potenciais preocupações incluem a adesão à medicação, devido aos efeitos psicotrópicos do THC; complicações infecciosas no cenário de imunossupressão; e interações com o tacrolimo, devido à inibição do CYP3A4 (69).

LACUNAS DE CONHECIMENTO E PRÓXIMOS PASSOS

Atualmente, não existem diretrizes a respeito da maconha e das doenças cardiovasculares. Em 2017, as Academias Nacionais de Ciências, Engenharia e Medicina norte-americanas lançaram um relatório sobre os efeitos da maconha para a saúde. Quanto aos riscos cardiometabólicos, elas concluíram que as evidências não são claras a respeito da associação entre o uso de *cannabis* e infarto do miocárdio, AVC e diabetes melito (70).

FALTA DE REGULAMENTAÇÃO. Com o aumento do uso e os potenciais efeitos multissistêmicos para a saúde, é

crucial regulamentar a maconha (71). Em 31 de maio de 2019, em uma audiência pública da agência norte-americana *Food and Drug Administration*, foram incentivados esforços permanentes para o desenvolvimento de novos medicamentos derivados da *cannabis*, ao mesmo tempo em que foram avaliadas questões relacionadas à segurança, por meio do desenvolvimento de um grupo de trabalho interno (72).

NECESSIDADES DE PESQUISAS. Existem barreiras consideráveis para a pesquisa com a *cannabis* (73,74), que incluem, entre outras, a heterogeneidade da droga (isto é, várias formas e vias de administração) e variabilidade nas leis estaduais e na sua implementação (75). Estudos observacionais do mundo real apresentam relatos inconsistentes sobre uso, dosagem e formulação. Por exemplo, a *cannabis* é a fonte de >60 compostos com atividade farmacológica variada (75). A comunidade científica e o governo federal devem continuar comprometidos com a pesquisa relacionada à maconha, a fim de que produtos seguros e efetivos possam ser desenvolvidos. Os estados onde a legalização da maconha é iminente podem permitir uma implementação randomizada e gradual como uma oportunidade para estudar os potenciais efeitos em nível populacional.

Devido à sua classificação como droga da Lista I, é ilegal realizar ensaios clínicos controlados rigorosos com produtos da maconha nos Estados Unidos. Uma busca no ClinicalTrials.gov pelos termos “*marijuana*”, “*cannabidiol*” e “*THC*” apresentou estudos realizados majoritariamente fora dos Estados Unidos em uma ampla gama de condições, incluindo doenças neurodegenerativas, doença inflamatória intestinal, câncer, síndromes de dor, vício e epilepsia pediátrica. Poucos ensaios clínicos avaliaram marcadores de risco

cardiovascular, nenhum dos quais estava ativamente registrado até julho de 2019 ou era grande o suficiente para se avaliar os desfechos cardiovasculares.

CONCLUSÕES

O uso de maconha continua a aumentar em todo os Estados Unidos em decorrência das mudanças nas políticas a respeito da legalização. Estimamos que >2 milhões de pacientes com doença cardiovascular relatam uso atual ou prévio de maconha. Estudos observacionais sugeriram uma potencial associação entre maconha e uma série de riscos cardiovasculares, embora o nível das evidências não seja robusto. Poucos estudos clínicos randomizados foram realizados ou estão sendo planejados com o objetivo de examinar os efeitos da maconha sobre o risco cardiovascular, devido em parte à sua designação nacional como substância controlada da Lista I. Reconhecendo a força moderada das evidências atuais, incentivam-se o rastreamento e a testagem para o uso de maconha em contextos cardiovasculares selecionados. Além disso, pacientes com alto risco de eventos cardiovasculares devem ser aconselhados a evitar ou pelo menos reduzir o uso de maconha. É indispensável realizar pesquisas científicas rigorosas que avaliem a maconha a fim de embasar as recomendações de assistência ao paciente e para oferecer uma estrutura para a comunidade cardiovascular.

CORRESPONDÊNCIA. Dr. Muthiah Vaduganathan, Brigham and Women’s Hospital Heart & Vascular Center, Harvard Medical School, 75 Francis Street, Boston, Massachusetts 02115. E-mail: mvaduganathan@bwh.harvard.edu. Twitter: @ersied727, @bajaj_nav, @RonBlankstein, @DLBHATTMD, @mvaduganathan.

REFERÊNCIAS

1. Wilkinson ST, Yarnell S, Radhakrishnan R, Ball SA, D’Souza DC. Marijuana legalization: impact on physicians and public health. *Ann Rev Med* 2016;67:453-66.
2. Cerdá M, Wall M, Keyes KM, Galea S, Hasin D. Medical marijuana laws in 50 states: investigating the relationship between state legalization of medical marijuana and marijuana use, abuse and dependence. *Drug Alcohol Depend* 2012;120:22-7.
3. Bhatnagar A, Whitsel LP, Ribisl KM, et al. Electronic cigarettes: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2014;130:1418-36.
4. Bhatnagar A, Maziak W, Eissenberg T, et al. Water pipe (hookah) smoking and cardiovascular disease risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2019;139:e917-36.
5. Layden JE, Ghinai I, Pray I, et al. Pulmonary illness related to e-cigarette use in Illinois and Wisconsin—preliminary report. *N Engl J Med* 2019 Sep 6 [E-pub ahead of print].
6. Kaufman TM, Fazio S, Shapiro MD. Brief commentary: marijuana and cardiovascular disease—what should we tell patients? *Ann Intern Med* 2019;170:119.
7. Singh A, Saluja S, Kumar A, et al. Cardiovascular complications of marijuana and related substances: a review. *Cardiol Ther* 2018;7:45-59.
8. Franz CA, Frishman WH. Marijuana use and cardiovascular disease. *Cardiol Rev* 2016;24:158-62.
9. Thomas G, Kloner RA, Rezkalla S. Adverse cardiovascular, cerebrovascular, and peripheral vascular effects of marijuana inhalation: what cardiologists need to know. *Am J Cardiol* 2014;113:187-90.
10. Alsherbiny MA, Li CG. Medicinal cannabis potential drug interactions. *Med Basel Switz* 2018;6.
11. Mackie K. Cannabinoid receptors: where they are and what they do. *J Neuroendocrinol* 2008;20 Suppl 1:10-4.
12. Zou S, Kumar U. Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: signaling and function in the central nervous system. *Int J Mol Sci* 2018;19:E833.
13. ElSohly M. Potency Monitoring Program Quarterly Report—Reporting Period: 9/16/2013-12/15/2013. National Center for Natural Products Research, 2014.
14. Tai S, Fantegrossi WE. Pharmacological and toxicological effects of synthetic cannabinoids and their metabolites. *Curr Top Behav Neurosci* 2017;32:249-62.
15. Pacher P, Steffens S, Haskó G, Schindler TH,

- Kunos G. Cardiovascular effects of marijuana and synthetic cannabinoids: the good, the bad, and the ugly. *Nat Rev Cardiol* 2018;15:151-66.
16. Hill GED, Izquierdo DA, Boettcher BT, Pagel PS. Chronic marijuana and synthetic cannabinoid-induced toxic myocarditis and end-stage cardiomyopathy: management with mechanical circulatory support as a bridge-to-transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2019;33:2508-12.
17. Dai H, Richter KP. A national survey of marijuana use among US adults with medical conditions, 2016-2017. *JAMA Netw Open* 2019;2:e1911936.
18. Desai R, Shamim S, Patel K, et al. Primary causes of hospitalizations and procedures, predictors of in-hospital mortality, and trends in cardiovascular and cerebrovascular events among recreational marijuana users: a five-year nationwide inpatient assessment in the United States. *Cureus* 2018;10:e3195.
19. Carliner H, Brown QL, Sarvet AL, Hasin DS. Cannabis use, attitudes, and legal status in the U.S.: a review. *Prev Med* 2017;104:13-23.
20. Jouanjus E, Raymond V, Lapeyre-Mestre M, Wolff V. What is the current knowledge about the cardiovascular risk for users of cannabis-based products? A systematic review. *Curr Atheroscler Rep* 2017;19:26.
21. Henry JA, Oldfield WLG, Kon OM. Comparing cannabis with tobacco. *BMJ* 2003;326:942-3.
22. Wu TC, Tashkin DP, Rose JE, Djahed B. Influence of marijuana potency and amount of cigarette consumed on marijuana smoking pattern. *J Psychoactive Drugs* 1988;20:43-6.
23. Singla S, Sachdeva R, Mehta JL. Cannabinoids and atherosclerotic coronary heart disease. *Clin Cardiol* 2012;35:329-35.
24. Draz El, Oreby MM, Elsheikh EA, Khedr LA, Atlam SA. Marijuana use in acute coronary syndromes. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2017;43:576-82.
25. Richards JR, Bing ML, Moulin AK, et al. Cannabis use and acute coronary syndrome. *Clin Toxicol* 2019;1-11.
26. Aronow WS, Cassidy J. Effect of marijuana and placebo-marijuana smoking on angina pectoris. *N Engl J Med* 1974;291:65-7.
27. Weinstein A, Brickner O, Lerman H, et al. Brain imaging study of the acute effects of Delta9-tetrahydrocannabinol (THC) on attention and motor coordination in regular users of marijuana. *Psychopharmacology (Berl.)* 2008;196:119-31.
28. Nawrot TS, Perez L, Künzli N, Munters E, Nemery B. Public health importance of triggers of myocardial infarction: a comparative risk assessment. *Lancet* 2011;377:732-40.
29. Mittleman MA, Lewis RA, Maclure M, Sherwood JB, Muller JE. Triggering myocardial infarction by marijuana. *Circulation* 2001;103:2805-9.
30. Frost L, Mostofsky E, Rosenbloom JI, Mukamal KJ, Mittleman MA. Marijuana use and long-term mortality among survivors of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2013;165:170-5.
31. DeFilippis EM, Singh A, Divakaran S, et al. Cocaine and marijuana use among young adults with myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2540-51.
32. Desai R, Patel U, Deshmukh A, Sachdeva R, Kumar G. Burden of arrhythmia in recreational marijuana users. *Int J Cardiol* 2018;264:91-2.
33. Korantzopoulos P. Marijuana smoking is associated with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2014;113:1085-6.
34. Mithawala P, Shah P, Koomson E. Complete heart block from chronic marijuana use. *Am J Med Sci* 2019;357:255-7.
35. Aryana A, Williams MA. Marijuana as a trigger of cardiovascular events: speculation or scientific certainty? *Int J Cardiol* 2007;118:141-4.
36. Volpon LC, Sousa CLM de M, Moreira SKK, Teixeira SR, Carlotti AP de CP. Multiple cerebral infarcts in a young patient associated with marijuana use. *J Addict Med* 2017;11:405-7.
37. Hemachandra D, McKetin R, Cherbun N, Anstey KJ. Heavy cannabis users at elevated risk of stroke: evidence from a general population survey. *Aust N Z J Public Health* 2016;40:226-30.
38. Singh NN, Pan Y, Muengtaweepansa S, Geller TJ, Cruz-Flores S. Cannabis-related stroke: case series and review of literature. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012;21:555-60.
39. Desbois AC, Cacoub P. Cannabis-associated arterial disease. *Ann Vasc Surg* 2013;27:996-1005.
40. Bernson-Leung ME, Leung LY, Kumar S. Synthetic cannabis and acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014;23:1239-41.
41. Zachariah SB. Stroke after heavy marijuana smoking. *Stroke* 1991;22:406-9.
42. Wang X, Derakhshandeh R, Liu J, et al. One minute of marijuana secondhand smoke exposure substantially impairs vascular endothelial function. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e003858.
43. Wolff V, Zinchenko I, Quenardelle V, Rouyer O, Geny B. Characteristics and prognosis of ischemic stroke in young cannabis users compared with non-cannabis users. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2052-3.
44. Raheemullah A, Laurence TN. Repeated thrombosis after synthetic cannabinoid use. *J Emerg Med* 2016;51:540-3.
45. Disdier P, Granel B, Serratrice J, et al. Cannabis arteritis revisited—ten new case reports. *Angiology* 2001;52:1-5.
46. Ducasse E, Chevalier J, Dasnoy D, Speziale F, Fiorani P, Puppinc P. Popliteal artery entrapment associated with cannabis arteritis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;27:327-32.
47. Santos RP, Resende CIP, Vieira AP, Brito C. Cannabis arteritis: ever more important to consider. *BMJ Case Rep* 2017;2017.
48. Su Z, Preusser L, Diaz G, et al. Negative inotropic effect of a CB2 agonist A-955840 in isolated rabbit ventricular myocytes is independent of CB1 and CB2 receptors. *Curr Drug Saf* 2011;6:277-84.
49. Grigoriadis CE, Cork DP, Dembitsky W, Jaski BE. Recurrent cardiogenic shock associated with cannabis use: report of a case and review of the literature. *J Emerg Med* 2019;56:319-22.
50. Kariyanna PT, Jayarangaiah A, Singh N, et al. Marijuana induced myocarditis: a new entity of toxic myocarditis. *Am J Med Case Rep* 2018;6:169-72.
51. Leontiadis E, Morshuis M, Arusoglu L, Coughlin D, Koerfer R, El-Banayosy A. Thoratec left ventricular assist device removal after toxic myocarditis. *Ann Thorac Surg* 2008;86:1982-5.
52. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, et al. Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;313:2456-73.
53. DeJesus E, Rodwick BM, Bowers D, Cohen CJ, Pearce D. Use of dronabinol improves appetite and reverses weight loss in HIV/AIDS-infected patients. *J Int Assoc Physicians AIDS Care* 2007;6:95-100.
54. Topol EJ, Bousser M-G, Fox KAA, et al. Rimonabant for prevention of cardiovascular events (CRESCENDO): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;376:517-23.
55. Vázquez-Bourgon J, Setién-Suero E, PilarCuéllar F, et al. Effect of cannabis on weight and metabolism in first-episode non-affective psychosis: results from a three-year longitudinal study. *J Psychopharmacol* 2019;33:284-94.
56. Clark TM, Jones JM, Hall AG, Tabner SA, Kmiec RL. Theoretical explanation for reduced body mass index and obesity rates in cannabis users. *Cannabis Cannabinoid Res* 2018;3:259-71.
57. Alshaarawy O, Anthony JC. Are cannabis users less likely to gain weight? Results from a national 3-year prospective study. *Int J Epidemiol* 2019;48:1695-700.
58. Jadoon KA, Ratcliffe SH, Barrett DA, et al. Efficacy and safety of cannabidiol and tetrahydrocannabinol on glycemic and lipid parameters in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group pilot study. *Diabetes Care* 2016;39:1777-86.
59. Foster BC, Abramovici H, Harris CS. Cannabis and cannabinoids: kinetics and interactions. *Am J Med* 2019;132:1266-70.
60. Stout SM, Cimino NM. Exogenous cannabinoids as substrates, inhibitors, and inducers of human drug metabolizing enzymes: a systematic review. *Drug Metab Rev* 2014;46:86-95.
61. Zhu H-J, Wang J-S, Markowitz JS, et al. Characterization of P-glycoprotein inhibition by major cannabinoids from marijuana. *J Pharmacol Exp Ther* 2006;317:850-7.
62. Holland ML, Panetta JA, Hoskins JM, et al. The effects of cannabinoids on P-glycoprotein transport and expression in multidrug resistant cells. *Biochem Pharmacol* 2006;71:1146-54.
63. Owen RP, Sangkuhl K, Klein TE, Altman RB. Cytochrome P450 2D6. *Pharmacogenet Genomics* 2009;19:559-62.
64. Yamreudeewong W, Wong HK, Brausch LM, Pulley KR. Probable interaction between warfarin and marijuana smoking. *Ann Pharmacother* 2009;43:1347-53.
65. Cox EJ, Maharao N, Patilea-Vrana G, et al. A marijuana-drug interaction primer: precipitants, pharmacology, and pharmacokinetics. *Pharmacol Ther* 2019;201:25-38.
66. Cuttler C, Spradlin A. Measuring cannabis consumption: psychometric properties of the Daily Sessions, Frequency, Age of Onset, and Quantity of Cannabis Use Inventory (DFAQ-CU). *PLoS One* 2017;12:e0178194.
67. Legleye S, Guignard R, Richard J-B, Ludwig K, Pabst A, Beck F. Properties of the Cannabis Abuse Screening Test (CAST) in the general population. *Int J Methods Psychiatr Res* 2015;24:170-83.
68. Spindle TR, Cone EJ, Schlien NJ, et al. Acute effects of smoked and vaporized cannabis in healthy adults who infrequently use cannabis: a crossover trial. *JAMA Netw Open* 2018;1:e184841.
69. DeFilippis EM, Givertz MM. Marijuana use and

candidacy for heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2019;38:589-92.

70. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: Current State of Evidence and Recommendations for Research*. Washington, DC: The National Academies Press, 2017.

71. Ayers JW, Caputi T, Leas EC. The need for federal regulation of marijuana marketing. *JAMA* 2019;321:2163-4.

72. Sharpless NE. Remarks by Dr. Sharpless at the FDA public hearing on scientific data and information about products containing cannabis or cannabis-derived compounds. 2019. Disponível

em: <https://www.fda.gov/news-events/speeches-fdaofficials/remarks-dr-sharpless-fda-public-hearingscientific-data-and-information-about-productscontaining>. Acesso em 2 de dezembro de 2019.

73. Stith SS, Vigil JM. Federal barriers to cannabis research. *Science* 2016;352:1182.

74. Shen H. Federal red tape ties up marijuana research. *Nature* 2014;507:407-8.

75. Choo EK, Emery SL. Clearing the haze: the complexities and challenges of research on state marijuana laws. *Ann N Y Acad Sci* 2017;1394:55-73.

76. Jiang R, Yamaori S, Takeda S, Yamamoto I, Watanabe K. Identification of cytochrome P450 enzymes responsible for metabolism of cannabidiol by human liver microsomes. *Life Sci* 2011;89:165-70.

77. National Cancer Institute. Cancer Therapy Evaluation Program. Disponível em: <https://ctep.cancer.gov/>. Acesso em 28 de outubro de 2019.

PALAVRAS-CHAVE arritmia, *cannabis*, doença arterial coronariana, maconha, doença vascular

COMENTÁRIO EDITORIAL



Maconha e doença cardiovascular: o embate entre os efeitos maléficos da droga ilícita e os potenciais benefícios de seus componentes

Bruno Bizelli, MD, PhD*

A maconha é o nome popular no Brasil da *Cannabis sativa*, droga com mais de 400 componentes, alguns desses chamados de canabinoides. Os dois principais componentes de interesse médico são o delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), responsável por efeitos psicoativos da droga e o canabidiol (CBD), que isoladamente, apresenta efeitos opostos ao Δ^9 -THC, sem ação psicoativa e com potenciais efeitos terapêuticos em diversas patologias¹.

O debate sobre a segurança e os riscos da maconha para a saúde cresce juntamente com a aumento da sua utilização, principalmente em países que legalizaram a maconha e seus derivados. Vários estados do Estados Unidos da América (EUA) e países da União Europeia autorizaram o uso médico e recreativo da *Cannabis* sob diferentes leis e regras nos últimos anos².

Entretanto, estudos observacionais relacionam o uso de maconha com efeitos deletérios à saúde e aumento do risco cardiovascular³. Porém, inconsistências nos estudos sobre doses e formulações, heterogeneidade de drogas e de produtos e questões legais dificultam pesquisas robustas para avaliação de segurança e potenciais malefícios.

O efeito cardiovascular da maconha não é ainda bem definido e poucos estudos clínicos randomizados estão sendo conduzidos na tentativa de explorar a segurança da maconha em pacientes com doenças cardiovasculares.

DeFillipes e colaboradores⁴, estimam que mais de 2 milhões de americanos que usam ou usaram maconha apresentam alguma doença cardiovascular estabelecida. Com esses dados preocupantes, os autores revisaram os mecanismos de riscos cardiovasculares

associados ao uso dessas substâncias como o aumento de atividade adrenérgica, inflamação e agregação plaquetária relacionados com possível aumento de risco para síndromes coronarianas agudas; potencial arritmogênico por aumento de catecolaminas; e relação entre uso de maconha e aumento de risco e incidência de acidente vascular encefálico e miocardiopatias.

Outro aspecto de preocupação elencado é a potencial interação farmacológica entre os canabinoides e as medicações utilizadas em doenças cardiovasculares por inibição do citocromo P450, incluindo antiarrítmicos, betabloqueadores, bloqueadores de canal de cálcio e varfarina.

Nesse cenário de aumento da prevalência do uso de maconha mundialmente incluindo pacientes com doenças cardiovasculares, os autores enfatizam a necessidade de uma abordagem na identificação de pacientes que utilizam maconha e seus derivados e aconselhamento sobre potenciais riscos e interações com outras medicações. Por fim, defendem o rastreamento toxicológico da maconha de rotina em algumas situações clínicas como na síndrome coronariana aguda, na insuficiência cardíaca de início recente e nos pacientes em avaliação para transplante cardíaco.

A despeito dessa genuína preocupação da utilização da maconha e seus derivados em algumas populações, é notável o aumento mundial de estudos científicos na busca de potenciais benefícios dos canabinoides na neurologia, psiquiatria, oncologia e outras áreas¹. O sistema cardiovascular é um alvo em potencial no uso de canabinoides, apesar dos dados sobre a utilização dessas substâncias serem incipientes. Estudos experimentais com CBD mostraram efeitos positivos

* Unidade de Insuficiência Cardíaca do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da FMUSP.

endoteliais, ausência de efeitos na pressão arterial e na frequência cardíaca e potenciais benefícios cardioprotetores em modelos de isquemia miocárdica^{1,5}. Atualmente, apenas 1 estudo prospectivo e randomizado está registrado no *ClinicalTrials.gov* com o objetivo de avaliar a segurança do CBD em pacientes com insuficiência cardíaca.

No Brasil, a maconha é droga ilícita e o debate sobre a sua legalização ainda parece atenuado. A revisão de DeFillipes e colaboradores é importante nesse debate e cria um alerta sobre a utilização da maconha na população com doença cardiovascular reforçando a necessidade da identificação e aconselhamento do uso dessas substâncias principalmente na atenção primária à saúde. Entretanto, a recomendação de rastreamento toxicológico de rotina e compulsória em algumas situações clínicas pode trazer impactos sociais e legais em países que consideram a droga como ilícita.

É importante que esse debate sobre a maconha não seja confundido com as pesquisas com canabinoides no potencial terapêutico de algumas doenças. O Brasil

apresenta uma produção científica significativa em pesquisas de canabinoides na doença de Parkinson, esquizofrenia, epilepsia, depressão e outras patologias psiquiátricas⁶ e em dezembro de 2019 a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou a fabricação e comercialização de produtos derivados de *Cannabis* sob recomendação médica no país.

Assim, o embate sobre os efeitos da maconha na saúde e os potenciais benefícios dos canabinoides se torna uma realidade à medida que a droga é legalizada em vários locais do mundo de forma medicinal e recreativa e o interesse sobre potenciais benefícios terapêuticos de alguns canabinoides cresce exponencialmente nos últimos anos.

Já o debate científico da legalização e utilização terapêutica da maconha e seus derivados no nosso meio deve se apoiar em dados de estudos epidemiológicos e clínicos sobre os efeitos na saúde e sem interferência de posições políticas, econômicas e ideológicas, mostrando à comunidade o embasamento que define o risco ou a segurança da sua utilização.

REFERÊNCIAS

1. S. Pisanti, A.M. Malfitano, E. Ciaglia, A. Lamberti, R. Ranieri, et al. Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic applications. *Pharmacol. Ther.* 175 (2017), pp. 133-150.
2. R. Abuhassira, L. Shbiro, Y. Landschaft. Medical use of cannabis and cannabinoids containing products - regulations in Europe and North America, *Eur. J. Intern. Med.* 49 (2018) pp. 2-6.
3. E. Jouanjus, V. Raymond, M. Lapeyre-Mestre, V. Wolff. What is the current knowledge about the cardiovascular risk for users of cannabis-based products? A systematic review. *Curr Atheroscler Rep* (2017); pp.19:26.
4. E.M. DeFilippis, N.S. Bajaj, A. Singh, R. Malloy, M.M. Givertz, et al. Marijuana Use in Patients With Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol* 75 (2020), pp. 320-332.
5. C.P. Stanley, W.H. Hind, S.E O'Sullivan. Is the cardiovascular system a therapeutic target for cannabidiol? *Br J Clin Pharmacol* 75 (2013) pp. 313-22.
6. J.A.S Crippa, J.E.C. Hallak, A.W. Zuardi. Marijuana, Feijoada and the Debate on Drug Legalization. *Front Psychiatry* 4 (2013) pp. 1-2.

SEMINÁRIO FOCADO DO JACC: ENVELHECIMENTO VASCULAR

SEMINÁRIO FOCADO DO JACC: ENVELHECIMENTO VASCULAR

Envelhecimento biológico *versus* cronológico



Seminário Focado do JACC

Magda R. Hamczyk, PHD,^{a,b,c} Rosa M. Nevado, MS,^{a,b} Ana Baretino, MS,^{a,b} Valentín Fuster, MD, PHD,^{a,d} Vicente Andrés, PHD^{a,b}

RESUMO

O envelhecimento é o principal fator de risco para doença vascular e eventos cardiovasculares e cerebrovasculares subsequentes, os quais são as principais causas de morte no mundo todo. Em uma população que envelhece progressivamente, é essencial o desenvolvimento de biomarcadores precoces que identifiquem de forma eficiente indivíduos com alto risco de desenvolver dano vascular acelerado, com o objetivo final de melhorar a prevenção primária e reduzir o impacto socioeconômico e na atenção à saúde da doença cardiovascular relacionada à idade. Estudos em modelos experimentais e seres humanos identificaram nove processos extremamente interconectados que conduzem o envelhecimento nos mamíferos. No entanto, estratégias para estender o ciclo de vida e de saúde requerem compreensão das diferenças interindividuais no declínio funcional dependente da idade, conhecido como envelhecimento biológico. Esta revisão resume o conhecimento atual sobre os biomarcadores de idade biológica, os fatores que influenciam o envelhecimento biológico e as intervenções antienvhecimento, com foco nos aspectos vasculares do processo de envelhecimento e suas manifestações relacionadas a doenças cardiovasculares. (J Am Coll Cardiol 2020;75:919-30) © 2020 Os autores. Publicado por Elsevier em nome da American College of Cardiology Foundation. Este artigo é de acesso aberto sob a licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

O envelhecimento é o principal fator de risco para doença vascular e eventos cardiovasculares e cerebrovasculares subsequentes, os quais são as principais causas de morte no mundo (1). O envelhecimento vascular implica degeneração e endurecimento arteriais que prejudicam a função vascular e eventualmente causam danos a órgãos-alvo, predominantemente no coração, cérebro e rim. A lesão arterial dependente da idade geralmente se manifesta clinicamente após a quinta ou sexta década de vida; no entanto, o início da doença vascular e a mortalidade associada são altamente variáveis entre os indivíduos (2). Nos extremos, estão os pacientes com síndromes de

envelhecimento prematuro e os centenários/supercen-tenários, representando os envelhecimentos vasculares precoce e supernormal, respectivamente (Figura 1) (3). A observação de que os indivíduos não envelhecem no mesmo ritmo levou ao conceito de envelhecimento biológico, também denominado envelhecimento funcional ou fisiológico. Enquanto o envelhecimento cronológico se refere apenas à passagem do tempo, o envelhecimento biológico se refere ao declínio na função. Em uma população mundial que envelhece progressivamente, é extremamente importante definir os mecanismos que governam o envelhecimento vascular biológico para reduzir sua carga socioeconômica e na atenção à saúde.



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

^aCentro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Espanha; ^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Espanha; ^cDepartamento de Bioquímica y Biología Molecular, Instituto Universitario de Oncología (IUOPA), Universidad de Oviedo, Oviedo, Espanha; e ^dThe Zena and Michael A. Wiener Cardiovascular Institute/Marie-Josée and Henry R. Kravis Center for Cardiovascular Health, Mount Sinai School of Medicine, Nova Iorque, Nova Iorque. O CNIC foi financiado pelo MCNU, ISCII e pela Pro CNIC Foundation e é um Severo Ochoa Center of Excellence (SEV-2015-0505). O trabalho feito no laboratório do Dr. Andrés foi financiado pelo Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades español (MCNU) (SAF2016-79490-R) e pelo Instituto de Salud Carlos III (ISCIII0) (AC16/00091, AC17/00067, e CB16/11/00405) com financiamento conjunto do European Regional Development Fund (ERDF/FEDER, "Una manera de hacer Europa") e da Fundació Marató TV3 (122/C/2015). Dr. Hamczyk recebeu subsídios do MCNU (contrato de pós-doutorado FJCI-2017-33299). Ms. Nevado recebeu subsídios do Ministerio de Educación, Cultura y Deporte (contrato de pós-doutorado FPU16/05027). Ms. Baretino recebeu subsídios do MCNU (contrato de pós-doutorado BES-2017-079705). Todos os autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

Manuscrito recebido em 30 de outubro de 2019; manuscrito revisado recebido em 21 de novembro de 2019, aceito em 25 de novembro de 2019.

**ABREVIATURAS
E ACRÔNIMOS****AMPK** = proteína quinase
ativada por monofosfato de
adenosina**DAC** = doença arterial
coronariana**DCV** = doença cardiovascular**DM2** = diabetes melito tipo 2**DNAmAge** = idade de metilação
do DNA**ECC** = escore de cálcio
coronariano**EMI** = espessura média-intima**mTOR** = alvo da rapamicina em
mamíferos**VOP** = velocidade da onda de
pulso**BIOMARCADORES DE
ENVELHECIMENTO VASCULAR
BIOLÓGICO**

Biomarcadores que refletem o verdadeiro estado do envelhecimento vascular são necessários para aprimorar a detecção precoce de indivíduos com alto risco de desenvolver doença cardiovascular (DCV). Biomarcadores de idade biológica ideais devem superar o desempenho da idade cronológica como determinantes da morbidade e mortalidade. Além disso, sua quantificação deve ser fácil e segura, de preferência em um exame de sangue ou por uma técnica de imagem não invasiva (4).

Os indicadores de idade biológica descritos até o momento variam de escores fenotípicos e funcionais a biomarcadores moleculares. Esta seção discute os biomarcadores celulares e moleculares que refletem o declínio da função de todos os tecidos, incluindo os indicadores vasculares, estruturais e funcionais da idade vascular biológica e os biomarcadores compostos para predição da idade biológica (Figura 2).

BIOMARCADORES CELULARES E MOLECULARES.

O envelhecimento pode ser definido ao nível celular e molecular pela presença de nove características (5), algumas das quais, como o atrito dos telômeros e as alterações epigenéticas, são comumente usadas para avaliar a idade biológica humana. Os telômeros consistem em sequências repetitivas de DNA ligadas por nucleoproteínas específicas que protegem as extremidades do cromossomo (6). Os telômeros encurtam a cada divisão celular, e esse atrito pode causar senescência celular quando os telômeros atingem um comprimento crítico (6). O encurtamento do telômero dependente da idade está associado à doença arterial coronariana (DAC) e prevê tanto a mortalidade relacionada a todas as causas quando à relacionada a DCV; no entanto, ainda não se sabe se o atrito telomérico promove DCV (4,6,7).

A metilação do DNA é um mecanismo epigenético importante que regula a expressão gênica. Vários estudos identificaram locais específicos de CpG passando por alterações relacionadas à idade na metilação (8,9). Hannum et al. (10) e Horvath (11) descreveram dois preditores de idade de metilação do DNA amplamente utilizados (DNAmAges, também chamados de relógios epigenéticos) baseados nos CpGs 71 e 353, respectivamente. O DNAmAge parece ser um bom preditor de mortalidade por todas as causas e por DCV e, em menor grau, de incidência de DCV (12,13).

Durante o envelhecimento, as células somáticas acumulam mutações em seus DNAs, e essas mutações podem fornecer uma vantagem competitiva, principal-

DESTAQUES

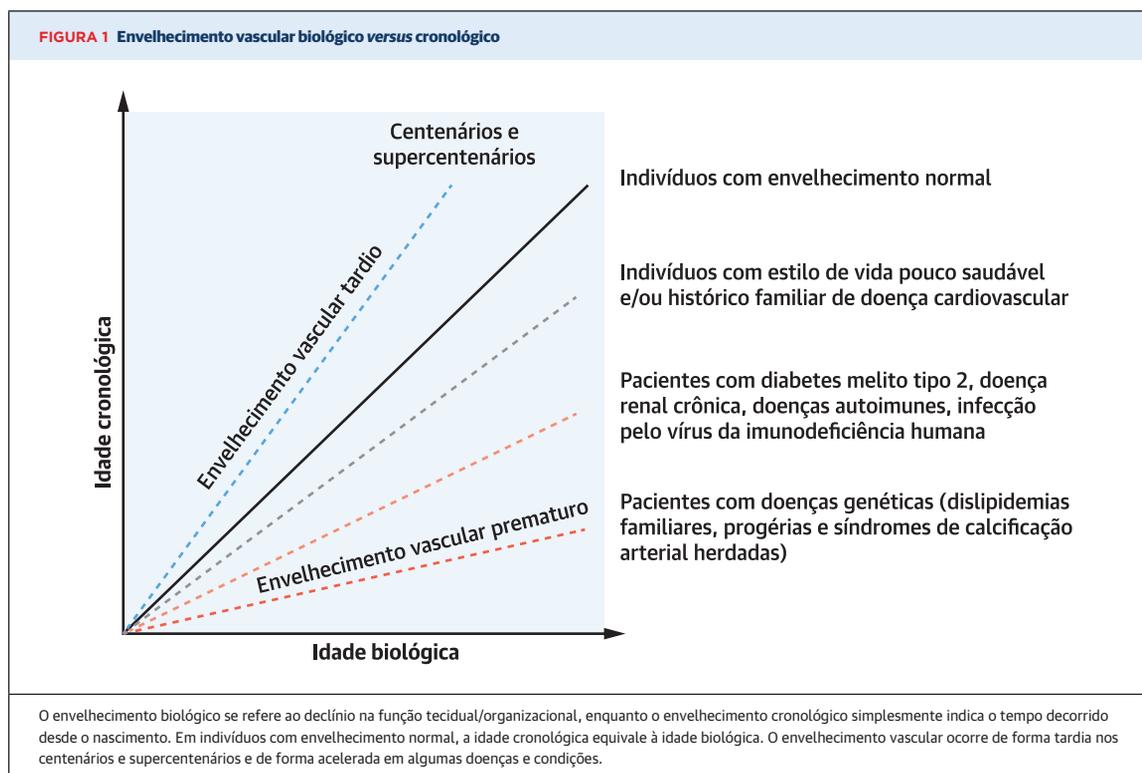
- O início e a mortalidade da doença vascular são altamente variáveis entre os indivíduos.
- A idade cronológica não é ideal para estimar o envelhecimento vascular.
- A idade vascular biológica deve ser usada para selecionar indivíduos para a prevenção precoce da doença cardiovascular.
- O envelhecimento vascular biológico pode ser direcionado por intervenções comportamentais e farmacológicas.

mente para as células altamente proliferativas, levando à expansão dos clones mutantes e ao mosaicismismo (14). A expansão de células hematopoiéticas (hematopoiese clonal) relacionada à mutação somática tem sido normalmente associada ao câncer; no entanto, achados recentes demonstraram uma associação com o risco aumentado de DCV, sugerindo um papel potencial como um dos principais fatores responsáveis pela aterosclerose. Esses achados identificam, assim, a hematopoiese clonal como um possível novo biomarcador do envelhecimento vascular (14).

Outra característica do envelhecimento é a inflamação crônica de baixo grau (*inflammaging*), que pode ser avaliada pela medição dos níveis de circulação de moléculas pró-inflamatórias, como a proteína C-reativa e a interleucina 6 elevadas (15). O *inflammaging*, um fator de risco para várias doenças crônicas, incluindo DCV, resulta em parte do aumento da permeabilidade intestinal e da alteração da composição da microbiota. A disbiose intestinal também tem o potencial de se tornar um estimador de idade biológica devido à sua ligação com a longevidade e doença (16).

O envelhecimento afeta os níveis de proteínas, metabólitos e outras biomoléculas nos fluidos corporais. Maiores taxas de morbidade e mortalidade foram associadas a alterações nas moléculas individuais, como o fator de crescimento insulina-símile 1, o hormônio do crescimento e as lipoproteínas de baixa densidade (17,18). Como os biomarcadores de molécula única tendem a ser muito simplistas, várias abordagens de alto rendimento foram usadas para analisar alterações relacionadas à idade no transcriptoma, no proteoma e no metaboloma à procura de um “modelo” de envelhecimento baseado em ciências ômicas mais abrangente, como o GlycanAge (GlycanAge Ltd., Londres, Reino Unido) ou os escores de idade metabólica (4).

BIOMARCADORES ESTRUTURAIS E FUNCIONAIS VASCULARES. Mudanças estruturais em artérias em envelhecimento incluem a fragmentação da elastina, o

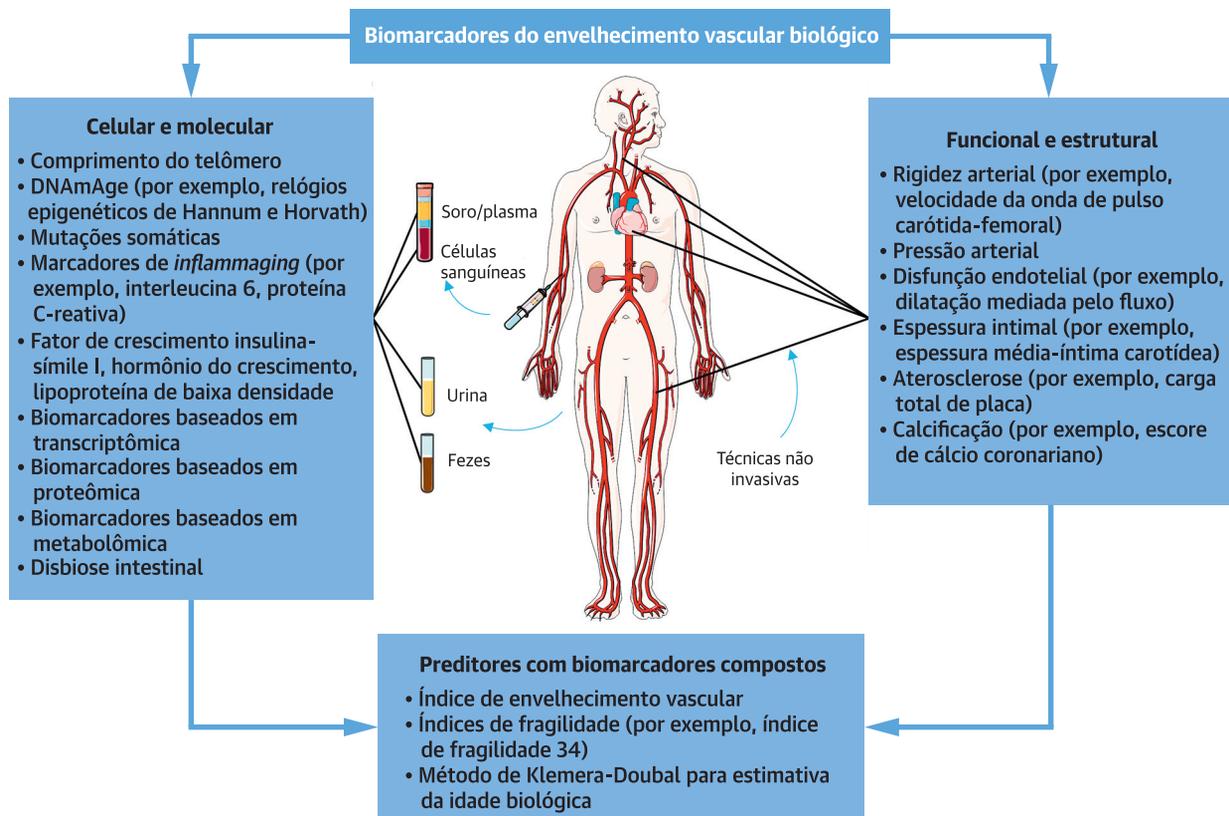


acúmulo de colágeno e a perda de células do músculo liso vascular medial, causando a redução da complacência vascular e o aumento da rigidez arterial (19). A medida de rigidez arterial mais comum é a velocidade da onda de pulso (VOP), isto é, a velocidade na qual a onda da pressão arterial se move ao longo da árvore arterial. A VOP carótida-femoral é a medida mais amplamente validada e padronizada; no entanto, as VOPs tornozelo-braço e tornozelo-coração também são populares na prática clínica (20,21). A VOP se correlaciona com a idade cronológica, e uma VOP elevada aumenta o risco de mortalidade por todas as causas e por DCV (22,23). A rigidez arterial normalmente precede e promove a hipertensão, mas a hipertensão também pode acelerar a rigidez arterial, o que indica a existência de um mecanismo de retroalimentação positivo (24). A pressão arterial também aumenta durante o envelhecimento e é associada a eventos cardiovasculares e mortalidade (25).

Outra característica comum do envelhecimento vascular é a aterosclerose, que consiste no acúmulo de placas ricas em lipídios na íntima, podendo levar a infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular cerebral (AVC). A disfunção endotelial, uma das principais causas de aterogênese, pode ser medida por ultrassom como dilatação (26); e a dilatação mediada pelo fluxo diminui durante o envelhecimento e é um preditor independente de desfechos de DCV (26,27). O ultrassom vascular

também é frequentemente usado para medir a espessura média-íntima (EMI) como uma estimativa da carga de aterosclerose subclínica em grandes artérias (28,29). A EMI carotídea aumenta com a idade (30) e está associada à prevalência e incidência de morbidade e mortalidade por DCV (31). No entanto, a EMI aumentada também pode refletir processos não ateroscleróticos (30,32). Os estágios mais avançados da aterosclerose podem ser avaliados pela quantificação de vários parâmetros da placa carotídea, como presença, número, espessura, área e volume da placa (33), que superam a EMI carotídea como preditor de eventos futuros de DAC (32).

O envelhecimento vascular também é caracterizado pelo depósito de cristais de fosfato de cálcio na íntima (normalmente relacionado à aterosclerose) e na média (chamado esclerose de Mönckeberg) arteriais (34). Geralmente, os dois tipos de calcificação se desenvolvem paralelamente e nem sempre são facilmente distinguidos pelas técnicas de imagem (35). A tomografia computadorizada é considerada a técnica padrão-ouro para a quantificação do escore de cálcio coronariano (ECC) (36). Embora o ECC possa ser influenciado pela presença de calcificação medial, ele é normalmente usado como um marcador substituto para a extensão da aterosclerose, pois se correlaciona bem com a carga da placa coronariana (37). O ECC se correlaciona com a idade cronológica (38) e é um poderoso preditor da

FIGURA 2 Biomarcadores do envelhecimento vascular biológico

A idade biológica da vasculatura pode ser estimada usando biomarcadores celulares e moleculares (no sangue, na urina ou nas fezes), parâmetros vasculares funcionais e estruturais (medidos por técnicas não invasivas) ou uma combinação dos dois. Essa figura foi criada com imagens modificadas da Servier Medical Art por Servier licenciada sob uma Creative Commons Attribution 3.0 Unported License. DNAmAge = idade de metilação do DNA.

incidência de mortalidade por todas as causas e por DCV (39-41). Uma calculadora de idade arterial baseada no ECC (40) está disponível gratuitamente *on-line* (42).

PREDITORES COM BIOMARCADORES COMPOSTOS.

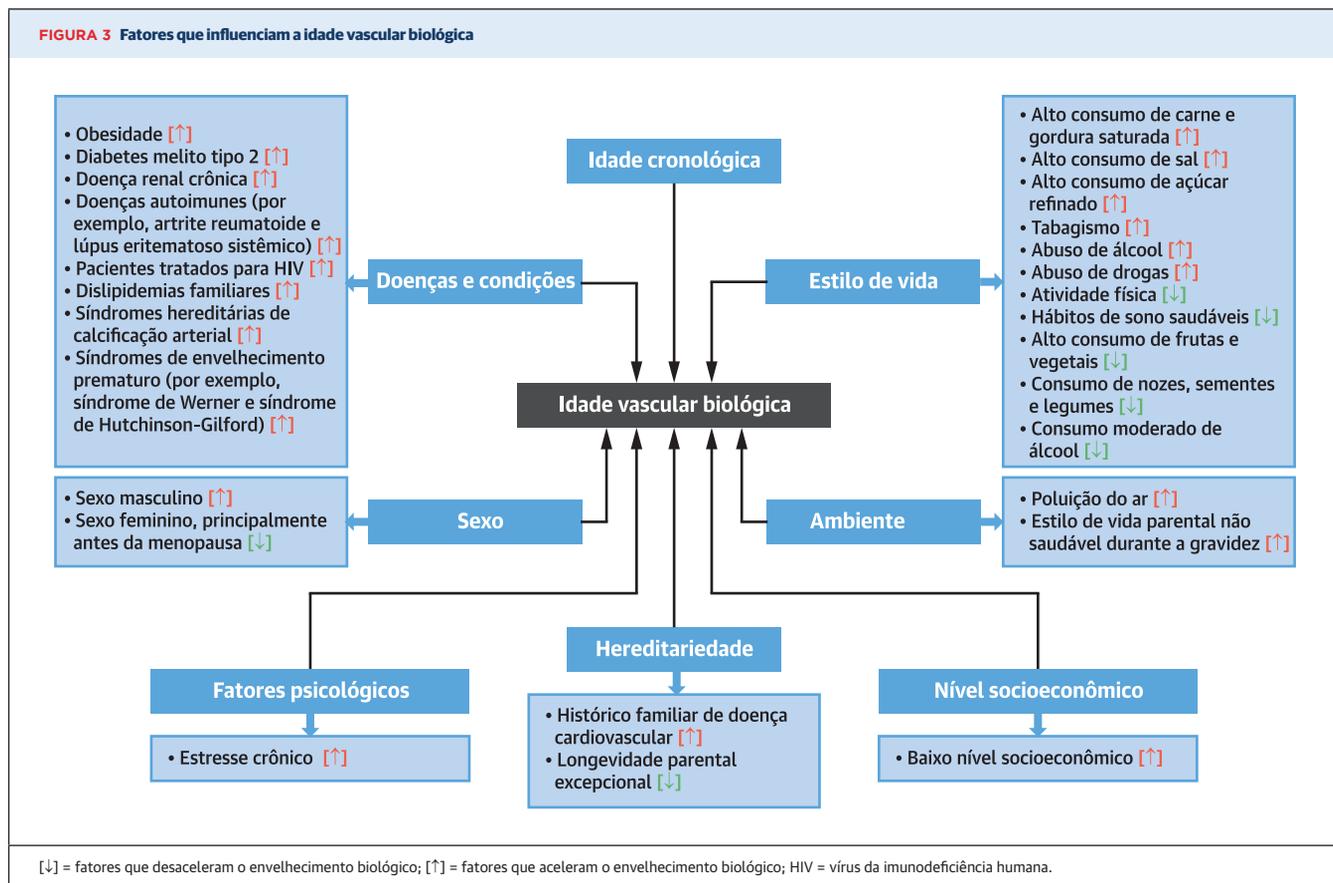
A estimativa de idade baseada em um dos biomarcadores mencionados anteriormente geralmente falha em representar a complexidade do envelhecimento e pode fornecer avaliações não ideais da idade biológica. Portanto, buscam-se melhores estimativas de envelhecimento a partir de escores compostos. Os biomarcadores compostos variam de combinações de alguns biomarcadores a escores altamente complexos desenvolvidos usando ferramentas de aprendizagem de máquina/inteligência artificial que cobrem vários aspectos do envelhecimento. Por exemplo, a predição de DCV é aprimorada pela integração da EMI carotídea com a VOP aórtica no índice de envelhecimento vascular (43). Da mesma forma, o índice de fragilidade 34, composto por 34 medidas de saúde e função em diversos sistemas corporais, incluindo a vasculatura, supera o

desempenho do DNAmAge em termos de predição de mortalidade (44). Muitos outros estimadores de idade biológica foram desenvolvidos combinando parâmetros físicos, fisiológicos e bioquímicos; por exemplo, o método de Klemra-Doubal para estimativa da idade biológica é baseado em 10 biomarcadores (45,46). No entanto, à medida que os preditores compostos de idade biológica ficam mais complexos, eles geralmente se tornam menos práticos e mais caros, dificultando, assim, sua aplicação em toda a população.

FATORES QUE INFLUENCIAM O ENVELHECIMENTO BIOLÓGICO DO SISTEMA VASCULAR

Para identificar os fatores que controlam o envelhecimento biológico, vários estudos compararam indivíduos com início precoce e indivíduos com início tardio dos sintomas de envelhecimento. Os achados em homens castrados e mulheres no período da pós-menopausa

FIGURA 3 Fatores que influenciam a idade vascular biológica

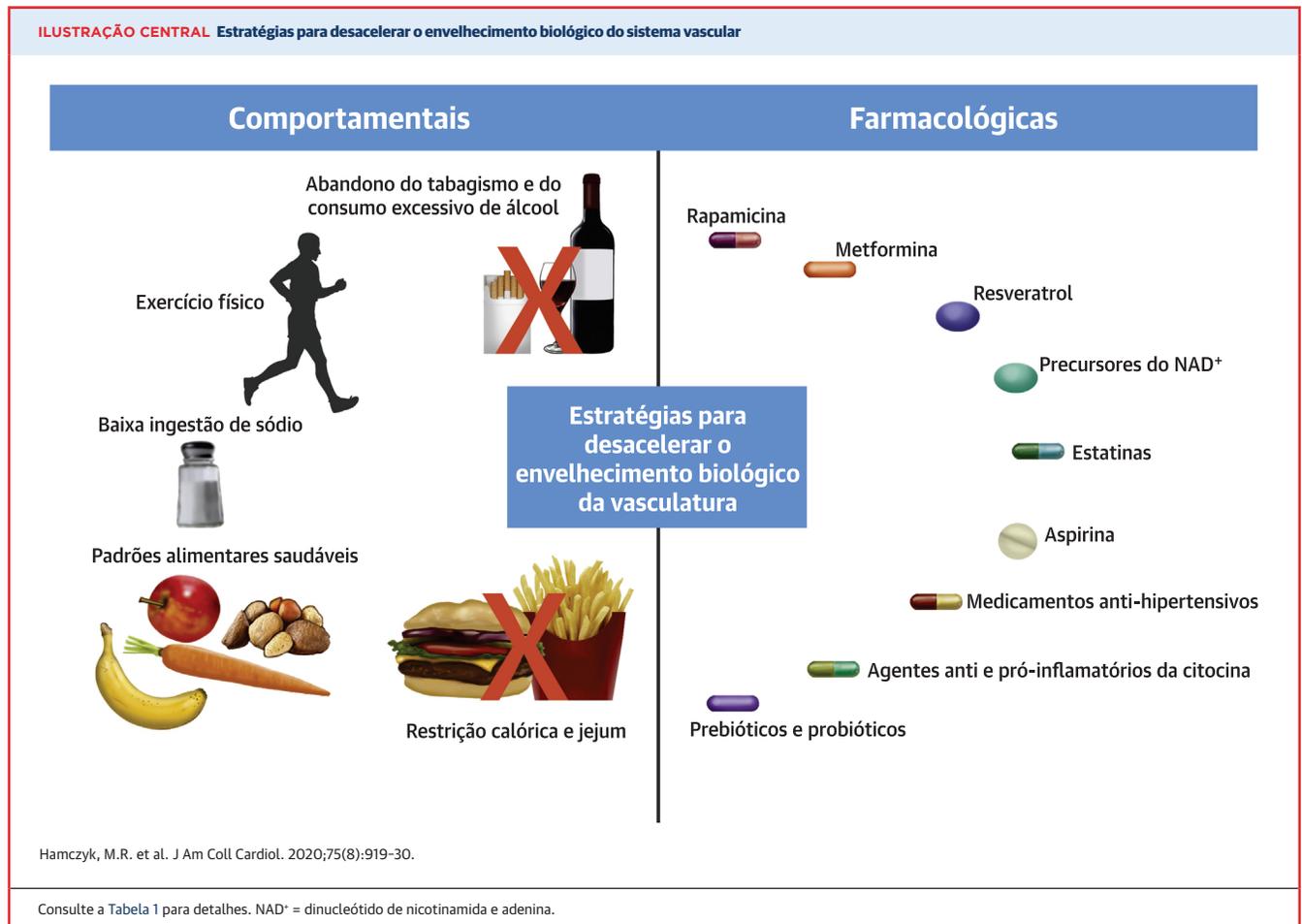


forneceram informações sobre o papel dos hormônios sexuais no processo de envelhecimento. Da mesma forma, estudos com gêmeos idênticos permitiram que a contribuição de características genéticas não modificáveis para a longevidade e doença fosse estudada separadamente da influência de fatores ambientais e de estilo de vida. Indicações sobre fatores promotores de longevidade também foram obtidas em pesquisas sobre “zonas azuis”, regiões geográficas com uma proporção acima da média de centenários. Pistas nutricionais para o envelhecimento saudável se originaram a partir de uma comparação entre dietas saudáveis e não saudáveis. Informações adicionais sobre o envelhecimento vieram de pesquisas sobre condições e doenças caracterizadas por início prematuro do envelhecimento. Esta seção discute os principais fatores não modificáveis e modificáveis que influenciam a saúde vascular e a longevidade, bem como exemplos de doenças e condições caracterizadas por comprometimento vascular precoce (Figura 3).

SEXO E FATORES HEREDITÁRIOS. As mulheres têm expectativa de vida mais alta que os homens, e a grande maioria dos centenários são mulheres (47). Além disso, o risco de DAC é maior em homens, especialmente naqueles com menos de 50 anos. Consequentemente, as mulheres

apresentam telômeros mais longos (4), DNAmAges menores (4,10,12) e ECCs mais baixos (38) do que os homens da mesma faixa etária. Esse efeito dependente do sexo pode ser parcialmente atribuído ao papel vasculoprotetor do estrogênio (47). Também há um possível impacto adverso da testosterona no envelhecimento, já que foi relatado que os eunucos vivem mais do que os homens não castrados do mesmo nível socioeconômico (48). No entanto, o impacto da testosterona na saúde cardiovascular permanece controverso (49).

O ciclo de saúde e a longevidade também são crucialmente influenciados por fatores hereditários, principalmente genéticos e epigenéticos. Por exemplo, um histórico familiar de DCV aumenta o risco futuro de DCV de 40% para 75%, dependendo do grau de parentesco (50). Além disso, muitas variáveis genéticas estão associadas a um ciclo de vida excepcionalmente longo (51), e a prole de centenários apresentam sinais de baixa idade epigenética nas células sanguíneas (52). Também há diferenças étnicas em várias medidas de idade biológica e de morbidade e mortalidade por DCV (38,53). Mesmo assim, uma metanálise de estudos com gêmeos revelou que a genética é responsável por apenas 20% a 30% da variação do ciclo de vida (54), o

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Estratégias para desacelerar o envelhecimento biológico do sistema vascular

que indica que o envelhecimento e a longevidade são significativamente modulados por outros fatores, como o ambiente e o estilo de vida.

AMBIENTE E ESTILO DE VIDA. A influência do ambiente no envelhecimento vascular começa antes do nascimento através da programação *in utero* (do desenvolvimento) (55). O estilo de vida dos pais durante a gravidez pode provocar efeitos adversos na saúde da prole a longo prazo (56). Estudos de autópsia detectaram lesões ateroscleróticas em artérias de fetos e recém-nascidos de mães fumantes ou hipercolesterolêmicas (57,58), possivelmente refletindo alterações epigenéticas (59). Durante a vida pós-natal, o ritmo do envelhecimento biológico pode ser afetado por uma ampla gama de fatores ambientais e de estilo de vida. A inatividade física é um dos principais fatores de risco de mortalidade, e até mesmo pequenas quantidades de exercício reduzem a mortalidade por todas as causas e por DCV (60,61). Outro importante modulador da função vascular e do risco de DCV é a dieta. O envelhecimento saudável está associado à nutrição vegetal não processada com consumo moderado de carnes e peixes

magros, característica das dietas do Mediterrâneo e das Abordagens Dietéticas para o Controle da Hipertensão (62,63). Os principais componentes das dietas ocidentais que promovem aterosclerose e hipertensão são açúcares refinados, carnes processadas, óleos vegetais hidrogenados e altas quantidades de sal (62,63). Além dos tipos de alimentos consumidos, a quantidade de alimentos ingeridos desempenha um papel crucial no envelhecimento, e o excesso de consumo aumenta o risco de obesidade, DCV e morte. Vale notar que a excepcional longevidade dos japoneses habitantes da ilha de Okinawa, uma zona azul, é parcialmente atribuída à redução moderada e constante da ingestão de calorias (64). O tabagismo e o abuso de álcool e drogas estão definitivamente ligados ao envelhecimento vascular acelerado e à menor expectativa de vida (62,65,66). No entanto, o consumo moderado de álcool se correlaciona com menor incidência de DAC e apresenta alguns benefícios cardiometabólicos (62). Outros fatores que influenciam o envelhecimento e a longevidade são a qualidade do ar, a duração e qualidade do sono, fatores psicológicos e o nível socioeconômico (67-71).

DOENÇAS E CONDIÇÕES. Diversas condições e doenças hereditárias e adquiridas podem acelerar o envelhecimento vascular e levar à morte precoce. As condições adquiridas são frequentemente causadas por um estilo de vida pouco saudável e são altamente interconectadas. Por exemplo, a obesidade está associada à expectativa de vida reduzida, em parte devido à mortalidade cardiovascular aumentada (72). A obesidade e a distribuição de gordura influenciam várias medidas de idade vascular, incluindo a rigidez arterial, a EMI carotídea e os marcadores de inflamação. A obesidade também é um fator de risco para a diabetes melito tipo 2 (DM2), um distúrbio metabólico caracterizado por hiperglicemia, resistência à insulina e aumento da mortalidade por DCV. Ainda, a DM2 é uma causa comum de doença renal crônica, a qual é caracterizada por calcificação vascular extensa e mortalidade relacionada a DCV aumentada (73).

A aterosclerose é acelerada por doenças autoimunes, como lúpus sistêmico eritematoso e artrite reumatoide, de acordo com o papel central da inflamação no envelhecimento e na doença vascular associada (74). Além disso, o envelhecimento vascular prematuro é uma apresentação comum em indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana, em parte devido aos efeitos colaterais dos medicamentos antirretrovirais (75).

O início precoce do envelhecimento vascular é característico de várias doenças genéticas. As displipidemias familiares, como a hipercolesterolemia familiar, são um grupo de doenças genéticas que alteram o metabolismo lipídico e requerem tratamento farmacológico para prevenir a aterosclerose precoce (76). A calcificação arterial generalizada da infância e o pseudoxantoma elástico são síndromes herdadas associadas ao metabolismo defeituoso do pirofosfato extracelular e à calcificação arterial (77). A calcificação arterial generalizada da infância começa no útero e causa estenose calcificada grave, insuficiência cardíaca e morte nos primeiros 6 meses de vida. O pseudoxantoma elástico tem um curso mais leve e apresenta DCV. A síndrome de Hutchinson-Gilford é causada por mutações no gene LMNA e caracteriza a maioria das alterações vasculares encontradas em idosos, como aterosclerose, rigidez arterial e calcificação. Esses defeitos levam à morte na segunda década de vida, geralmente por infarto do miocárdio ou AVC (1). Pacientes com síndrome de Werner com mutações no gene WRN desenvolvem doenças relacionadas à idade, incluindo DM2, aterosclerose, infarto do miocárdio e câncer, e morrem, em média, aos 54 anos (78).

ESTRATÉGIAS PARA DESACELERAR O ENVELHECIMENTO VASCULAR

Estudos sobre fatores e doenças que aceleram e desaceleram o envelhecimento biológico identificaram

diversos mecanismos que controlam esse processo. Esta seção resume as principais intervenções comportamentais e farmacológicas direcionadas a esses processos com o potencial de promover a saúde vascular e a longevidade (Ilustração Central, Tabela 1).

ESTRATÉGIAS COMPORTAMENTAIS. Além das medidas óbvias de evitar ou abandonar o tabagismo e evitar o consumo excessivo de álcool, várias outras intervenções podem reduzir o envelhecimento biológico tanto global quanto vascular. Uma das medidas mais proeminentes é a atividade física, principalmente o exercício aeróbico, o qual está associado à redução na incidência de doenças relacionadas à idade, redução nas medidas vasculares e moleculares de idade biológica e dos fatores de risco para DCV e ao prolongamento do ciclo de vida em seres humanos (60,61,79,80-82).

Restrição de calorias e jejum são as melhores estratégias documentadas para prolongar o ciclo de vida de várias espécies-modelo (81). Mesmo sem o aumento da atividade física, a redução da ingestão de energia em pessoas obesas melhora a função endotelial e reduz a rigidez e a pressão arteriais, em parte devido à perda de peso e massa gorda (82,83). Da mesma forma, o acompanhamento de 2 anos do ensaio clínico CALERIE (*Comprehensive Assessment of Long-term Effects of Reducing Intake of Energy/Avaliação Abrangente dos Efeitos de Longo Prazo da Redução da Ingestão de Energia*) mostrou reduções de risco de DCV (84), inflamação (64) e idade biológica em pacientes não obesos (85). No entanto, a restrição calórica sustentada pode levar à perda de massa muscular magra e densidade óssea (82), e seus efeitos de longo prazo na sobrevivência de pessoas não obesas permanecem desconhecidos.

Alterações na composição da dieta também podem ter um forte efeito modulador no envelhecimento e nas doenças vasculares. Por exemplo, as dietas do Mediterrâneo e as Abordagens Dietéticas para o Controle da Hipertensão reduzem o ganho de peso a longo prazo e estão associadas a um menor risco de eventos clínicos adversos (62). Da mesma forma, a alta ingestão de vegetais e frutas está associada à melhora da função endotelial e à diminuição da rigidez e da pressão arteriais (63,82). É possível melhorar a função arterial e reduzir o risco de DCV pelo consumo de cacau, chá, café, produtos lácteos fermentados, peixes, nozes, sementes, grãos integrais, legumes e azeite de oliva (63). Além disso, a restrição alimentar de sódio reduz a pressão e a rigidez arteriais (82).

ESTRATÉGIAS FARMACOLÓGICAS. Apesar dos inquestionáveis efeitos benéficos das estratégias comportamentais no ciclo de vida e de saúde, a adesão a esses hábitos a longo prazo costuma ser baixa. Assim, o direcionamento farmacológico de vias modificadas por

TABELA 1 Estratégias comportamentais e farmacológicas para desacelerar o envelhecimento biológico do sistema vascular

Estratégia	Intervenção ou tratamento	Efeitos benéficos	Efeitos colaterais	Ref. nº
Comportamental				
	Atividade física	Redução do risco de DCV e da mortalidade Perda de gordura abdominal e redução da relação cintura-quadril Melhores medidas de saúde vascular (função endotelial, rigidez arterial e pressão arterial) Desfechos favoráveis no perfil lipídico Redução dos marcadores de inflamação Aumento da sensibilidade à insulina	Prática excessiva de exercício em idosos pode aumentar o risco de mortalidade Prática excessiva de exercício de resistência pode ter efeitos adversos na estrutura e na função cardíacas	(60,81,82,103-105)
	Restrição calórica	Redução do risco de DCV Perda de peso e massa gorda Melhores medidas de saúde vascular (função endotelial, rigidez arterial, pressão arterial e EMI carotídea) Redução do colesterol e TG Redução dos marcadores de inflamação Aumento da sensibilidade à insulina	Pode produzir perda de densidade óssea e massa muscular magra Risco de desnutrição (em pessoas magras)	(64,82,83,86)
	Jejum e dietas de jejum intermitente	Redução de peso, circunferência da cintura e gordura abdominal Redução da pressão arterial Redução de glicose, colesterol total, LDL e TG Redução dos marcadores de inflamação Aumento da sensibilidade à insulina	Fadiga, fraqueza e dor de cabeça Pode ser prejudicial para crianças, pessoas abaixo do peso, idosos e pacientes com DM1 e hipertensão extrema	(81,106-109)
	Alimentos e padrões alimentares saudáveis	Redução do risco de DCV e da mortalidade Redução do ganho de peso a longo prazo Melhores medidas de saúde vascular (função endotelial, rigidez arterial, pressão arterial e EMI carotídea) Desfechos favoráveis no perfil lipídico Redução dos marcadores de inflamação Efeitos positivos na composição e na diversidade da microbiota intestinal		(62,82,110,111)
	Baixa ingestão de sódio	Melhores medidas de saúde vascular (função endotelial, rigidez arterial, pressão arterial) Baixo risco de eventos cardiovasculares (?)*	Possível impacto negativo no perfil lipídico Aumento da renina, aldosterona, noradrenalina e adrenalina Queixas ortostáticas (em pacientes com doença renal crônica)	(62,63,82,112,113)
Farmacológica				
	Rapamicina e análogos	Redução da reestenose intrastent e do risco associado de eventos cardíacos adversos graves Atraso na progressão da vasculopatia do aloenxerto cardíaco Redução de rigidez arterial, pressão arterial e EMI carotídea (na comparação com outros imunossupressores em pacientes transplantados renais)	Defeitos metabólicos (hiperglicemia, hiperlipidemia, resistência à insulina e aumento da incidência de DM2) Mucosite e erupção cutânea Infecções graves Anemia, trombocitopenia Proteinúria Cicatrização comprometida	(81,88-90,92,114-116)
	Metformina	Redução do risco de DCV e da mortalidade Perda de peso e massa gorda Melhores medidas de saúde vascular (função endotelial, rigidez arterial, pressão arterial, ECC e EMI carotídea) Redução de colesterol total, LDL e TG e aumento do HDL Redução da inflamação Aumento da sensibilidade à insulina	Efeitos colaterais menores no trato gastrointestinal Hipoglicemia (quando usada com medicamentos antidiabéticos ou insulina) Acidose láctica (quando há insuficiência renal; raro) Anemia (raro)	(82,87,115,117,118)
	Resveratrol	Perda de peso e redução da circunferência da cintura e da massa gorda Melhor fluxo sanguíneo cerebral Redução da pressão arterial (?) Redução de glicose plasmática, TG e colesterol total (?) Redução dos marcadores de inflamação (?)	Sintomas gastrointestinais leves a moderados (em doses altas) Pode neutralizar os efeitos cardioprotetores do exercício	(98,119,120)
	Precursores de NAD*	Redução da pressão e da rigidez arteriais Redução de TG e LDL e aumento do HDL	Fluxo doloroso (em doses altas)	(82,121)
	Tratamentos com citocina anti e pró-inflamatória	Redução do risco de recorrência de eventos de DCV Redução da rigidez arterial e da EMI carotídea	Aumento da incidência de infecções fatais	(82,102)
Dependente do grau da restrição de sódio. (?) = resultados inconsistentes entre os estudos; DCV = doença cardiovascular; DM1 = diabetes melito tipo 1; DM2 = diabetes melito tipo 2; ECC = escore de cálcio coronariano; EMI = espessura média-intima; HDL = lipoproteína de alta densidade; LDL = lipoproteína de baixa densidade; NAD = dinucleótido de nicotinamida e adenina; TG = triglicerídeo.				

abordagens comportamentais proporciona uma alternativa mais prática. As principais cascatas de sinalização reguladas pela restrição calórica são as vias detectoras de energia e de nutrientes, incluindo as vias do alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR), da proteína quinase ativada por monofosfato de adenosina (AMPK) e da sirtuína (5). O envelhecimento desregula essas vias, e suas modulações farmacológicas prologam o ciclo de vida de várias espécies, incluindo os mamíferos (86,87).

A rapamicina, um inibidor da mTOR que também ativa a AMPK, é normalmente usada como um imunossu-

pressor em receptores de transplante de órgãos e como agente antiproliferativo no tratamento de alguns tipos de câncer. Comparada com outros imunossupressores, a rapamicina reduz a rigidez e a pressão arteriais e a EMI carotídea em transplantados renais, o que é sugestivo de suas propriedades vasculoprotetoras (88-90). Além disso, a rapamicina e seus análogos (*rapalogs*) apresentam propriedades antiateroscleróticas em modelos pré-clínicos e são usados clinicamente para prevenir a reestenose intrastent e a vasculopatia do aloenxerto cardíaco (91,92). No entanto, o uso da rapamicina para

promover o envelhecimento vascular saudável é limitado por efeitos colaterais adversos, incluindo hiperglicemia, hiperlipidemia e resistência à insulina (93). Pesquisas em andamento estão testando vários *rapalogs* na busca de uma alternativa mais segura, e alguns efeitos benéficos foram relatados, incluindo melhora da função imunológica e redução de infecções em idosos (94).

A metformina é o medicamento mais prescrito para a DM2 e apresenta efeitos colaterais muito leves (87). Além de aumentar a sensibilidade à insulina, a metformina tem como alvo uma série de mecanismos relacionados à idade, incluindo a ativação da AMPK e a inibição do mTOR. O tratamento com metformina reduz as medidas de idade vascular, incluindo a rigidez arterial, a disfunção endotelial e o ECC (95,96), além de diminuir o risco de DCV e a mortalidade (87).

O resveratrol é um polifenol naturalmente presente no vinho tinto, nas uvas e em outras frutas que ativa a sirtuína 1 e a AMPK e inibe a via do mTOR (97). O resveratrol apresentou efeitos vasculoprotetores em modelos pré-clínicos, e os ensaios clínicos demonstraram redução moderada da pressão arterial sistólica em pacientes hipertensos e da glicemia em pacientes com DM2; no entanto, alguns efeitos colaterais indesejáveis foram relatados, como a possível diminuição dos benefícios de exercício físico em idosos (98). Os precursores do dinucleótido de nicotinamida e adenina, como o ribosídeo de nicotinamida e o mononucleotídeo de nicotinamida, são outro grupo de ativadores da sirtuína que melhoraram o envelhecimento vascular em camundongos (99). Estudos preliminares em seres humanos sugeriram seu uso potencial para reduzir a rigidez e a pressão arteriais (100), e um ensaio clínico foi iniciado em 2019 (101).

Estratégias direcionadas à inflamação estão surgindo como potenciais terapias para combater o envelhecimento vascular (82). O bloqueio do fator de necrose tumoral α reduz a rigidez arterial e a EMI carotídea em pacientes com artrite reumatoide, e a inibição da interleucina-1 β diminui o risco de recorrência de eventos de DCV em indivíduos com infarto do miocárdio prévio e proteína C-reativa elevada (82,102). No entanto, o uso de terapias pró e anti-inflamatórias em pacientes saudáveis é limitado pelo risco aumentado de infecções fatais.

Como a disbiose intestinal contribui para o *inflammaging*, a administração de prebióticos e probióticos pode fornecer benefícios adicionais à saúde (15). Além disso, uma série de medicamentos amplamente prescritos para doenças vasculares crônicas relacionadas à idade, como aspirina, estatinas e anti-hipertensivos, também pode

ser considerada medicamento antienvelhecimento. No entanto, esses compostos atualmente não são prescritos para indivíduos saudáveis.

CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

O dano vascular relacionado à idade não depende apenas de características hereditárias, mas também pode ser influenciado pelo estilo de vida, pelo ambiente e por doenças associadas. Portanto, as avaliações de risco de doença vascular usadas para fazer recomendações de prevenção precoce devem basear-se não na idade cronológica, mas na idade biológica. Embora vários biomarcadores de idade biológica tenham sido descritos, a correlação entre eles é menor do que a esperada (46), sugerindo que algumas estimativas da idade biológica podem refletir diferentes aspectos do processo de envelhecimento. Portanto, mais pesquisas são necessárias para validar e refinar os biomarcadores de envelhecimento existentes e identificar indicadores de envelhecimento mais acurados e robustos. Com base na identificação de fatores e doenças que alteram o ritmo do envelhecimento, várias estratégias antienvelhecimento foram propostas para promover o envelhecimento saudável e adiar o aparecimento de doenças vasculares relacionadas à idade. Atualmente, as abordagens antienvelhecimento comportamentais são as mais promissoras; no entanto, elas apresentam sérios desafios devido à adesão limitada dos indivíduos a exercícios regulares, recomendações alimentares de longo prazo e outras mudanças no estilo de vida. Por outro lado, o uso de abordagens farmacológicas para atrasar o envelhecimento em indivíduos saudáveis ainda é controverso devido aos seus potenciais efeitos colaterais a longo prazo, que podem exceder os benefícios. No entanto, está claro que as intervenções antienvelhecimento devem se concentrar em estender o ciclo de saúde em vez de apenas prolongar o ciclo de vida. Estratégias que promovem o envelhecimento saudável beneficiam não apenas os indivíduos, mas também reduzem o impacto clínico, econômico e sociológico associado ao envelhecimento progressivo da população mundial.

AGRADECIMENTO. Os autores agradecem a Simon Bartlett pela edição do texto em inglês.

CORRESPONDÊNCIA. Dr. Vicente Andrés, Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Melchor Fernández Almagro 3, 28029 Madrid, Spain. E-mail: vandres@cnic.es. Twitter: @HamczykMagda, @CNIC_CARDIO.

REFERÊNCIAS

1. Hamczyk MR, del Campo L, Andrés V. Aging in the cardiovascular system: lessons from Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Annu Rev Physiol* 2018;80:27-48.
2. Savji N, Rockman CB, Skolnick AH, et al. Association between advanced age and vascular disease in different arterial territories: a population database of over 3.6 million subjects. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1736-43.
3. Laurent S, Boutouyrie P, Cunha PG, Lacolley P, Nilsson PM. Concept of extremes in vascular aging. *Hypertension* 2019;74:218-28.
4. Jylhävä J, Pedersen NL, Hägg S. Biological age predictors. *EBioMedicine* 2017;21:29-36.
5. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell* 2013;153:1194-217.
6. Blackburn EH, Epel ES, Lin J. Human telomere biology: a contributory and interactive factor in aging, disease risks, and protection. *Science* 2015;350:1193-8.
7. De Meyer T, Nawrot T, Bekaert S, De Buyzere ML, Rietzschel ER, Andrés V. Telomere length as cardiovascular aging biomarker: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:805-13.
8. Bell JT, Tsai PC, Yang TP, et al. Epigenomewide scans identify differentially methylated regions for age and age-related phenotypes in a healthy ageing population. *PLoS Genet* 2012;8:e1002629.
9. Heyn H, Li N, Ferreira HJ, et al. Distinct DNA methylomes of newborns and centenarians. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:10522-7.
10. Hannum G, Guinney J, Zhao L, et al. Genomewide methylation profiles reveal quantitative views of human aging rates. *Mol Cell* 2013;49:359-67.
11. Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biol* 2013;14:R115.
12. Marioni RE, Shah S, McRae AF, et al. DNA methylation age of blood predicts all-cause mortality in later life. *Genome Biol* 2015;16:25.
13. Fransquet PD, Wrigglesworth J, Woods RL, Ernst ME, Ryan J. The epigenetic clock as a predictor of disease and mortality risk: a systematic review and meta-analysis. *Clin Epigenetics* 2019;11:62.
14. Fuster JJ, Walsh K. Somatic mutations and clonal hematopoiesis: unexpected potential new drivers of age-related cardiovascular disease. *Circ Res* 2018;122:523-32.
15. Ferrucci L, Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardiol* 2018;15:505-22.
16. Vaiserman AM, Koliada AK, Marotta F. Gut microbiota: a player in aging and a target for antiaging intervention. *Ageing Res Rev* 2017;35:36-45.
17. Strazhesko ID, Tkacheva ON, Akasheva DU, et al. Growth hormone, insulin-like growth factor-1, insulin resistance, and leukocyte telomere length as determinants of arterial aging in subjects free of cardiovascular diseases. *Front Genet* 2017;8:198.
18. Abdullah SM, Defina LF, Leonard D, et al. Long-term association of low-density lipoprotein cholesterol with cardiovascular mortality in individuals at low 10-year risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *Circulation* 2018;138:2315-25.
19. Bulpitt CJ, Rajkumar C, Cameron JD. Vascular compliance as a measure of biological age. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:657-63.
20. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens* 2012;30:445-8.
21. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, et al. Recommendations for improving and standardizing vascular research on arterial stiffness: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2015;66:698-722.
22. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2010;121:505-11.
23. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001;37:1236-41.
24. Humphrey JD, Harrison DG, Figueroa CA, Lacolley P, Laurent S. Central artery stiffness in hypertension and aging: a problem with cause and consequence. *Circ Res* 2016;118:379-81.
25. Poulter NR, Prabhakaran D, Caulfield M. Hypertension. *Lancet* 2015;386:801-12.
26. Hijssen DHJ, Bruno RM, van Mil ACCM, et al. Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans. *Eur Heart J* 2019;40:2534-47.
27. Skaug EA, Aspenes ST, Oldervoll L, et al. Age and gender differences of endothelial function in 4739 healthy adults: the HUNT3 Fitness Study. *Eur J Prev Cardiol* 2013;20:531-40.
28. de Groot E, Hovingh GK, Wiegman A, et al. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation* 2004;109 Suppl 1:III33-8.
29. Bauer M, Caviezel S, Teynor A, Erbel R, Mahabadi AA, Schmidt-Trucksäss A. Carotid intima-media thickness as a biomarker of subclinical atherosclerosis. *Swiss Med Wkly* 2012;142:w13705.
30. Homma S, Hirose N, Ishida H, Ishii T, Araki G. Carotid plaque and intima-media thickness assessed by B-mode ultrasonography in subjects ranging from young adults to centenarians. *Stroke* 2001;32:830-5.
31. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007;115:459-67.
32. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 2012;220:128-33.
33. Naqvi TZ, Lee MS. Carotid intima-media thickness and plaque in cardiovascular risk assessment. *J Am Coll Cardiol Img* 2014;7:1025-38.
34. Lanzer P, Boehm M, Sorribas V, et al. Medial vascular calcification revisited: review and perspectives. *Eur Heart J* 2014;35:1515-25.
35. Kockelkoren R, Vos A, Van Hecke W, et al. Computed tomographic distinction of intimal and medial calcification in the intracranial internal carotid artery. *PLoS One* 2017;12:e0168360.
36. Wang Y, Osborne MT, Tung B, Li M, Li Y. Imaging cardiovascular calcification. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e008564.
37. Sangiorgi G, Rumberger JA, Severson A, et al. Arterial calcification and not lumen stenosis is highly correlated with atherosclerotic plaque burden in humans: a histologic study of 723 coronary artery segments using nondecalcifying methodology. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:126-33.
38. McClelland RL, Chung H, Detrano R, Post W, Kronmal RA. Distribution of coronary artery calcium by race, gender, and age: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation* 2006;113:30-7.
39. Raggi P, Gongora MC, Gopal A, Callister TQ, Budoff M, Shaw LJ. Coronary artery calcium to predict all-cause mortality in elderly men and women. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:17-23.
40. McClelland RL, Nasir K, Budoff M, Blumenthal RS, Kronmal RA. Arterial age as a function of coronary artery calcium (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [MESA]). *Am J Cardiol* 2009;103:59-63.
41. Handy CE, Desai CS, Dardari ZA, et al. The association of coronary artery calcium with noncardiovascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol Img* 2016;9:568-76.
42. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis-Arterial Age Calculator. Available at: <https://www.mesa-nhlbi.org/Calcium/ArterialAge.aspx>. Accessed October 28, 2019.
43. Nilsson Wadström B, Fatehali AH, Engström G, Nilsson PM. A Vascular Aging Index as independent predictor of cardiovascular events and total mortality in an elderly urban population. *Angiology* 2019;70:929-37.
44. Kim S, Myers L, Wyckoff J, Cherry KE, Jazwinski SM. The frailty index outperforms DNA methylation age and its derivatives as an indicator of biological age. *GeroScience* 2017;39:83-92.
45. Jia L, Zhang W, Chen X. Common methods of biological age estimation. *Clin Interv Aging* 2017;12:759-72.
46. Belsky DW, Moffitt TE, Cohen AA, et al. Eleven telomere, epigenetic clock, and biomarker composite quantifications of biological aging: do they measure the same thing? *Am J Epidemiol* 2018;187:1220-30.
47. Marais GAB, Gaillard JM, Vieira C, et al. Sex gap in aging and longevity: can sex chromosomes play a role? *Biol Sex Differ* 2018;9:33.
48. Min KJ, Lee CK, Park HN. The lifespan of Korean eunuchs. *Curr Biol* 2012;22:R792-3.
49. Gagliano-Jucá T, Basaria S. Testosterone replacement therapy and cardiovascular risk. *Nat Rev Cardiol* 2019;16:555-74.
50. Kolber MR, Scrimshaw C. Family history

- of cardiovascular disease. *Can Fam Physician* 2014;60:1016.
51. Sebastiani P, Bae H, Sun FX, et al. Meta-analysis of genetic variants associated with human exceptional longevity. *Aging (Albany NY)* 2013;5:653-61.
52. Horvath S, Pirazzini C, Bacalini MG, et al. Decreased epigenetic age of PBMCs from Italian semi-supercentenarians and their offspring. *Aging (Albany NY)* 2015;7:1159-70.
53. Goel A, Maroules CD, Mitchell GF, et al. Ethnic difference in proximal aortic stiffness: an observation from the Dallas Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:54-61.
54. Hjelmborg JB, Iachine I, Skytthe A, et al. Genetic influence on human lifespan and longevity. *Hum Genet* 2006;119:312-21.
55. Palinski W. Effect of maternal cardiovascular conditions and risk factors on offspring cardiovascular disease. *Circulation* 2014;129:2066-77.
56. Fleming TP, Watkins AJ, Velazquez MA, et al. Origins of lifetime health around the time of conception: causes and consequences. *Lancet* 2018;391:1842-52.
57. Napoli C, D'Armiento FP, Mancini FP, et al. Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia. Intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 1997;100:2680-90.
58. Milei J, Ottaviani G, Lavezzi AM, Grana DR, Stella I, Maturri L. Perinatal and infant early atherosclerotic coronary lesions. *Can J Cardiol* 2008;24:137-41.
59. de Nigris F, Cacciatore F, Mancini FP, et al. Epigenetic hallmarks of fetal early atherosclerotic lesions in humans. *JAMA Cardiol* 2018;3:1184-91.
60. Lee D, Brellenthin AG, Thompson PD, Sui X, Lee I-M, Lavie CJ. Running as a key lifestyle medicine for longevity. *Prog Cardiovasc Dis* 2017;60:45-55.
61. Lee DC, Pate RR, Lavie CJ, Sui X, Church TS, Blair SN. Leisure-time running reduces all-cause and cardiovascular mortality risk. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:472-81.
62. Mozaffarian D. Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity: a comprehensive review. *Circulation* 2016;133:187-225.
63. LaRocca TJ, Martens CR, Seals DR. Nutrition and other lifestyle influences on arterial aging. *Ageing Res Rev* 2017;39:106-19.
64. Madeo F, Carmona-Gutierrez D, Hofer SJ, Kroemer G. Caloric restriction mimetics against age-associated disease: targets, mechanisms, and therapeutic potential. *Cell Metab* 2019;29:592-610.
65. Banks E, Joshy G, Korda RJ, et al. Tobacco smoking and risk of 36 cardiovascular disease subtypes: fatal and non-fatal outcomes in a large prospective Australian study. *BMC Med* 2019;17:128.
66. Havakuk O, Rezkalla SH, Kloner RA. The cardiovascular effects of cocaine. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:101-13.
67. Provost EB, Madhloum N. Int Panis L, De Boever P, Nawrot TS. Carotid intima-media thickness, a marker of subclinical atherosclerosis, and particulate air pollution exposure: the metanalytical evidence. *PLoS One* 2015;10:e0127014.
68. Zhao B, Vo HQ, Johnston FH, Negishi K. Air pollution and telomere length: a systematic review of 12,058 subjects. *Cardiovasc Diagn Ther* 2018;8:480-92.
69. Domínguez F, Fuster V, Fernández-Alvira JM, et al. Association of sleep duration and quality with subclinical atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:134-44.
70. Oliveira BS, Zunzunegui MV, Quinlan J, Fahmi H, Tu MT, Guerra RO. Systematic review of the association between chronic social stress and telomere length: a life course perspective. *Ageing Res Rev* 2016;26:37-52.
71. Karimi M, Castagné R, Delpierre C, et al. Early-life inequalities and biological ageing: a multisystem Biological Health Score approach in Understanding Society. *J Epidemiol Community Health* 2019;73:693-702.
72. Jordan J, Nilsson PM, Kotsis V, et al. Joint scientific statement of the European Association for the Study of Obesity and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2015;33:425-34.
73. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic kidney disease. *Lancet* 2017;389:1238-52.
74. Frostegård J. Atherosclerosis in patients with autoimmune disorders. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1776-85.
75. Fourie CMT, Schutte AE. Early vascular aging in the HIV infected: is arterial stiffness assessment the ideal tool? *Virulence* 2017;8:1075-7.
76. Castro Cabezas M, Burggraaf B, Klop B. Dyslipidemias in clinical practice. *Clin Chim Acta* 2018;487:117-25.
77. Nitschke Y, Rutsch F. Inherited arterial calcification syndromes: etiologies and treatment concepts. *Curr Osteoporos Rep* 2017;15:255-70.
78. Oshima J, Sidorova JM, Monnat RJ Jr. Werner syndrome: clinical features, pathogenesis and potential therapeutic interventions. *Ageing Res Rev* 2017;33:105-14.
79. Delaney JA, Jensky NE, Criqui MH, Whitt-Glover MC, Lima JA, Allison MA. The association between physical activity and both incident coronary artery calcification and ankle brachial index progression: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2013;230:278-83.
80. Tucker LA. Physical activity and telomere length in U.S. men and women: an NHANES investigation. *Prev Med* 2017;100:145-51.
81. de Cabo R, Carmona-Gutierrez D, Bernier M, Hall MN, Madeo F. The search for antiaging interventions: from elixirs to fasting regimens. *Cell* 2014;157:1515-26.
82. Nowak KL, Rossman MJ, Chonchol M, Seals DR. Strategies for achieving healthy vascular aging. *Hypertension* 2018;71:389-402.
83. Martens CR, Seals DR. Practical alternatives to chronic caloric restriction for optimizing vascular function with ageing. *J Physiol* 2016;594:7177-95.
84. Kraus WE, Bhapkar M, Huffman KM, et al. 2 years of calorie restriction and cardiometabolic risk (CALERIE): exploratory outcomes of a multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:673-83.
85. Belsky DW, Huffman KM, Pieper CF, Shalev I, Kraus WE. Change in the rate of biological aging in response to caloric restriction: CALERIE biobank analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2018;73:4-10.
86. Fontana L, Partridge L, Longo VD. Extending healthy life span—from yeast to humans. *Science* 2010;328:321-6.
87. Barzilai N, Crandall JP, Kritchevsky SB, Espeland MA. Metformin as a tool to target aging. *Cell Metab* 2016;23:1060-5.
88. Johnson RW, Kreis H, Oberbauer R, Brattström C, Claesson K, Eris J. Sirolimus allows early cyclosporine withdrawal in renal transplantation resulting in improved renal function and lower blood pressure. *Transplantation* 2001;72:777-86.
89. Joannidis R, Monteil C, de Ligny BH, et al. Immunosuppressant regimen based on sirolimus decreases aortic stiffness in renal transplant recipients in comparison to cyclosporine. *Am J Transplant* 2011;11:2414-22.
90. Silva AL, Fusco DR, Nga HS, et al. Effect of sirolimus on carotid atherosclerosis in kidney transplant recipients: data derived from a prospective randomized controlled trial. *Clin Kidney J* 2018;11:846-52.
91. Kurdi A, De Meyer GRY, Martinet W. Potential therapeutic effects of mTOR inhibition in atherosclerosis. *Br J Clin Pharmacol* 2016;82:1267-79.
92. Chih S, Chong AY, Mielniczuk LM, Bhatt DL, Beanlands RSB. Allograft vasculopathy: the Achilles' heel of heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:80-91.
93. Salmon AB. About-face on the metabolic side effects of rapamycin. *Oncotarget* 2015;6:2585-6.
94. Mannick JB, Morris M, Hockey HP, et al. TORC1 inhibition enhances immune function and reduces infections in the elderly. *Sci Transl Med* 2018;10:eaaq1564.
95. Agarwal N, Rice SP, Bolusani H, et al. Metformin reduces arterial stiffness and improves endothelial function in young women with polycystic ovary syndrome: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:722-30.
96. Bannister CA, Holden SE, Jenkins-Jones S, et al. Can people with type 2 diabetes live longer than those without? A comparison of mortality in people initiated with metformin or sulphonylurea monotherapy and matched, non-diabetic controls. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:1165-73.
97. Springer M, Moco S. Resveratrol and its human metabolites—effects on metabolic health and obesity. *Nutrients* 2019;11:143.
98. Breuss JM, Atanasov AG, Uhrin P. Resveratrol and its effects on the vascular system. *Int J Mol Sci* 2019;20:1523.
99. de Picciotto NE, Gano LB, Johnson LC, et al. Nicotinamide mononucleotide supplementation reverses vascular dysfunction and oxidative stress with aging in mice. *Ageing Cell* 2016;15:522-30.
100. Martens CR, Denman BA, Mazzo MR, et al. Chronic nicotinamide riboside supplementation is well-tolerated and elevates NAD⁺ in healthy middle-aged and older adults. *Nat Commun* 2018;9:1286.
101. Nicotinamide Riboside for Treating Elevated Systolic Blood Pressure and Arterial Stiffness in Middle-aged and Older Adults. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03821623>. Accessed October 28, 2019.

- 102.** Angel K, Provan SA, Fagerhol MK, Mowinckel P, Kvien TK, Atar D. Effect of 1-year anti-TNF- α therapy on aortic stiffness, carotid atherosclerosis, and calprotectin in inflammatory arthropathies: a controlled study. *Am J Hypertens* 2012;25:644-50.
- 103.** Shetty AK, Kodali M, Upadhyaya R, Madhu LN. Emerging anti-aging strategies - scientific basis and efficacy. *Aging Dis* 2018;9:1165.
- 104.** Rossman MJ, LaRocca TJ, Martens CR, Seals DR. Healthy lifestyle-based approaches for successful vascular aging. *J Appl Physiol* (1985) 2018;125:1888-900.
- 105.** Zheng G, Qiu P, Xia R, et al. Effect of aerobic exercise on inflammatory markers in healthy middle-aged and older adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Aging Neurosci* 2019;11:98.
- 106.** Brandhorst S, Choi IY, Wei M, et al. A periodic diet that mimics fasting promotes multi-system regeneration, enhanced cognitive performance, and healthspan. *Cell Metab* 2015;22:86-99.
- 107.** Wei M, Brandhorst S, Shelehchi M, et al. Fasting-mimicking diet and markers/risk factors for aging, diabetes, cancer, and cardiovascular disease. *Sci Transl Med* 2017;9:eaai8700.
- 108.** Longo VD, Panda S. Fasting, circadian rhythms, and time-restricted feeding in healthy lifespan. *Cell Metab* 2016;23:1048-59.
- 109.** Mattson MP, Longo VD, Harvie M. Impact of intermittent fasting on health and disease processes. *Ageing Res Rev* 2017;39:46-58.
- 110.** Accardi G, Aiello A, Gambino CM, Virruso C, Caruso C, Candore G. Mediterranean nutraceutical foods: strategy to improve vascular ageing. *Mech Ageing Dev* 2016;159:63-70.
- 111.** Calder PC, Bosco N, Bourdet-Sicard R, et al. Health relevance of the modification of low grade inflammation in ageing (inflammageing) and the role of nutrition. *Ageing Res Rev* 2017;40:95-119.
- 112.** Garofalo C, Borrelli S, Provenzano M, et al. Dietary salt restriction in chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutrients* 2018;10:732.
- 113.** DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH. Salt and hypertension: what do we know? *Curr Opin Cardiol* 2018;33:377-81.
- 114.** Soefje SA, Karnad A, Brenner AJ. Common toxicities of mammalian target of rapamycin inhibitors. *Target Oncol* 2011;6:125-9.
- 115.** Piskovatska V, Strilbytska O, Koliada A, Vaiserman A, Lushchak O. Health benefits of anti-aging drugs. *Subcell Biochem* 2019;91:339-92.
- 116.** Rodriguez AE, Granada JF, Rodriguez-Alemparte M, et al. Oral rapamycin after coronary bare-metal stent implantation to prevent restenosis: the prospective, randomized Oral Rapamycin in Argentina (ORAR II) study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1522-9.
- 117.** Bjornstad P, Schäfer M, Truong U, et al. Metformin improves insulin sensitivity and vascular health in youth with type 1 diabetes mellitus: randomized controlled trial. *Circulation* 2018;138:2895-907.
- 118.** Adak T, Samadi A, Ünal AZ, Sabuncuoglu S. A reappraisal on metformin. *Regul Toxicol Pharmacol* 2018;92:324-32.
- 119.** Gliemann L, Schmidt JF, Olesen J, et al. Resveratrol blunts the positive effects of exercise training on cardiovascular health in aged men. *J Physiol* 2013;591:5047-59.
- 120.** Sahebkar A, Serban C, Ursoniu S, et al. Lack of efficacy of resveratrol on C-reactive protein and selected cardiovascular risk factors—results from a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2015;189:47-55.
- 121.** Bogan KL, Brenner C. Nicotinic acid, nicotinamide, and nicotinamide riboside: a molecular evaluation of NAD⁺ precursor vitamins in human nutrition. *Annu Rev Nutr* 2008;28:115-30.

PALAVRAS-CHAVE terapia antienvelhecimento, idade biológica, biomarcadores de idade biológica, idade cronológica, doença vascular

COMENTÁRIO EDITORIAL



Como definir a idade biológica?

Paulo Roberto Chizzola*

A idade cronológica é um conceito nato, relacionado ao tempo, ilustrado pela mitologia grega na figura de Cronos, regente dos destinos. O tempo, antes contado pelo movimento dos astros, tem hoje sua precisão alinhada à vibração dos átomos. Diferentemente da cronologia, a idade biológica é um conceito inato, cuja duração em relação ao tempo cronológico depende de fatores diversos relacionados ao ser biológico. O tempo cronológico é infinito; o biológico é limitado entre o nascer e o morrer, período esse chamado de tempo de vida.

Estimar o tempo biológico é esperar o tempo de vida, cuja imprecisão se deve a ausência de métricas absolutas e replicáveis. Mas mesmo a contagem do tempo cronológico já foi mais imprecisa, vide o calendário romano com as calendas, nonas e idos, e evoluiu. No texto “Biological Versus Chronological Aging”, Hamczyk e colaboradores relacionam a idade biológica ao declínio funcional do organismo e suas alterações estruturais, e discutem marcadores que possam contar o tempo biológico¹. Muitas desses marcadores são prenúncios de doença, sinais de esgotamento funcional das células que representam abreviamento do tempo biológico, encurtamento da vida ou expectativa de morte.

Hereditariedade, hábitos, habitat e condições socioeconômicas condicionam o tempo biológico, e algumas variáveis desse conjunto marcam a expectativa de vida. Doenças cardiovasculares e tumorais podem ser previstas a partir da análise desses fatores, chamados “fatores de risco”. Mesmo com toda imprecisão, nos tempos de hoje a análise desses riscos permite alguma interferência que possa ampliar o curso biológico.

Estruturas que protegem as terminações dos cromossomos, chamadas de telômeros, são sequências repetidas de DNA relacionadas à replicação do cromossomo. Seu encurtamento relaciona-se ao envelhecimento celular. Apesar de uma análise quantitativa e qualitativa ser disponível para estudos, sua aplicação na análise clínica ainda não é uma realidade². Assim

como os estudos que analisam biomarcadores epigenéticos, cujas adaptações fenotípicas são transmitidas aos descendentes sem alteração da estrutura do DNA, que acumulam vasto conhecimento, cuja prática ainda está distante da análise clínica³. Doenças diversas estão relacionadas a processos inflamatórios crônicos de baixo grau e cada vez mais se dá importância às alterações da microbiota intestinal que afetam a integridade do epitélio, prejudicando sua função protetora. A análise de moléculas pro-inflamatórias como a proteína C reativa e interleucina 6, apesar de factível na avaliação médica, sua alta sensibilidade e baixa especificidade ainda não permitem diagnósticos precisos das anormalidades vigentes que podem alterar a vitalidade funcional do organismo.

De todas avaliações possíveis, na prática médica, a avaliação do metabolismo lipídico, resistência à insulina, e busca por imagem da presença de doença aterosclerótica são os métodos mais eficazes na avaliação de risco de doença cardiovascular e que abre oportunidade de intervenção na “idade biológica”. A medida da espessura da camada íntima e média da artéria carótida no exame ultrassonográfico é método de identificação precoce de doença aterosclerótica que permite intervenção e possibilidade de alongamento do tempo biológico. Assim como a medida da velocidade de onda de pulso (VOP), pouco usada em nosso meio na prática clínica, é método de fácil aplicação e estreita relação com a presença de doença cardiovascular, e de grande auxílio na avaliação prognóstica de tratamentos da doença arterial hipertensiva e suas consequências⁴.

Temos a idade das nossas artérias. A doença aterosclerótica é insidiosa e está intimamente associada ao estilo de vida, fatores fisiológicos e bioquímicos. Sua consequência é a doença cardiovascular, principal causa de morte e incapacidade física. Medidas preventivas de controle da obesidade, tabagismo, diabetes mellitus e hipertensão arterial sistêmica podem alongar de forma impactante o tempo biológico. Medidas terapêuticas

* Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP.

e de reabilitação podem acrescentar tempo de vida, qualidade de vida e, por que não dizer, reduzir a idade biológica⁵.

A idade biológica do sistema vascular é sensível à abordagem clínica e deve ser buscada de forma ativa e precoce para que se tenha a oportunidade da prevenção. Identificações de possibilidade de doença do ponto de vista individual, como a identificação de alterações genéticas como a hipercolesterolemia familiar heterozigótica, assim como abordagem coletiva de populações na avaliação de fatores de risco para doenças cardiovasculares, devem fazer parte de campanhas de incentivo à saúde. Mudança de hábito de uma população como alterar o consumo do sal, reduzir o uso do tabaco, incentivo contra o sedentarismo, combate a obesidade com incentivo à preferência por ingestão de cereais integrais, frutas e legumes, redução de ingestão alcoólica e controle da hipertensão e diabetes são medidas que podem minimizar o risco de doença cardiovascular com claro impacto na longevidade da população⁶. Contudo, as mudanças de hábitos dependem de adesão e acompanhamento.

Alguns fármacos atuam nas adaptações funcionais que interferem no estresse metabólico, preservando as funções celulares, e podem alongar o tempo biológico. É o caso da rapamicina, imunossupressor antiproliferativo com ação vasoprotetora, que eluída em endopróteses Stent preveni reestenose da coronária tratada por angioplastia. Considerada com grande potencial para redução da idade biológica, e muito usada no tratamento

da Diabetes tipo 2, a metformina estimula a proteína quinase ativada por adenosina monofosfato (AMPK), aumenta a sensibilidade à insulina, inibe a mTOR, reduz a rigidez arterial e reduz a disfunção endotelial. Também com muita expectativa na preservação da juventude celular, o resveratrol, um polifenol natural que ativa a sirtuína-1, a AMPK e inibe a via do mTOR com efeitos vasculoprotetores, tem sido objeto de estudos clínicos em busca de comprovação da sua eficácia na proteção contra o envelhecimento. Outras terapias como o uso das estatinas, o combate à disbiose com a suplementação de prebióticos e probióticos também são promessas de interferência positiva na idade biológica.

Qualquer forma de preservação das funções celulares com finalidade de alongar o tempo de vida deve considerar que prolongar a saúde agrega maior qualidade de vida que manter a doença com todas as suas seqüelas e limitações. Portanto, qualquer intervenção na manutenção da saúde, com medidas preventivas eficazes, são mais promissoras no alongamento do tempo biológico.

A humanidade continua em busca da fonte da juventude. Santo Agostinho dizia que o envelhecer se inicia ao nascer, e que saber envelhecer passa pelo saber viver. E, parafraseando José Saramago, o jovem não sabe o pode e o velho não pode o que sabe, portanto, juventude e velhice se interdependem. Portanto, o bom uso da ciência e a prudente aplicação prática do saber na medicina pode agregar bons, saudáveis e felizes tempos ao curso biológico da vida.

REFERÊNCIAS

1. Hamczyk MR, Nevado RM, Baretino A, Fuster V, Andrés V. Biological Versus Chronological Aging: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Mar 3;75(8):919-930.
2. Mangaonkar AA, Patnaik MM. Short Telomere Syndromes in Clinical Practice: Bridging Bench and Bedside. *Mayo Clin Proc*. 2018;93:904-916.
3. García-Giménez JL, Seco-Cervera M, Tollefsbol TO, Romá-Mateo C, Peiró-Chova L, Lapunzina P, Pallardó FV. Epigenetic biomarkers: Current strategies and future challenges for their use in the clinical laboratory. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2017;54:529-550.
4. Pizzi OL, Brandão AA, Pozzan R, et al . Velocidade da onda de pulso, pressão arterial e adipocitocinas em adultos jovens: estudo do Rio de Janeiro. *Arq. Bras. Cardiol*. 2013; 100(1): 60-66.
5. Herdy AH, López-Jiménez F, Terzic CP, Milani M, Stein R, Carvalho T et al . South American Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention and Rehabilitation. *Arq. Bras. Cardiol*. 2014; 103(2 Suppl 1): 1-31.
6. Luz FE, Santos BRM, Sabino W. Estudo comparativo de mortalidade por doenças cardiovasculares em São Caetano do Sul (SP), Brasil, no período de 1980 a 2010. *Ciênc. saúde coletiva*. 2017; 22(1):161-168.