



JACC

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY

SETEMBRO 2021
NÚMERO 17

EDIÇÃO EM PORTUGUÊS / PORTUGUESE EDITION

ARTIGOS ORIGINAIS

- 1 Alimentos ultraprocessados e a incidência de doenças cardiovasculares no *Framingham Offspring Study*
Filippa Juul, Georgeta Vaidean, et al.
■ **COMENTÁRIO EDITORIAL** Riscos dietéticos e doença cardiovascular: precisamos mudar esse cenário
Gláucia Maria Moraes de Oliveira
- 16 Suporte nutricional individualizado para pacientes hospitalizados com insuficiência cardíaca crônica
Lara Hersberger, Anna Dietz, et al.
■ **COMENTÁRIO EDITORIAL** Não é apenas sobre sal e água - *EFFORT trial*
Ivna Girard Cunha Vieira Lima, Edimar Alcides Bocchi
- 31 Fatores predisponentes à sobrevida após reanimação por parada cardíaca súbita
Santo Ricceri, James W. Salazar, et al.
■ **COMENTÁRIO EDITORIAL** Parada cardíaca deve ser considerada sinônimo de morte súbita cardíaca?
Ricardo Alkmim Teixeira

REVISÕES DE LITERATURA

- 43 Terapias avançadas para arritmias ventriculares em pacientes com cardiomiopatia chagásica: Revisão do Estado da Arte do *JACC*
Jorge Romero, Alejandro Velasco, et al.
■ **COMENTÁRIO EDITORIAL** Avanços terapêuticos para as arritmias ventriculares na doença de Chagas: o que há de novo para a prática clínica
Henrique Turin Moreira
- 63 Abordagem clínica à toxicidade cardiovascular de agentes antineoplásicos orais: Revisão do Estado da Arte do *JACC*
Vijay U. Rao, David J. Reeves, et al.
■ **COMENTÁRIO EDITORIAL** Abordagem clínica à toxicidade cardiovascular dos agentes antineoplásicos orais
Manuela Fiuza



ELSEVIER

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

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

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

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



JACC

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY

**EDITOR-CHEFE**

Valentin Fuster, MD, PhD,
New York, NY

EDITOR EXECUTIVO

Jagat Narula, MD, PhD, New York, NY

EDITOR ADJUNTO

Jonathan L. Halperin, MD, New York, NY

DIRETORES CONVIDADOS

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

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

VICE-PRESIDENTE, EDITORIAL

Kimberly Murphy, Washington, DC

DIRETORA EDITORIAL

Justine Varieur Turco, Washington, DC

CONSELHEIROS INTERNACIONAIS

Jane Armitage, FRCP, Oxford, United Kingdom

Edimar A. Bocchi, MD, São Paulo, Brazil

Antonio Colombo, MD, Milan, Italy

Gerd Heusch, MD, PhD, Essen, Germany

Chang-Sheng Ma, MD, Beijing, China

Gilles Montalescot, MD, PhD, Paris, France

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

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

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

Edimar A. Bocchi, MD

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

CONSELHO EDITORIAL DA EDIÇÃO EM PORTUGUÊS

José Silva-Cardoso

Associate Professor of Cardiology, Porto Medical School

Andrei Carvalho Sposito

Professor in Cardiology, Universidade Estadual de Campinas
(UNICAMP)

Francisco Saraiva

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

Whady Hueb

Heart Institute, São Paulo University Medical School

Maria da Consolação Vieira Moreira

Federal University of Minas Gerais State, Medicine School

EDITORA DE MÍDIAS SOCIAIS

Monica Samuel Avila

Alimentos ultraprocessados e a incidência de doenças cardiovasculares no *Framingham Offspring Study*



Filippa Juul, MS, PhD,^a Georgeta Vaidean, MD, MPH, PhD,^{b,c} Yong Lin, PhD,^{d,e} Andrea L. Deierlein, MS, MPH, PhD,^{f,g} Niyati Parekh, MS, PhD, RD^{g,h}

RESUMO

CONTEXTO Alimentos ultraprocessados fornecem 58% da energia total na dieta dos norte-americanos, mas a sua associação com doenças cardiovasculares (DCV) permanece pouco estudada.

OBJETIVOS Os autores investigaram as associações entre alimentos ultraprocessados e incidência de DCV e mortalidade no estudo prospectivo da *Framingham Offspring Cohort*.

MÉTODOS A amostra analítica incluiu 3.003 adultos sem DCV com dados dietéticos válidos ao início do estudo. Dados dietéticos, medidos por questionário de frequência alimentar, medidas antropométricas e fatores sociodemográficos e de estilo de vida foram coletados quatro vezes ao ano de 1991 a 2008. Os dados sobre incidência e mortalidade por DCV estavam disponíveis até 2014 e 2017, respectivamente. Alimentos ultraprocessados foram definidos de acordo com a classificação NOVA. Os autores usaram modelos de riscos proporcionais de Cox para determinar a associação multivariável entre a ingestão de alimentos ultraprocessados (porções ajustadas por energia por dia) e DCV grave incidente, coronariopatia grave, DCV global e mortalidade por DCV. Os modelos de análise multivariada foram ajustados para idade, sexo, escolaridade, consumo de álcool, tabagismo e atividade física.

RESULTADOS Durante o acompanhamento (1991 a 2014/2017), os autores identificaram 251, 163 e 648 casos de DCV grave, coronariopatia grave e DCV global, respectivamente. Em média, os participantes consumiam 7,5 porções por dia de alimentos ultraprocessados no início do estudo. Cada porção diária adicional de alimentos ultraprocessados foi associada a um aumento de 7% (intervalo de confiança de 95% [IC95%]: 1,03 a 1,12), 9% (IC95%: 1,04 a 1,15), 5% (IC95%: 1,02 a 1,08) e 9% (IC95%: 1,02 a 1,16) do risco de DCV grave, coronariopatia grave, DCV global e mortalidade por DCV, respectivamente.

CONCLUSÕES Os achados atuais sugerem que o maior consumo de alimentos ultraprocessados está associado a um maior risco de incidência de DCV e mortalidade. Embora pesquisas adicionais em populações etnicamente diversas sejam necessárias, esses achados sugerem benefícios cardiovasculares com a limitação de alimentos ultraprocessados. (J Am Coll Cardiol 2021;77:1520-31) © 2021 pela American College of Cardiology Foundation.

As doenças cardiovasculares (DCVs) continuam sendo uma das principais causas de incapacidade crônica e morte em todo o mundo (1). Uma dieta ruim é um importante fator de risco de DCV modificável e representa um alvo crítico dos esforços de prevenção cardiovascular (2). Alimentos ultraprocessados (ou seja,

formulações industriais altamente processadas feitas com pouco ou nenhum alimento integral) fornecem 58% das calorias diárias na dieta média dos norte-americanos, sendo cada vez mais consumidos em todo o mundo (3,4). A produção de alimentos ultraprocessados envolve uma série de novas técnicas de processamento



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

^aDepartamento de Política de Saúde Pública e Gestão, School of Global Public Health, New York University, Nova Iorque, Nova Iorque, EUA; ^bSchool of Pharmacy and Health Sciences, Fairleigh Dickinson University, Florham Park, Nova Jersey, EUA; ^cDivisão de Cardiologia, Lenox Hill Hospital, Northwell Health, Nova Iorque, Nova Iorque, EUA; ^dDepartamento de Bioestatística e Epidemiologia, School of Public Health, Rutgers University, New Brunswick, Nova Jersey, EUA; ^eDivisão de Biometria, Rutgers Cancer Institute of New Jersey, Rutgers University, New Brunswick, Nova Jersey, EUA; ^fPrograma de Nutrição em Saúde Pública, School of Global Public Health, Universidade de Nova York, Nova Iorque, Nova Iorque, EUA; ^gDepartamento de Saúde da População, Grossman School of Medicine, New York University, Nova Iorque, Nova Iorque, EUA; e ^hRory Meyers College of Nursing, New York University, Nova Iorque, Nova Iorque, EUA.

Os autores atestam que estão em conformidade com os comitês de estudos humanos e regulamentos de bem-estar animal das instituições a que estão vinculados e com as diretrizes da agência norte-americana *Food and Drug Administration*, incluindo o consentimento dos pacientes quando apropriado. Para obter mais informações, acesse o [Author Center](#).

Manuscrito recebido em 25 de setembro de 2020; manuscrito revisado em 26 de janeiro de 2021 e aceito em 28 de janeiro de 2021.

**ABREVIATURAS
E ACRÔNIMOS**

DCV = doença cardiovascular
DGAI = Índice de Adesão às Diretrizes Dietéticas para Norte-Americanos
FOS = Framingham Offspring Study/Estudo de Descendência de Framingham
IMC = índice de massa corporal
NHANES = National Health and Nutrition Examination Study/Estudo Nacional sobre Saúde e Nutrição dos EUA
QFA = questionário de frequência alimentar

(p. ex., extrusão), ingredientes (p. ex., amidos modificados, isolados de proteína) e aditivos (p. ex., emulsificantes, sabores artificiais) de uso industrial exclusivo (5). O processamento pode alterar o potencial de saúde de um alimento removendo nutrientes benéficos e componentes bioativos que ocorrem naturalmente, introduzindo nutrientes não benéficos e aditivos alimentares e modificando a estrutura física (6,7). O consumo de alimentos ultraprocessados foi associado a sobrepeso/obesidade, hipertensão, síndrome metabólica e diabetes tipo 2 em estudos observacionais (8).

Poucos estudos investigaram o papel dos alimentos ultraprocessados em relação ao risco de DCV (9,10). Em uma grande coorte de adultos franceses, o maior consumo de alimentos ultraprocessados foi associado ao aumento do risco de DCV, coronariopatia e eventos cerebrovasculares durante um período médio de acompanhamento de 5,2 anos (10). Por outro lado, a ingestão de alimentos ultraprocessados foi associada a maior risco de mortalidade por todas as causas, mas não mortalidade por DCV, em uma análise prospectiva dentro do Terceiro Estudo Nacional sobre Saúde e Nutrição dos EUA (NHANES III) (9). Devido à alta carga de DCV e à mudança para a disponibilidade de alimentos ultraprocessados no suprimento global de alimentos, é vital elucidar ainda mais a ligação entre o nível de processamento e o risco de DCV. O presente estudo examina a associação entre alimentos ultraprocessados e incidência de DCV e mortalidade no estudo prospectivo da Framingham Offspring Cohort/Coorte da Descendência de Framingham (FOS).

MÉTODOS

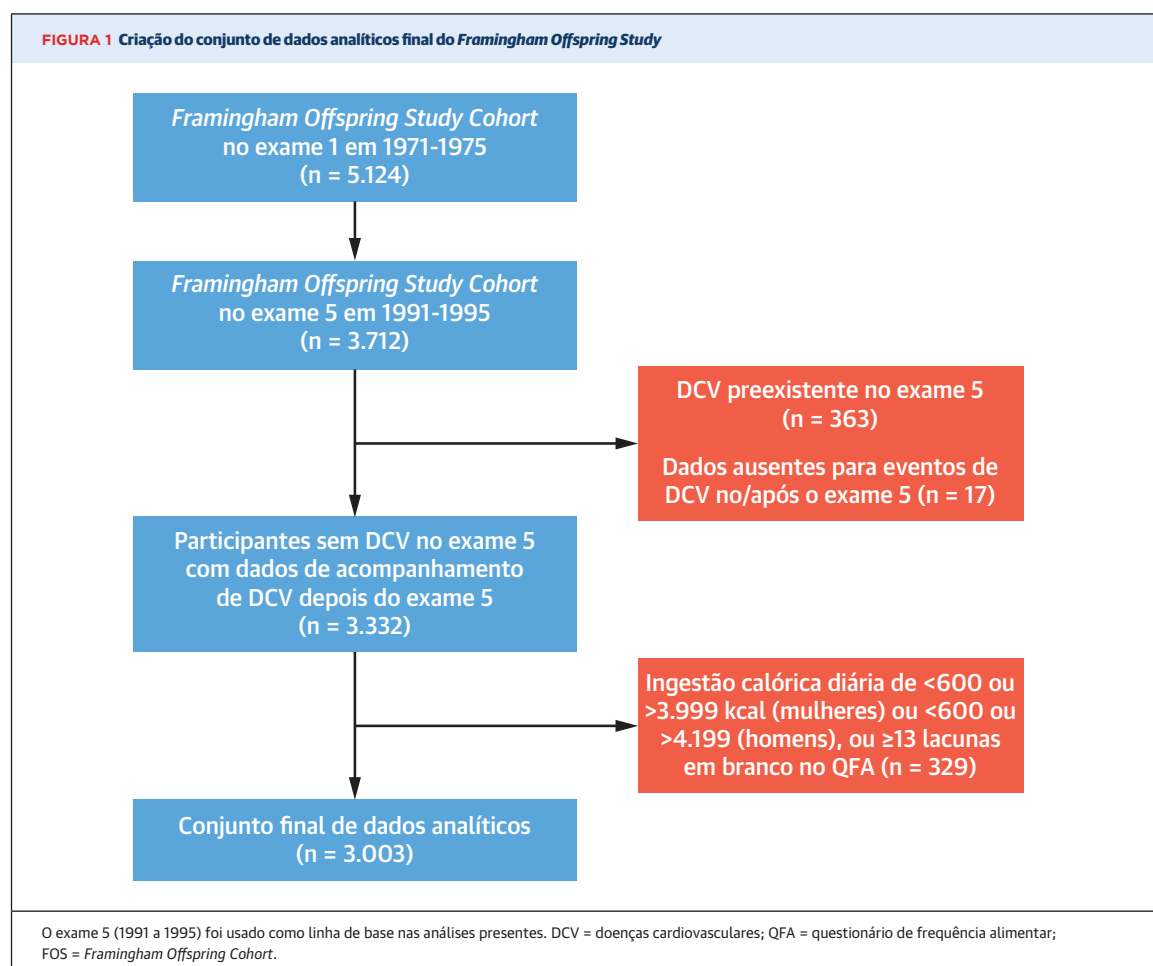
POPULAÇÃO DO ESTUDO. O Framingham Heart Study/Estudo do Coração de Framingham é um estudo de coorte prospectivo em andamento em Framingham, Massachusetts (11). O presente estudo utilizou dados da segunda geração do estudo de Framingham, que foi incluída entre 1971 e 1975 (12). Os participantes foram submetidos a um exame clínico a cada 4 anos. Os dados de acompanhamento estavam disponíveis até o exame 9 (2011-2014), e os dados de mortalidade, até 2017. Detalhes sobre o estudo de Framingham foram publicados anteriormente (13). Um termo de consentimento livre e esclarecido por escrito foi obtido de todos os participantes. O estudo atual foi aprovado pelo Conselho de Revisão Institucional da Universidade de Nova Iorque.

CONJUNTO DE DADOS ANALÍTICOS. O exame 5 (1991-1995) foi considerado a linha de base para as análises presentes (n = 3.712). Excluímos participantes com DCV

preexistente (n = 363) e aqueles que não tinham dados de acompanhamento de DCV (n = 17). De acordo com os critérios do Framingham Heart Study (14), participantes com dados dietéticos inválidos ou ingestão de energia implausível também foram excluídos (n = 329). O conjunto de dados analíticos final incluiu 3.003 adultos (Figura 1).

AValiação DA INGESTÃO ALIMENTAR. A dieta inicial foi avaliada por correio, usando o questionário validado de frequência alimentar (QFA) semiquantitativo de Harvard com 131 itens (15). Os participantes relataram a frequência de consumo de alimentos específicos no ano anterior, com as opções variando de <1 porção por mês a ≥6 porções por dia. Durante o exame presencial, o pessoal treinado revisou os QFAs. O banco de dados de nutrientes do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos foi usado para calcular a ingestão de nutrientes a partir da ingestão dietética relatada (15).

VERIFICAÇÃO DE EXPOSIÇÃO. A classificação NOVA classifica os alimentos de acordo com a extensão e a finalidade do processamento industrial a que são submetidos (5). Com base na classificação NOVA, os itens alimentares do QFA foram classificados em cinco categorias mutuamente exclusivas: 1) “alimentos não processados ou minimamente processados”, incluindo alimentos vegetais e animais frescos, secos ou congelados; 2) “ingredientes culinários processados”, incluindo açúcar de mesa, óleos, gorduras, sal e outros constituintes usados em cozinhas para fazer preparações culinárias; 3) “alimentos processados”, incluindo alimentos como peixes e vegetais enlatados, pães simples e queijos artesanais; e 4) “alimentos ultraprocessados”: formulações industriais feitas com nenhum ou um mínimo de alimentos integrais e produzidas com aditivos como aromatizantes e conservantes. Uma categoria adicional, 5) “preparações culinárias”, foi criada como uma extensão da classificação NOVA para englobar pratos mistos que foram indicados como caseiros ou presumidos como sendo caseiros devido à falta de informações detalhadas. Para alimentos com níveis de processamento potencialmente diferentes, foram feitas suposições de acordo com o nível de processamento mais frequentemente consumido no NHANES 2001 a 2002 e na literatura (4,16,17). Para cada participante, calculamos a ingestão diária ajustada por energia (porções por dia) de alimentos dentro de cada nível de processamento da classificação NOVA, bem como a ingestão semanal ajustada por energia (porções por semana) de grupos específicos de alimentos ultraprocessados (p. ex., bebidas adoçadas com açúcar), utilizando o método residual (18). Uma porção corresponde a, por exemplo, uma lata de refrigerante, uma xícara de cereal matinal ou 30 gramas de batata frita. A ingestão de alimentos



ultraprocessados com ajuste por energia foi categorizada em quintis.

VERIFICAÇÃO DE CASOS DE DCV. Os dados dos resultados foram obtidos a partir dos arquivos de sobrevivência e sequência de eventos do estudo de Framingham, que fornecem informações sobre eventos de DCV confirmados, mortes relacionadas com DCV e mortalidade total. As informações sobre eventos de DCV no acompanhamento foram derivadas de histórias clínicas, exames físicos no centro de pesquisa, registros de hospitalização e comunicação com os médicos dos participantes (19). Os desfechos primários foram DCV grave incidente (morte coronariana súbita e não súbita, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral fatal/não fatal) e coronariopatia grave (morte coronariana súbita/não súbita e infarto do miocárdio). DCV global (coronariopatia, acidente vascular cerebral isquêmico e hemorrágico fatal, acidente isquêmico transitório, embolia cerebral, outra doença cardiovascular cerebral, doença arterial periférica [definida como claudicação

intermitente] e insuficiência cardíaca congestiva [hospitalizada ou não, diagnosticada com base em exame ou anotações médicas]), mortalidade por DCV e mortalidade total foram desfechos secundários. Um total de 648 casos de DCV incidente foram identificados, incluindo 251 casos de DCV grave e 163 casos de coronariopatia grave. Houve 713 mortes durante o período de acompanhamento, incluindo 108 mortes por DCV.

AVALIAÇÃO DE COVARIÁVEIS. Características demográficas e de estilo de vida. Idade, atividade física, tabagismo e consumo de álcool foram autorrelatados em cada exame, sendo que escolaridade foi autorrelatada no exame 2. Um índice de atividade física foi calculado multiplicando-se o número médio de horas diárias em atividades leves, moderadas ou vigorosas pelos custos metabólicos específicos da atividade e, a seguir, somando as horas ponderadas (20). Com base nesse índice, o nível de atividade física foi categorizado em baixo (<30), moderado (30 a 33) e alto (>33) (21). A ingestão de álcool (g/d) foi calculada a partir da frequência de consumo

autorrelatada de uma dose padrão de cerveja, vinho e coquetel. Os participantes foram classificados como fumantes atuais, ex-fumantes (≥ 1 ano de abstinência) ou não fumantes.

Medidas antropométricas e clínicas. Profissionais treinados verificaram peso, altura e circunferência da cintura em cada exame, usando métodos padronizados (22). O índice de massa corporal (IMC) foi calculado a partir da altura e do peso medidos. Valores de IMC de 25 a 29,9 kg/m² e ≥ 30 kg/m² foram classificados como sobrepeso e obesidade, respectivamente (23). Diabetes foi definido como glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL ou uso de insulina ou hipoglicemiantes orais. As leituras da pressão arterial foram obtidas por dois médicos usando um esfigmomanômetro, e o valor médio foi calculado (24).

Qualidade da dieta. A qualidade da dieta foi avaliada usando o Índice de Adesão às Diretrizes Dietéticas para Norte-Americanos (DGAI) 2010 (25). O DGAI-2010 avalia a ingestão de 14 grupos de alimentos (frutas; vegetais verdes escuros, vegetais laranja e vermelhos; vegetais ricos em amido; outros vegetais; grãos; leite; carne, proteína e ovos; frutos do mar; nozes; legumes; açúcar; variedade em escolhas de proteínas; e variedade de frutas e vegetais) e 11 escolhas saudáveis ou recomendações de ingestão de nutrientes (quantidades de gordura total, gordura saturada, gordura trans, colesterol, sódio, fibra, álcool; e porcentagem de proteína magra; leite desnatado; grãos integrais e frutas consumidas como frutas integrais) (26). A pontuação máxima é 100, e pontuações mais altas indicam maior adesão às orientações dietéticas e maior qualidade da dieta.

ANÁLISES ESTATÍSTICAS. As análises estatísticas foram realizadas usando o Stata/SE 15.1 (StataCorp, College Station, Texas, EUA). Avaliamos as características demográficas, dietéticas e clínicas ao início do estudo para toda a amostra e em quintis de consumo de alimentos ultraprocessados ajustados por energia (porções por dia). O teste de diferenças entre os quintis de consumo foi realizado por regressão linear não ajustada para variáveis contínuas e pela estatística de Cochran-Mantel-Haenszel para variáveis categóricas.

Usamos modelos de riscos proporcionais de Cox com covariáveis alteráveis para determinar a associação entre o consumo de alimentos ultraprocessados na linha de base (porções ajustadas por energia por dia; contínuo) e o risco de DCV incidente e/ou coronariopatia e mortalidade por DCV durante o acompanhamento. Razões de risco (RRs) ajustadas para idade e multivariáveis (intervalos de confiança de 95% [IC95%]) foram calculados separadamente para eventos de DCV graves, eventos de coronariopatia grave, eventos cardiovasculares globais e mortalidade por DCV. Definimos o

período de acompanhamento como o intervalo entre a data do início do estudo e a data do primeiro evento de DCV conhecido para os casos, e entre o início do estudo e a data do óbito ou o último contato para os não casos. Os participantes foram considerados censurados se falecerem por causas não cardiovasculares, se foram perdidos para o seguimento ou se o evento ainda não tivesse ocorrido no último exame que fizeram.

Para todas as análises multivariáveis, incluímos fatores de confusão potenciais separadamente em modelos ajustados por idade. As variáveis eram retidas no modelo final se as estimativas de risco mudassem em $>10\%$ ou se fossem teoricamente importantes com base na literatura. Modelos multivariáveis foram ajustados para idade (contínua), sexo, escolaridade (≤ 12 anos; 13 a 15 anos; ≥ 16 anos), tabagismo, consumo de álcool (g/d) e nível de atividade física (contínua). Em casos de dados de covariável ausentes, a última observação foi considerada. Testamos as potenciais interações multiplicativas entre a ingestão de alimentos ultraprocessados e sexo, idade, tabagismo e IMC, respectivamente, no nível alfa de 0,10.

Repetimos modelos multivariáveis de riscos proporcionais de Cox com ajuste adicional para: 1) ingestão total de energia; 2) qualidade da dieta definida pelo DGAI-2010; 3) circunferência da cintura (alternável); 4) IMC (alternável); 5) pressão arterial sistólica média (alternável); 6) tratamento da hipertensão (alternável); 7) medicação hipolipemiante (alternável); e 8) ingestão basal dos níveis restantes de processamento da classificação NOVA (porções por dia). Também avaliamos a associação multivariável entre a ingestão basal (porções por semana) de alimentos ultraprocessados específicos (pão; doces e sobremesas; carnes ultraprocessadas; salgadinhos; bebidas adoçadas com açúcar; refrigerantes de baixa caloria; *fast food*; cereais matinais; iogurte e outros alimentos ultraprocessados [branqueadores para café não lácteos, margarina, licor e molho de pimenta]) e o risco de DCV e coronariopatia.

Em análises secundárias, exploramos a associação entre a ingestão de alimentos ultraprocessados e mortalidade total, bem como a associação entre a ingestão basal de alimentos minimamente processados, ingredientes culinários processados, alimentos processados e preparações culinárias, respectivamente, e cada desfecho de DCV. A suposição de riscos proporcionais foi testada por: 1) tempo de interação com covariáveis; e 2) um teste de Grambsch-Therneau dos resíduos escalonados de Schoenfeld.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO DO ESTUDO. Ao início do estudo, os participantes eram de meia-idade

TABELA 1 Distribuições de características sociodemográficas e clínicas da coorte do FOS no início do estudo (exame 5) (n = 3.003), total e estratificado por quintil de consumo de alimentos ultraprocessados (p/d)

	Amostra completa (n = 3.003)	Q1 (n = 601) <5,3 p/d	Q2 (n = 601) 5,3-6,4 p/d	Q3 (n = 600) 6,5-7,6 p/d	Q4 (n = 601) 7,6-9,5 p/d	Q5 (n = 600) >9,5 p/d	Valor de p*
Idade, anos	53,9 ± 9,6	52,6 ± 9,6	53,7 ± 9,7	53,8 ± 9,6	54,5 ± 9,9	55,1 ± 9,3	<0,001
Mulheres	55,1	51,9	58,2	56,5	55,6	53,2	0,178
Escolaridade média, anos							0,028
≤12	39,0	36,3	38,0	37,8	39,5	43,3	
13-15	27,9	29,1	25,9	30,2	29,9	24,6	
≥16	33,1	34,5	36,1	32,0	30,6	32,1	
Índice de massa corporal (kg/m ²)	27,3 ± 5,0	26,6 ± 4,5	27,0 ± 4,8	27,1 ± 5,1	27,7 ± 5,3	28,1 ± 5,0	<0,001
Circunferência da cintura, polegadas	36,3 ± 5,6	35,7 ± 5,2	35,8 ± 5,5	36,1 ± 5,9	36,7 ± 5,9	37,1 ± 5,5	<0,001
Status de tabagismo							0,262
Nunca fumou	33,7	34,9	35,4	35,8	33,3	29,2	
Fumante atual	19,0	17,8	18,5	19,5	17,8	21,3	
Ex-fumante	47,3	47,3	46,1	44,7	48,8	49,5	
Índice de atividade física	34,9 ± 6,2	35,8 ± 6,9	35,2 ± 6,6	34,3 ± 5,5	34,8 ± 6,1	34,2 ± 5,8	<0,001
Nível de atividade física							<0,001
Baixo	16,3	14,8	15,2	17,9	16,2	17,6	
Médio	30,8	26,8	28,9	31,7	30,6	36,0	
Alto	52,9	58,5	55,9	50,3	53,1	46,4	
Diabetes	5,8	4,0	4,0	5,2	9,1	6,7	<0,001
Hipertensão	19,0	17,1	14,7	17,9	21,8	23,3	<0,001

Os valores são média ± desvio padrão ou %, a menos que indicado de outra forma. *Os valores de p foram calculados por regressão linear não ajustada, usando o quintil do consumo de alimentos ultraprocessados como uma variável ordinal para variáveis contínuas e pela estatística de Cochran-Mantel-Haenszel para variáveis categóricas.
FOS = Framingham Offspring Study; p/d = porções por dia.

(idade média: 53,5 anos) e tinham sobrepeso (IMC médio: 27,3 kg/m²); 55,1% eram mulheres, e a maioria relatou alto nível de atividade física (52,9%) (Tabela 1). Um terço tinha 16 anos ou mais de estudo (33,1%) e dois terços eram ex-fumantes (47,3%) ou atuais fumantes (19,0%). Idade média, IMC e circunferência da cintura aumentaram nos quintis de consumo de alimentos ultraprocessados (tendência de p <0,001). Por outro lado, o maior consumo de alimentos ultraprocessados associou-se inversamente à atividade física (tendência de p <0,001) e à escolaridade (p = 0,028). No geral, 5,8% e 19,0% dos participantes tinham diabetes e hipertensão, respectivamente, e a prevalência foi maior entre consumidores de grandes quantidades de alimentos ultraprocessados em comparação com consumidores pequenas quantidades (quintil 5 vs. 1; p <0,001).

As características dietéticas da amostra analítica no início do estudo são apresentadas na Tabela 2. A ingestão média de alimentos ultraprocessados variou de 4,0 porções por dia no quintil inferior a 11,9 porções por dia no quintil superior. Um maior consumo de alimentos ultraprocessados foi associado a maior ingestão de gordura (total, monoinsaturada, poli-insaturada e gordura trans; tendência de p <0,001), maior ingestão de sódio (tendência de p <0,001), menor ingestão de proteínas, fibras e álcool (tendência de p <0,001) e qualidade inferior da dieta conforme definido pelo escore do DGAI-2010 (tendência de p <0,001). A ingestão de carboidratos foi semelhante entre os quintis (tendência de

p = 0,861); entretanto, a ingestão de sacarose aumentou com o maior consumo de alimentos ultraprocessados (tendência de p <0,001).

ASSOCIAÇÕES ENTRE INGESTÃO DE ALIMENTOS ULTRAPROCESSADOS E DOENÇAS CARDIOVASCULARES. Durante um acompanhamento médio de 18 anos (53.933,3 pessoas-ano), um total de 648 eventos de DCV incidente ocorreram, incluindo 251 casos de DCV grave e 163 casos de coronariopatia grave. Em comparação com os participantes que consumiram menos alimentos ultraprocessados, aqueles com maior ingestão tiveram maiores taxas de incidência por 1.000 pessoas-ano de DCV grave (3,36 vs. 6,64) e coronariopatia grave (2,00 vs. 4,36) (Figura 2).

Controlando por idade, sexo, escolaridade, tabagismo, ingestão de álcool e atividade física, um aumento de um desvio padrão na ingestão de alimentos ultraprocessados (2,9 porções) foi associado a 22% e 30% de aumento no risco de DCV grave e coronariopatia grave, respectivamente (Ilustração Central). Cada porção adicional de alimentos ultraprocessados foi associada a um aumento de 7% no risco de DCV grave (RR: 1,07; IC95%: 1,03 a 1,12) e um aumento de 9% no risco de coronariopatia grave (RR: 1,09; IC95%: 1,10 a 3,28) em modelos ajustados multivariáveis (Tabela 3). Ajustes adicionais para ingestão total de energia, qualidade da dieta, circunferência da cintura, IMC, pressão arterial sistólica e tratamento atual para hipertensão

TABELA 2 Características dietéticas da coorte do FOS no início do estudo (exame 5) (n = 3.003), totais e estratificadas por quintis de consumo de alimentos ultraprocessados (p/d)

	Amostra completa (n = 3.003)	Q1 (n = 601) <5,3 p/d	Q2 (n = 601) 5,3-6,4 p/d	Q3 (n = 600) 6,5-7,6 p/d	Q4 (n = 601) 7,6-9,5 p/d	Q5 (n = 600) >9,5 p/d	Tendência de p*
Energia total, kcal	1.875,9 ± 625,0	2.116,8 ± 585,0	1.766,1 ± 583,6	1.714,3 ± 608,1	1.776,5 ± 610,9	2.005,7 ± 638,1	0,008
Ingestão/nível de processamento, p/d†							
Alimentos minimamente processados‡	11,3 ± 3,6	12,9 ± 4,3	11,3 ± 3,2	11,1 ± 3,2	10,7 ± 3,3	10,3 ± 3,5	<0,001
Ingredientes culinários processados§	1,6 ± 1,4	1,9 ± 1,7	1,7 ± 1,5	1,6 ± 1,3	1,4 ± 1,2	1,3 ± 1,3	<0,001
Preparações culinárias¶	0,6 ± 0,5	0,6 ± 0,6	0,6 ± 0,5	0,6 ± 0,5	0,6 ± 0,5	0,5 ± 0,5	<0,001
Alimentos processados	2,0 ± 1,3	2,3 ± 1,7	2,0 ± 1,2	1,9 ± 1,2	1,9 ± 1,0	1,7 ± 1,1	<0,001
Alimentos ultraprocessados#	7,5 ± 2,9	4,0 ± 1,2	5,9 ± 0,3	7,0 ± 0,3	8,5 ± 0,5	11,9 ± 2,3	<0,001
% de energia de							
Carboidratos	50,9 ± 8,4	50,6 ± 8,8	51,1 ± 7,8	51,3 ± 7,8	51,2 ± 8,8	50,4 ± 8,6	0,861
Sacarose	9,8 ± 4,1	9,1 ± 3,3	9,8 ± 3,5	10,0 ± 4,0	10,1 ± 4,8	10,0 ± 4,4	<0,001
Frutose	5,4 ± 2,8	5,6 ± 2,7	5,6 ± 2,7	5,6 ± 2,6	5,4 ± 2,9	4,9 ± 2,9	<0,001
Proteína	16,8 ± 3,3	17,5 ± 3,6	17,3 ± 3,3	16,9 ± 3,2	16,5 ± 3,3	15,8 ± 3,1	<0,001
Gordura total	30,1 ± 6,3	28,7 ± 6,6	29,5 ± 5,9	29,9 ± 5,8	30,2 ± 6,4	32,0 ± 6,5	<0,001
Gordura saturada	10,5 ± 2,9	10,2 ± 3,1	10,4 ± 2,9	10,4 ± 2,6	10,4 ± 2,8	11,0 ± 2,9	<0,001
Gordura monoinsaturada	11,1 ± 2,6	10,5 ± 2,7	10,8 ± 2,4	11,0 ± 2,4	11,2 ± 2,6	12,0 ± 2,7	<0,001
Gordura poli-insaturada	5,8 ± 1,6	5,4 ± 1,6	5,6 ± 1,4	5,8 ± 1,6	6,0 ± 1,8	6,3 ± 1,7	<0,001
Gordura trans	1,5 ± 0,7	1,2 ± 0,5	1,4 ± 0,6	1,5 ± 0,7	1,6 ± 0,7	1,9 ± 0,9	<0,001
Fibra, g/1.000 kcal	10,3 ± 3,3	10,7 ± 4,0	10,5 ± 3,4	10,3 ± 3,0	10,0 ± 3,1	9,9 ± 3,0	<0,001
Sódio, min/1.000 kcal	1153,2 ± 232,4	1095,9 ± 231,1	1124,4 ± 220,8	1143,5 ± 212,2	1182,0 ± 236,3	1220,2 ± 240,5	<0,001
Álcool, g/d	10,2 ± 15,2	12,8 ± 17,0	10,1 ± 14,3	9,4 ± 13,8	9,9 ± 15,3	8,9 ± 15,0	<0,001
DGAI-2010**	59,8 ± 11,5	63,2 ± 11,8	61,3 ± 11,1	59,5 ± 10,9	58,4 ± 11,0	56,8 ± 11,4	<0,001

Os valores são média ± desvio padrão. *Tendência de p calculada por regressão linear não ajustada, usando quintil de consumo de alimentos ultraprocessados como uma variável ordinal. †Porções/dia são ajustados por energia usando o método residual. Uma porção corresponde a, por exemplo, uma lata de refrigerante, uma xícara de cereal matinal ou 30 gramas de batata frita. ‡Frutas, suco de frutas (supostamente 100% integral), vegetais, raízes e tubérculos, leite desnatado e integral, ovos, peixes e frutos do mar (excluindo enlatados), carnes não processadas, aves, arroz branco e integral, massas, aveia, germe de trigo, outros grãos, cereais matinais sem adição de açúcar, sal ou outros aditivos, nozes (supostamente minimamente processados), legumes, café, chá. §Creme de leite, creme azedo, manteiga, óleo e vinagre, açúcar (adicionado às bebidas pelo participante), sal de cozinha. ¶Bolos caseiros, biscoitos, tortas e pães doces; sopas (supostamente caseiras); alimentos fritos em casa; molhos (supostamente caseiros); pratos mistos supostamente caseiros. ||Queijo (incluindo ricota/queijo cottage, cream cheese e outros queijos), atum enlatado, tofu, bacon, geleias, manteiga de amendoim, maionese, mostarda, cerveja, vinho tinto e branco, cereais matinais sem aditivos além de açúcar e sal. #Branqueador de café não lácteo, sorvete, sorbet/leite gelado, margarina, molho de pimenta vermelha, cachorro-quente, hambúrguer, carnes processadas, cereais matinais frios, biscoitos assados industrializados, tortas e pães doces, donuts, brownies, pães, muffins ingleses/bagels, muffins/biscoitos, panquecas/waffles, batatas fritas, chips, biscoitos, pizza, bebidas com gás adoçadas com açúcar e de baixa caloria, ponche/limonada, licor, chocolate, barras de chocolate, doces sem chocolate, pipoca, alimentos fritos industrializados, sanduíches de carne, iogurte. **Índice de Adesão às Diretrizes Dietéticas para Norte-Americanos (contínuo, variação de 0 a 100) de 2010, pontuações mais altas indicam maior qualidade da dieta. DGAI-2010 = Pontuação de Adesão às Diretrizes Dietéticas 2010; outras abreviaturas conforme a Tabela 1.

ou medicação hipolipemiante não alteraram significativamente as associações entre consumo de alimentos ultraprocessados e desfechos de DCV. Da mesma forma, o ajuste adicional para a ingestão de todos os níveis de processamento da classificação NOVA não alterou os achados atuais. Nenhuma interação estatisticamente significativa foi identificada.

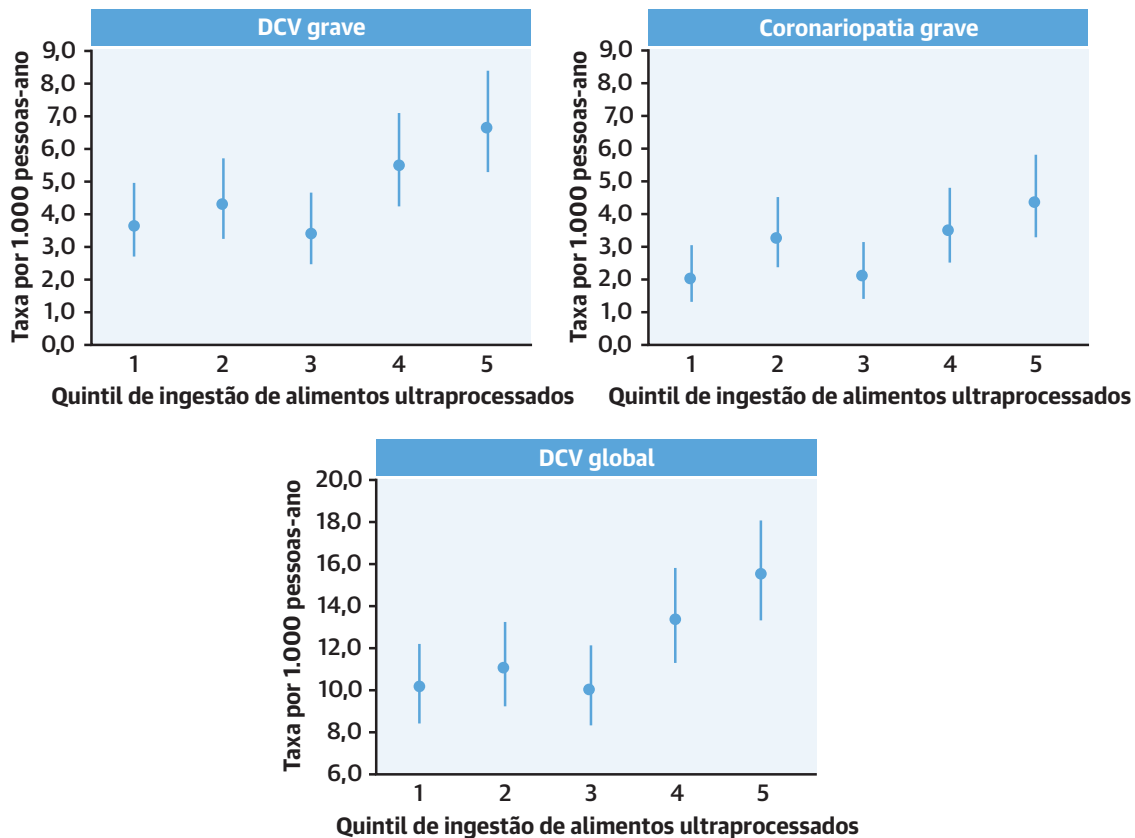
ANÁLISES SECUNDÁRIAS. A maior ingestão de alimentos ultraprocessados foi associada ao aumento do risco de DCV global (RR ajustada por multivariável: 1,05; IC95%: 1,02 a 1,08) e mortalidade por DCV (RR ajustada por multivariável: 1,09; IC95%: 1,02 a 1,16), mas não à mortalidade total (RR ajustada por multivariável: 1,01; IC95%: 0,99 ± 1,04). O seguimento médio para análises de mortalidade foi de 20,2 anos (60.598,7 pessoas-ano).

A ingestão de pão foi associada ao risco aumentado de DCV grave incidente, coronariopatia grave e DCV geral, enquanto a ingestão de carne ultraprocessada foi associada a um risco aumentado de DCV grave e global,

mas não a coronariopatia grave (Tabela 4). Salgadinhos foram associados com risco aumentado de DCV grave e coronariopatia, mas não com DCV global, enquanto a ingestão de refrigerantes de baixa caloria foi associada com risco aumentado de DCV global. Por outro lado, a ingestão de cereais matinais foi associada à diminuição do risco de DCV global. Não foram observadas associações estatisticamente significativas para bebidas adoçadas com açúcar, iogurte, doces e sobremesas, *fast food* e outros alimentos ultraprocessados em modelos ajustados multivariáveis.

Cada porção diária adicional de alimentos minimamente processados foi associada a um risco 3% menor de DCV global incidente em modelos ajustados por idade (RR: 0,97; IC95%: 0,95 a 0,99), mas a associação não foi estatisticamente significativa em modelos ajustados multivariáveis (RR: 0,98; IC95%: 0,96 a 1,01) (dados não mostrados). Os níveis de processamento restantes não foram associados aos desfechos de DCV em modelos ajustados por idade ou multivariáveis.

FIGURA 2 Taxas de incidência de DCV grave, coronariopatia grave e DCV global de acordo com o quintil de ingestão de alimentos ultraprocessados na coorte do estudo de Framingham



Taxas de incidência de doença cardiovascular grave (DCV, n = 251), coronariopatia grave (n = 163) e DCV global (n = 648) de acordo com o quintil de ingestão de alimentos ultraprocessados da coorte do *Framingham Offspring Study* (FOS) (n = 3.003). Os gráficos exibem taxas por 1.000 pessoas-ano e níveis de confiança de 95%. Ingestão média de alimentos ultraprocessados: quintil 1 = 4,0 porções por dia, quintil 2 = 5,9 porções por dia, quintil 3 = 7,0 porções por dia, quintil 4 = 8,5 porções por dia, quintil 5 = 11,9 porções por dia.

DISCUSSÃO

Nesta grande coorte prospectiva de adultos caucasianos, cada porção diária adicional de alimentos ultraprocessados foi associada a um aumento de 7%, 9% e 5% do risco de DCV grave incidente, coronariopatia grave e DCV global, respectivamente, e um aumento de 9% da mortalidade por DCV.

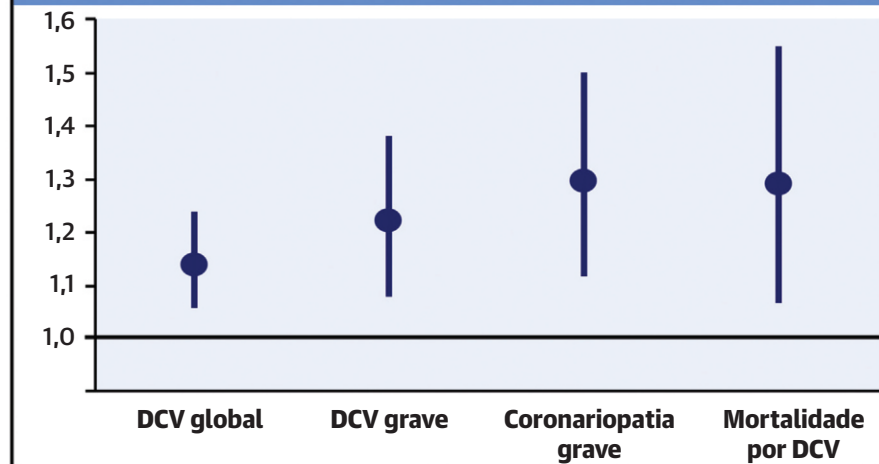
Nossos achados são consistentes com os da coorte francesa NutriNet-Santé (n = 105.159), que observou que cada aumento de 10% no peso de alimentos ultraprocessados da dieta estava associado a um aumento de 12%, 13% e 11% nas taxas gerais de DCV, coronariopatia e doença cerebrovascular, respectivamente (10). Nossos achados também estão de acordo com estudos anteriores que observaram que padrões alimentares saudáveis com menos alimentos ultraprocessados estão associados a menor risco cardiovascular (27,28) e com evidências epidemiológicas ligando alimentos

ultraprocessados a obesidade, hipertensão, síndrome metabólica e diabetes tipo 2 (8). Em contraste com estudos anteriores (9,29-31), não observamos associação entre consumo de alimentos ultraprocessados e mortalidade total. O consumo de alimentos ultraprocessados foi associado a maior mortalidade total, mas não a mortalidade por DCV no NHANES III (9), e a maior mortalidade total em três coortes europeias (29-31). Os resultados discrepantes entre os estudos podem ser devidos a diferentes fatores metodológicos, incluindo a precisão da determinação da mortalidade por causa específica (32); a avaliação do consumo de alimentos ultraprocessados, bem como das quantidades e tipos de alimentos ultraprocessados consumidos pelas populações do estudo; as características sociodemográficas, culturais e de estilo de vida das populações do estudo; além da duração do acompanhamento do estudo.

Vários mecanismos biológicos podem explicar as associações observadas entre alimentos ultraprocessados

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Ingestão de alimentos ultraprocessados e incidência e mortalidade por doenças cardiovasculares na coorte do *Framingham Offspring Study***Alimentos ultraprocessados**

Formulações industriais feitas com nenhum ou um mínimo de alimentos integrais e produzidas com substâncias extraídas de alimentos ou sintetizadas em laboratório, como corantes, aromatizantes e conservantes

**RR (IC95%) associado a um aumento de 1-DP em alimentos ultraprocessados**

Juil, F. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(12):1520-31.

A ingestão mais alta de alimentos ultraprocessados foi significativamente associada a uma maior incidência de DCV e mortalidade por DCV no *Framingham Offspring Study* (n = 3.003; acompanhamento médio: 18,0/20,2 anos). O diagrama mostra o aumento da incidência de DCV e mortalidade por DCV associado a um aumento de um desvio padrão (1-DP) da ingestão de alimentos ultraprocessados (2,9 porções). IC95% = intervalo de confiança de 95%; DCV = doença cardiovascular; RR = razão de risco.

e DCV (Figura 3). Evidências experimentais sugerem que alimentos ultraprocessados podem contribuir para maior ingestão de energia e ganho de peso (33), potencialmente devido à sua alta densidade energética e baixo potencial de saciedade (34). No entanto, as associações entre a ingestão de alimentos ultraprocessados e o risco de DCV permaneceram robustas quando controlamos

para ingestão total de energia, circunferência da cintura e IMC, sugerindo a existência de vias biológicas adicionais. Alimentos ultraprocessados geralmente são ricos em gorduras trans e sódio, sendo pobres em potássio e fibra alimentar (35), características ligadas a DCV e coronariopatia (36). A ingestão excessiva de açúcar de alimentos ultraprocessados, particularmente de bebidas

TABELA 3 Associações entre a ingestão de alimentos ultraprocessados e DCV grave incidente (n = 251), coronariopatia grave (n = 163), DCV global (n = 648) e mortalidade por DCV (n = 108), coorte FOS

	Alimentos ultraprocessados (p/d)*				
	Ajustado por idade	Ajustado por multivariáveis†	Multivariável + E Total‡	Multivariável + DGAI-2010§	Multivariável + CC¶
DCV grave	1,08 (1,04-1,12)	1,07 (1,03-1,12)	1,07 (1,03-1,12)	1,06 (1,02-1,11)	1,06 (1,02-1,11)
Coronariopatia grave	1,09 (1,04-1,14)	1,09 (1,04-1,15)	1,10 (1,04-1,15)	1,09 (1,03-1,15)	1,09 (1,03-1,14)
DCV global	1,04 (1,02-1,07)	1,05 (1,02-1,08)	1,05 (1,02-1,08)	1,04 (1,01-1,07)	1,04 (1,01-1,07)
Mortalidade por DCV	1,07 (1,01-1,14)	1,09 (1,02-1,16)	1,09 (1,02-1,16)	1,09 (1,02-1,16)	1,09 (1,02-1,16)

Os valores são razão de risco (intervalo de confiança de 95%). Todos os valores são estatisticamente significativos em $p \leq 0,05$. A última observação foi considerada em caso de dados ausentes de covariável. *Porções/dia são ajustadas por energia usando o método residual. Alimentos ultraprocessados incluem branqueador de café não lácteo, sorvete, sorbet/leite gelado, margarina, molho de pimenta vermelha, cachorro-quente, hambúrguer, carnes processadas, cereais matinais frios, biscoitos assados industrializados, tortas e pãesinhos doces, donuts, brownies, pães, muffins ingleses/bagels, muffins/biscoitos, panquecas/waffles, batatas fritas, chips, biscoitos, pizza, bebidas com gás adoçadas com açúcar e de baixa caloria, ponche/limonada, licor, chocolate, barras de chocolate, doces sem chocolate, pipoca, alimentos fritos industrializados, sanduíches de carne, iogurte. †Ajustado para idade (contínuo), sexo, escolaridade (categorizada como 12 anos ou menos, 13 a 15 anos e 16+ anos), tabagismo (nunca fumou, fumante atual, ex-fumante), consumo de álcool (g/d) e atividade física (contínua) como covariáveis alteráveis. ‡Ajustado para covariáveis do modelo A + ingestão total de energia na linha de base. §Ajustado para covariáveis do modelo A + qualidade da dieta definida pelo DGAI-2010. ¶Ajustado para covariáveis do modelo A + circunferência da cintura. DCV = doença cardiovascular; CC = circunferência da cintura; outras abreviaturas conforme as Tabelas 1 e 2.

adoçadas com açúcar, está associada a fatores de risco de DCV, incluindo obesidade, hipertensão e diabetes tipo 2 (37). O risco de DCV associado a alimentos ultraprocessados pode ser parcialmente atribuído ao menor consumo de alimentos cardioprotetores minimamente processados, como frutas, vegetais, nozes, peixes, grãos integrais e legumes (36). No entanto, o ajuste para qualidade da dieta não alterou as associações observadas entre alimentos ultraprocessados e desfechos de DCV no presente estudo.

Além da composição dos nutrientes, o processamento modifica a estrutura física da matriz alimentar, o que pode alterar a bioacessibilidade dos nutrientes, a cinética de absorção e o perfil da microbiota intestinal (7,38,39). A grande participação de nutrientes acelulares em alimentos ultraprocessados e a consequente alta disponibilidade de nutrientes no intestino delgado podem promover uma microbiota intestinal inflamatória associada a condições cardiometabólicas (38,39). Aditivos em alimentos ultraprocessados, incluindo adoçantes artificiais (40) e emulsificantes (41), podem interromper a integridade da microbiota intestinal, promovendo um estado pró-inflamatório e desregulação metabólica. O adoçante de baixa caloria sucralose também pode reduzir a sensibilidade à insulina ao prejudicar as vias regulatórias do cérebro e do intestino (42). Outros aditivos em alimentos ultraprocessados, como sais de fosfato inorgânico, podem promover calcificação arterial, estresse oxidativo e disfunção endotelial (43).

LIMITAÇÕES DO ESTUDO. Algumas limitações do presente estudo devem ser mencionadas. Embora o QFA de Harvard seja amplamente utilizado e tenha sido validado nas populações dos Estados Unidos (15), o erro de medição é inerente à avaliação dietética (44). O erro de medição da dieta geralmente atenua associações verdadeiras (44,45). No entanto, a ingestão de alimentos ajustada por energia, conforme usada na análise atual, é

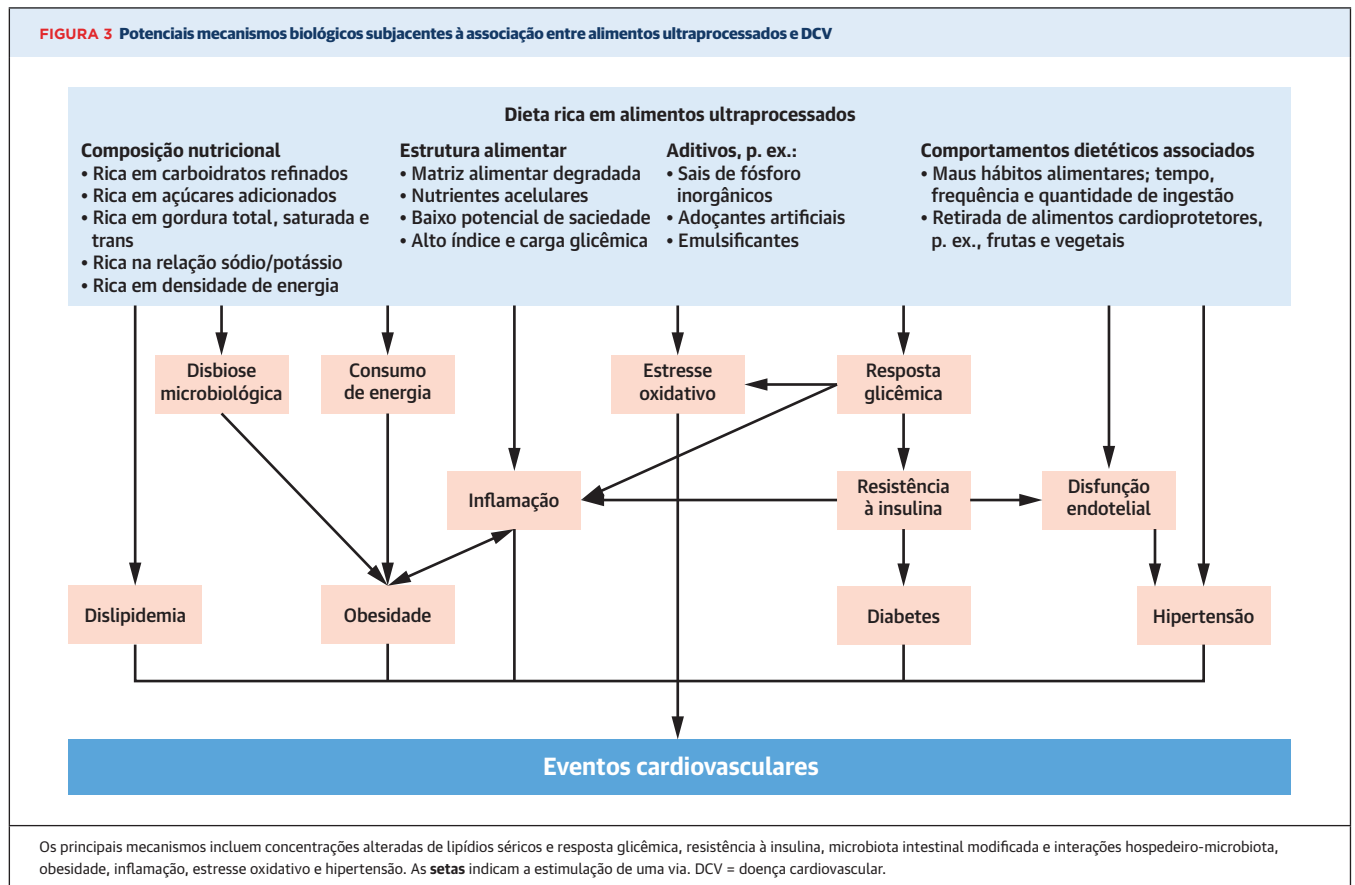
menos afetada por erros de medição devido ao cancelamento de erros correlacionados no relato da ingestão de energia e alimentos (45). Além disso, nossa estratégia analítica enfatiza a capacidade dos QFAs de classificar os indivíduos de acordo com a ingestão relativa de alimentos (45).

Não se pode excluir a subestimação e superestimação da ingestão de alimentos ultraprocessados devido à classificação incorreta dos itens do QFA, que, se presente, pode ter atenuado ou fortalecido as associações observadas. No entanto, o erro de classificação incorreta provavelmente seria aleatório, o que enviesaria

TABELA 4 Associação entre a ingestão de alimentos ultraprocessados específicos (porções/semana) em relação a DCV grave incidente (n = 251), coronariopatia grave (n = 163) e DCV global (n = 648)

	DCV grave (n = 251)	Coronariopatia grave (n = 163)	DCV global (n = 648)
Pão*	1,02 (1,01-1,04)	1,02 (1,01-1,04)	1,01 (1,01-1,02)
Doces e sobremesas†	1,00 (0,98-1,01)	0,99 (0,97-1,01)	1,00 (0,99-1,01)
Carnes ultraprocessadas‡	1,05 (1,01-1,09)	1,04 (0,99-1,10)	1,05 (1,02-1,08)
Salgadinhos§	1,02 (1,00-1,03)	1,02 (1,01-1,04)	1,01 (1,00-1,02)
Bebidas adoçadas com açúcar¶	1,01 (0,98-1,03)	1,01 (0,99-1,04)	1,00 (0,98-1,02)
Refrigerantes de baixa caloria	1,01 (0,99-1,03)	1,01 (0,99-1,03)	1,01 (1,00-1,02)
Fast food#	0,98 (0,92-1,05)	1,00 (0,93-1,08)	1,03 (0,99-1,07)
Cereais matinais**	0,95 (0,90-1,01)	0,98 (0,92-1,05)	0,96 (0,93-1,00)
Iogurte	1,02 (0,95-1,09)	1,06 (0,98-1,14)	0,98 (0,93-1,03)
Outros alimentos ultraprocessados††	1,00 (0,99-1,02)	1,01 (0,99-1,02)	1,00 (0,99-1,01)

Os valores são razão de risco (intervalo de confiança de 95%). Os modelos são ajustados para idade (contínuo), sexo, escolaridade (categorizada como 12 anos ou menos, 13 a 15 anos e 16+ anos), tabagismo (nunca fumou, fumante atual, ex-fumante), consumo de álcool (g/d) e atividade física (contínua) como covariáveis alteráveis. A última observação foi considerada em caso de dados ausentes. **Negrito** indica significância estatística em $p \leq 0,05$. *Inclui pão branco e preto e muffins ingleses/bagels. †Inclui pãesinhos doces prontos, tortas, biscoitos, donuts, brownies, panquecas/waffles, muffins/biscoitos, sorvete, sorbet/leite gelado, barras de chocolate, chocolate e doces sem chocolate. ‡Inclui carnes processadas (p. ex., linguiça, mortadela, salame), cachorros-quentes e sanduíches de carne. §Inclui batatas fritas, biscoitos e pipoca. ¶Inclui refrigerantes à base de cola e sem cola com açúcar, ponche, limonada e outras bebidas de frutas sem gás. ||Inclui bebidas com gás à base de cola e sem cola de baixa caloria (com/sem caféina). #Inclui pizzas, hambúrgueres, batatas fritas e alimentos fritos industrializados. **Inclui cereais matinais contendo aditivos como aromatizantes, corantes e conservantes não utilizados na culinária doméstica. ††Inclui branqueador de café não lácteo, margarina, licor e molho de pimenta. Abreviaturas conforme a Tabela 3.

FIGURA 3 Potenciais mecanismos biológicos subjacentes à associação entre alimentos ultraprocessados e DCV

as associações em direção ao nulo. Para minimizar a classificação incorreta, baseamos suposições sobre o nível de processamento dos itens do QFA na literatura atual e em dados sobre o consumo real entre adultos no NHANES 2001-2002 com dados demográficos semelhantes aos da coorte do estudo de Framingham. Devido ao delineamento observacional, a causalidade não pode ser determinada, e o fator de confusão incontrolável devido a fatores de estilo de vida não medidos não pode ser excluído. No entanto, os dados amplos relativos ao estilo de vida e a variáveis clínicas e demográficas coletados no estudo de Framingham permitiram o ajuste para vários fatores de confusão em potencial. Devido ao número limitado de eventos de coronariopatia e consequente menor poder analítico nessas análises, as estimativas de risco de mortalidade de coronariopatia e DCV tiveram amplos intervalos de confiança e devem ser interpretadas com cautela. Como não temos dados sobre a mortalidade por causa específica além de DCV e câncer, não fomos capazes de examinar mais a fundo a falta de associação entre alimentos ultraprocessados e mortalidade total no estudo de Framingham. Por último, os participantes do estudo de Framingham são principalmente caucasianos e têm níveis educacionais

e de renda mais altos do que a população geral dos Estados Unidos, o que limita a generalização de nossos achados.

PONTOS FORTES DO ESTUDO. Os pontos fortes importantes do presente estudo incluem seu delineamento prospectivo e o longo acompanhamento de quase duas décadas. Os participantes do estudo não tinham DCV no início do estudo, o que diminui o risco de modificação da dieta em resposta à doença. Os dados relacionados a fatores dietéticos, antropométricos e outros fatores foram coletados por pessoal treinado por meio de questionários e protocolos validados. Os resultados de DCV foram verificados a partir de registros médicos e relatórios patológicos por um painel de especialistas, o que reduz o risco de classificação incorreta. Outro ponto forte de nosso estudo é a determinação do nível de processamento de alimentos de acordo com critérios padronizados e objetivos. A classificação NOVA constitui um novo indicador de qualidade da dieta e padrões alimentares saudáveis. Em contraste com as métricas tradicionais com foco em nutrientes, a classificação NOVA considera a qualidade global dos alimentos. Do ponto de vista da política de saúde pública, a classificação NOVA é vantajosa, pois as

evidências são derivadas de estudos que determinam a ingestão de alimentos em vez de nutrientes. Portanto, essas evidências podem ser traduzidas diretamente em políticas alimentares e orientações dietéticas. As recomendações para limitar os alimentos ultraprocessados são potencialmente mais simples de o público entender do que as recomendações específicas de nutrientes.

IMPLICAÇÕES. Embora as associações observadas precisem ser estudadas em populações etnicamente diversas e em outros ambientes, o nosso estudo tem implicações potenciais para a prevenção cardiovascular. Do ponto de vista da saúde pública, o nosso estudo sugere a necessidade de maiores esforços para implementar estratégias para toda a população. Essas estratégias podem incluir medidas fiscais, como tributação de bebidas adoçadas com açúcar e outros alimentos ultraprocessados, e recomendações sobre o nível de processamento nas diretrizes dietéticas nacionais. Outra estratégia promissora é exigir rótulos de advertência na frente da embalagem em produtos ultraprocessados (46). É importante ressaltar que as políticas devem ser elaboradas para aumentar simultaneamente a disponibilidade e a acessibilidade de alimentos nutritivos minimamente processados, especialmente para populações desfavorecidas.

Do ponto de vista da prática clínica, nossos resultados fornecem suporte para as diretrizes atuais do *American College of Cardiology*/da *American Heart Association* sobre a prevenção primária de doenças cardiovasculares, que recomenda minimizar a ingestão de carnes vermelhas processadas e carboidratos refinados (2). Nosso estudo expande ainda mais a base de evidências, ao reconhecer a importância clínica de uma gama mais ampla de alimentos ultraprocessados. Os médicos desempenham um papel fundamental no fornecimento de orientação nutricional baseada em evidências para os pacientes (47). Devido à conveniência, onipresença e acessibilidade dos alimentos ultraprocessados, um aconselhamento nutricional cuidadoso é necessário para criar dietas saudáveis para o coração, centradas no paciente e individualizadas.

CONCLUSÕES

Neste grande estudo prospectivo de base populacional de homens e mulheres, o consumo de uma ampla

variedade de alimentos ultraprocessados foi associado a um aumento do risco de eventos cardiovasculares e mortalidade, independentemente de outros fatores de risco cardiovascular. Essa relação foi consistente em ambos os sexos e diferentes faixas etárias. Nosso estudo fornece suporte para o aconselhamento nutricional e a promoção da saúde pública de padrões alimentares saudáveis para o coração, minimizando a ingestão de alimentos ultraprocessados.

AGRADECIMENTO. Os autores agradecem à Dra. Euri-dice Martinez Steele pela orientação na classificação dos dados dietéticos de acordo com a classificação NOVA.

APOIO FINANCEIRO E DECLARAÇÕES DOS AUTORES

As análises atuais não foram financiadas. O *Framingham Heart Study* é conduzido e apoiado pelo National Heart, Lung e Blood Institute (NHLBI) em colaboração com a Boston University (contrato nº N01-HC-25195). O apoio financeiro para os conjuntos de dados do Questionário de Frequência Alimentar de Framingham foi fornecido pelo Contrato ARS nº 53-3k06-5-10, Contrato ARS nºs 58-1950-9-001, 58-1950-4-401 e 58-1950-7-707. Este manuscrito não foi preparado em colaboração com os investigadores do *Framingham Heart Study* e não reflete necessariamente as opiniões ou pontos de vista do *Framingham Heart Study*, da Boston University ou do NHLBI. Os autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

CORRESPONDÊNCIA: Dr. Niyati Parekh, School of Global Public Health, New York University, 715-719 Broadway, Room 1220, Nova Iorque, Nova Iorque 10012, EUA. E-mail: niyati.parekh@nyu.edu. Twitter: [@JuulFilippa](https://twitter.com/JuulFilippa), [@georgeta](https://twitter.com/georgeta), [@Niyatiparekh5](https://twitter.com/Niyatiparekh5).

PERSPECTIVAS

COMPETÊNCIA EM CONHECIMENTO MÉDICO: A maior ingestão de alimentos ultraprocessados está associada a um maior risco de eventos cardíacos, independentemente da ingestão energética e da adiposidade.

PANORAMA TRANSACIONAL: Estudos futuros devem avaliar a associação entre alimentos ultraprocessados e doenças cardiovasculares em populações etnicamente diversas para desenvolver intervenções culturalmente apropriadas para a prevenção de doenças cardiovasculares.

REFERÊNCIAS

1. Roth GA, Johnson C, Abajobir A, et al. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1-25.
2. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:e177-232.
3. Monteiro CA, Moubarac JC, Cannon G, Ng SW, Popkin B. Ultra-processed products are becoming

- dominant in the global food system. *Obes Rev* 2013;14 Suppl 2:21-8.
4. Martinez Steele E, Baraldi LG, Louzada ML, Moubarac JC, Mozaffarian D, Monteiro CA. Ultra-processed foods and added sugars in the US diet: evidence from a nationally representative cross-sectional study. *BMJ Open* 2016;6:e009892.
 5. Monteiro CA, Cannon G, Levy RB, et al. Ultra-processed foods: what they are and how to identify them. *Public Health Nutr* 2019;22:936-41.
 6. Mozaffarian D. Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity: a comprehensive review. *Circulation* 2016;133:187-225.
 7. Fardet A, Rock E, Bassama J, et al. Current food classifications in epidemiological studies do not enable solid nutritional recommendations for preventing diet-related chronic diseases: the impact of food processing. *Adv Nutr* 2015;6:629-38.
 8. Chen X, Zhang Z, Yang H, et al. Consumption of ultra-processed foods and health outcomes: a systematic review of epidemiological studies. *Nutr J* 2020;19:86.
 9. Kim H, Hu EA, Rebholz CM. Ultra-processed food intake and mortality in the USA: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III, 1988-1994). *Public Health Nutr* 2019;22:1777-85.
 10. Srour B, Fezeu LK, Kesse-Guyot E, et al. Ultra-processed food intake and risk of cardiovascular disease: prospective cohort study (NutriNet-Sante). *BMJ* 2019;365:l1451.
 11. Dawber TR, Meadors GF, Moore FE Jr. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am J Public Health Nations Health* 1951;41:279-81.
 12. Kannel WB, Feinleib M, McNamara PM, Garrison RJ, Castelli WP. An investigation of coronary heart disease in families. The Framingham Offspring Study. *Am J Epidemiol* 1979;110:281-90.
 13. Feinleib M, Kannel WB, Garrison RJ, McNamara PM, Castelli WP. The Framingham Offspring Study. Design and preliminary data. *Prev Med* 1975;4:518-25.
 14. McKeown NM, Troy LM, Jacques PF, Hoffmann U, O'Donnell CJ, Fox CS. Whole-and refined-grain intakes are differentially associated with abdominal visceral and subcutaneous adiposity in healthy adults: the Framingham Heart Study. *Am J Clin Nutr* 2010;92:1165-71.
 15. Rimm EB, Giovannucci EL, Stampfer MJ, Colditz GA, Litin LB, Willett WC. Reproducibility and validity of an expanded self-administered semiquantitative food frequency questionnaire among male health professionals. *Am J Epidemiol* 1992;135:1114-26; discussion 27-36.
 16. Zipf G, Chiappa M, Porter K. National health and nutrition examination survey: plan of operations, 1999-2010. *Vital Health Stat* 2013;56:1-37.
 17. Nielsen SJ, Siega-Riz AM, Popkin BM. Trends in energy intake in U.S. between 1977 and 1996: similar shifts seen across age groups. *Obes Res* 2002;10:370-8.
 18. Willett W, Stampfer MJ. Total energy intake: implications for epidemiologic analyses. *Am J Epidemiol* 1986;124:17-27.
 19. D'Agostino RB Sr., Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117:743-53.
 20. Kannel WB, Sorlie P. Some health benefits of physical activity: the Framingham Study. *Arch Intern Med* 1979;139:857-61.
 21. Jonker JT, De Laet C, Franco OH, Peeters A, Mackenbach J, Nusselder WJ. Physical activity and life expectancy with and without diabetes: life table analysis of the Framingham Heart Study. *Diabetes Care* 2006;29:38-43.
 22. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric Standardization Reference Manual. Champaign, IL: Human Kinetics Press, 1988.
 23. WHO. Obesity and overweight: World Health Organization; 2020. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Accessed August 4, 2020.
 24. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001;103:1245-9.
 25. Troy LM, Jacques PF. Diets that follow the 2010 Dietary Guidelines for Americans (DGA) are associated with higher intakes of nutrients of concern. *FASEB J* 2012;26(S1):267.1.
 26. Sauder KA, Proctor DN, Chow M, et al. Endothelial function, arterial stiffness and adherence to the 2010 Dietary Guidelines for Americans: a cross-sectional analysis. *Br J Nutr* 2015;113:1773-81.
 27. Shan Z, Li Y, Baden MY, et al. Association between healthy eating patterns and risk of cardiovascular disease. *JAMA Intern Med* 2020;180:1090-100.
 28. Satija A, Bhupathiraju SN, Spiegelman D, et al. Healthful and unhealthful plant-based diets and the risk of coronary heart disease in U.S. adults. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:411-22.
 29. Schnabel L, Kesse-Guyot E, Alles B, et al. Association between ultra-processed food consumption and risk of mortality among middle-aged adults in France. *JAMA Intern Med* 2019;179:490-8.
 30. Rico-Campa A, Martinez-Gonzalez MA, Alvarez-Alvarez I, et al. Association between consumption of ultra-processed foods and all-cause mortality: SUN prospective cohort study. *BMJ* 2019;365:l1949.
 31. Blanco-Rojo R, Sandoval-Insausti H, Lopez-Garcia E, et al. Consumption of ultra-processed foods and mortality: a national prospective cohort in Spain. *Mayo Clin Proc* 2019;94:2178-88.
 32. Olubowale OT, Safford MM, Brown TM, et al. Comparison of expert adjudicated coronary heart disease and cardiovascular disease mortality with the National Death Index: results from the Reasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e004966.
 33. Hall KD, Ayuketah A, Brychta R, et al. Ultra-processed diets cause excess calorie intake and weight gain: an inpatient randomized controlled trial of ad libitum food intake. *Cell Metab* 2019;30:226.
 34. Fardet A. Minimally processed foods are more satiating and less hyperglycemic than ultra-processed foods: a preliminary study with 98 ready-to-eat foods. *Food Funct* 2016;7:2338-46.
 35. Rauber F, da Costa Louzada ML, Steele EM, Millett C, Monteiro CA, Levy RB. Ultra-processed food consumption and chronic non-communicable diseases-related dietary nutrient profile in the UK (2008(-)2014). *Nutrients* 2018;10:587.
 36. Micha R, Shulkin ML, Penalvo JL, et al. Etiologic effects and optimal intakes of foods and nutrients for risk of cardiovascular diseases and diabetes: systematic reviews and meta-analyses from the Nutrition and Chronic Diseases Expert Group (NutriCoDE). *PLoS One* 2017;12:e0175149.
 37. Johnson RK, Appel LJ, Brands M, et al. Dietary sugars intake and cardiovascular health: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2009;120:1011-20.
 38. Spreadbury I. Comparison with ancestral diets suggests dense acellular carbohydrates promote an inflammatory microbiota, and may be the primary dietary cause of leptin resistance and obesity. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2012;5:175-89.
 39. Zinocker MK, Lindseth IA. The Western diet-microbiome-host interaction and its role in metabolic disease. *Nutrients* 2018;10:365.
 40. Nettleton JE, Reimer RA, Shearer J. Reshaping the gut microbiota: impact of low calorie sweeteners and the link to insulin resistance? *Physiol Behav* 2016;164 Pt B:488-93.
 41. Chassaing B, Van de Wiele T, De Bodt J, Marzorati M, Gewirtz AT. Dietary emulsifiers directly alter human microbiota composition and gene expression ex vivo potentiating intestinal inflammation. *Gut* 2017;66:1414-27.
 42. Dalenberg JR, Patel BP, Denis R, et al. Short-term consumption of sucralose with, but not without, carbohydrate impairs neural and metabolic sensitivity to sugar in humans. *Cell Metab* 2020;31:493-502.e7.
 43. Calvo MS, Moshfegh AJ, Tucker KL. Assessing the health impact of phosphorus in the food supply: issues and considerations. *Adv Nutr* 2014;5:104-13.
 44. Schatzkin A, Kipnis V, Carroll RJ, et al. A comparison of a food frequency questionnaire with a 24-hour recall for use in an epidemiological cohort study: results from the biomarker-based Observing Protein and Energy Nutrition (OPEN) study. *Int J Epidemiol* 2003;32:1054-62.
 45. Subar AF, Freedman LS, Toozé JA, et al. Addressing current criticism regarding the value of self-report dietary data. *J Nutr* 2015;145:2639-45.
 46. Hall MG, Grummon AH. Nutrient warnings on unhealthy foods. *JAMA* 2020 Oct 1 [E-pub ahead of print].
 47. Freeman AM, Morris PB, Aspry K, et al. A clinician's guide for trending cardiovascular nutrition controversies: part II. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:553-68.
- PALAVRAS-CHAVE** doença cardiovascular, doença cardíaca coronária, Framingham Heart Study, Framingham Offspring Study, NOVA, alimentos ultraprocessados

COMENTÁRIO EDITORIAL



Riscos dietéticos e doença cardiovascular: precisamos mudar esse cenário

Gláucia Maria Moraes de Oliveira, MD, MSc, PhD*

A carga absoluta de doenças causada por riscos dietéticos (RD) aumentou nos últimos 30 anos globalmente, independentemente de como seja avaliada. As doenças cardiovasculares (DCV) são a consequência primária desses RD com 7,94 [II 95% 6,47 a 9,76] milhões de mortes/ano e 187,7 [II 95% 155,92 a 225,40] milhões de DALYs/ano atribuídos aos RD. As diferenças nas taxas de mortalidade e DALY padronizadas por idade nas populações refletem a interação complexa entre variações na qualidade da dieta, incluindo a quantidade de alimentos processados e ultraprocessados (UP), níveis de exposição a diferentes RD ditados pelas diferenças socioeconômicas e culturais, e acesso a intervenções de prevenção primária e secundárias das DCV. Prevê-se que as DCV causadas por RD aumentem rapidamente em países de baixa e média renda nos próximos anos (1).

Os países de língua portuguesa (PLP- Angola, Brasil, Cabo Verde, Guiné-Bissau, Moçambique, Portugal, São Tomé e Príncipe, Timor-Leste, Guiné Equatorial) partilham laços socioculturais derivados da colonização portuguesa comum, incluindo hábitos culturais. Aproximadamente 280 milhões de pessoas utilizam a língua portuguesa no mundo (216, milhões no Brasil), sendo a quinta língua mais falada no planeta (2). As DCV foram responsáveis por aproximadamente 30% do total das mortes na maioria dos PLP em 2019. Os PLP apresentaram incremento dos RD, fatores metabólicos, e hipertensão arterial sistólica atribuíveis a mortalidade por DCV entre 1990 e 2019. Os RD, associados com a glicemia de jejum e LDL-colesterol elevados estiveram entre os cinco fatores de risco mais importantes na maioria dos PLP em 1990 e em 2019, e foram correlacionados com os PLP com menor índice sociodemográfico em 2019 (SDI) (3).

Dentre os RD, o consumo de carne vermelha, carne processada, bebidas adoçadas com açúcar, ácidos graxos trans e sódio, variam entre os PLP. Portugal e Brasil apresentaram maiores DALYs/100 mil habitantes, em homens e mulheres, em 2019, atribuíveis ao consumo de carne vermelha, carne processada e bebidas adoçadas, enquanto o Timor Leste deteve as maiores taxas de DALYs/100 mil habitantes atribuíveis ao consumo de ácidos graxos trans e sódio. Essas taxas são maiores que as médias mundiais. (Figura 1) (4). Diferente do que se observa no EUA onde os UP constituem 58% da ingestão calórica diária (5), nos PLP o consumo de carne vermelha, carne processada, bebidas adoçadas, ácidos graxos trans e sódio contribuem com menor percentual do total de calorias ingeridas, mas são agravados pelo baixo consumo de frutas, vegetais, legumes, leite, grãos integrais e nozes e sementes (Figura 1).

Os RD compreendem um conjunto diversificado de exposições que variam de maneiras complexas ao longo do tempo, entre mulheres e homens, entre regiões geográficas, e ao longo da vida. A relação entre os diversos componentes do RD, como o consumo de UP, com o aumento do risco de morte por DCV, e seus componentes, foram pouco exploradas em estudos longitudinais.

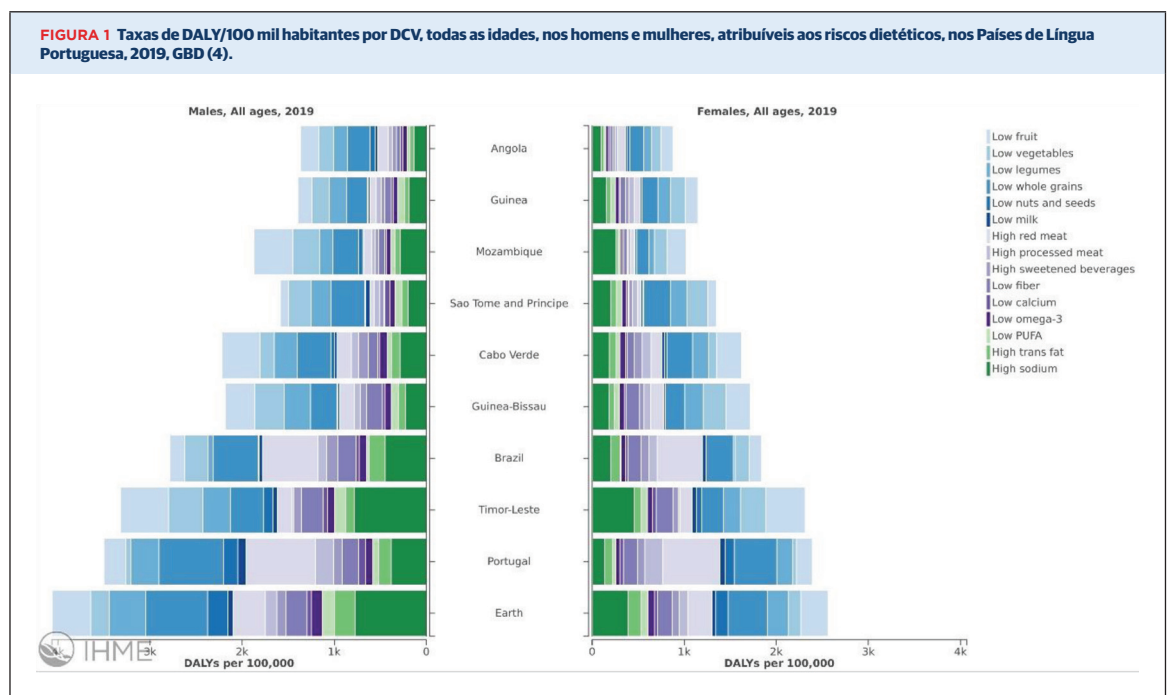
Juulet al. analisaram prospectivamente 3.003 adultos oriundos da *Framingham Offspring Cohort* sem DCV com dados dietéticos válidos medidos por questionário de frequência alimentar, e avaliaram as medidas antropométricas, e os fatores sociodemográficos e de estilo de vida entre 1991 a 2008. Relacionaram esses dados com a incidência de DCV até 2014, e mortalidade por DCV e total até 2017. Os UP foram definidos de acordo com a classificação NOVA. Foi empregado modelos de riscos proporcionais de COX, ajustados por idade, sexo, escolaridade, consumo de álcool, fumo e atividade

física, para determinar a associação entre a ingestão de UP (energia ajustada por porções/dia) e DCV. Os desfechos analisados foram morte coronária súbita e não repentina, infarto do miocárdio fatal e não fatal, acidente vascular cerebral (hemorrágico e isquêmico) fatal/não fatal, acidente isquêmico transitório, embolia cerebral, outras doenças cardiovasculares cerebrais, doença arterial periférica (definida como claudicação intermitente), e insuficiência cardíaca congestiva (hospitalizado ou não, diagnosticada por exames ou prontuários). A mortalidade por DCV, e a mortalidade total foram desfechos secundários. Durante o acompanhamento (1991 a 2014/2017), foram identificadas 713 mortes, incluindo 108 mortes por DCV, e 648 casos incidentes de DCV. Em média, os participantes consumiram 7,5 porções de UP por dia. Cada porção diária adicional de UP foi associada a 9% (IC 95%: 1,04-1,15), 5% (IC 95%: 1,02-1,08) e 9% (IC 95%: 1,02-1,16) de aumento de risco por doença coronariana, DCV geral e mortalidade por DCV, respectivamente (6). Os autores concluem que serão necessárias pesquisas adicionais em populações etnicamente diversas, mas que os achados sugerem benefícios cardiovasculares pela limitação do consumo de UP (6).

Ostfeld & Allen, no comentário editorial, observam as limitações e forças do estudo de Juul et al. As limitações apontadas foram confusão residual potenciais, imprecisões dos questionários de frequência alimentar, incapacidade de provar a causalidade pelo desenho

observacional, e homogeneidade da população dificultando a generalização dos dados. As forças relatadas foram o acompanhamento prospectivo de longo prazo, a avaliação rigorosa dos resultados, e a exclusão de indivíduos com DCV no início do estudo para limitar potencial causalidade reversa (7). Poderíamos acrescentar que a modificação dos RD são de difícil avaliação fora do ambiente altamente controlado, e que as influências culturais, ambientais e socioeconômicas permeiam os hábitos alimentares complicando as avaliações causais ao longo da vida.

Mais estudos precisam ser realizados para que possamos entender a influência dos RD, incluindo o consumo de UP na mortalidade e carga por DCV nas diversas regiões do globo. Políticas públicas de redução do consumo de sal se mostraram eficazes em Portugal e poderiam ser estendidas aos demais PLP (8). O mesmo poderia acontecer com o consumo de bebidas adoçadas e ácidos graxos trans. O estilo de vida globalizado e os fortes interesses comerciais, que levam ao aumento do consumo de alimentos não saudáveis, se tornaram um grande desafio para os formuladores de políticas públicas. A conscientização da população sobre a importância de padrão alimentar saudável é o desafio no nível individual. Cabe a nós, profissionais de saúde, mudar esse cenário, e enquanto houver vontade, tenderemos a encontrar um caminho. E se não formos nós, quem será capaz de melhorar a saúde da população e dos nossos pacientes?



REFERÊNCIAS

1. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):2982-3021.
2. Comunidade dos Países de Língua Portuguesa Lisbon, Portugal: CPLP; 2017 [Available from: <https://www.cplp.org/>. acessado em 24 de julho de 2021.
3. Nascimento BR, Brant LCC, Oliveira GMM, Malachias MVB, Reis GMA, Teixeira RA, et al. Cardiovascular Disease Epidemiology in Portuguese-Speaking Countries: data from the Global Burden of Disease, 1990 to 2016. *Arq Bras Cardiol*. 2018;110(6):500-11.
4. Disease GB. GBD Compare | Viz Hub: 2018 University of Washington; 2016 [Available from: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>.
5. Martinez Steele E, Baraldi LG, Louzada ML, Moubarac JC, Mozaffarian D, Monteiro CA. Ultraprocessed foods and added sugars in the US diet: evidence from a nationally representative cross-sectional study. *BMJ Open* 2016;6:e009892.
6. Juul F, Vaidean G, Lin Y, Deierlein AL, Parekh N. Ultra-processed foods and incident cardiovascular disease in the Framingham Offspring Study. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77:1520-31.
7. Ostfeld, RJ & Allen KE. Ultra-Processed Foods and Cardiovascular Disease Where Do We Go From Here? *J Am Coll Cardiol* 2021; 77: 5 3 2 - 4
8. D. Abreu, P. Sousa, C. Matias-Dias, F. J. Pinto Cardiovascular disease and high blood pressure trend analyses from 2002 to 2016: after the implementation of a salt reduction strategy. *BMC Public Health*. 2018; 18: 722.

Suporte nutricional individualizado para pacientes hospitalizados com insuficiência cardíaca crônica



Lara Hersberger, MD,^{a,b,*} Anna Dietz,^{a,b,*} Helene Bürgler,^{a,b} Annika Bargetzi, MD,^{a,b} Laura Bargetzi, MD,^{a,b} Nina Kägi-Braun, MD,^a Pascal Tribolet, RD,^c Filomena Gomes, PHD,^{a,d} Claus Hoess, MD,^e Vojtech Pavlicek, MD,^e Stefan Bilz, MD,^f Sarah Sigrist, MD,^f Michael Brändle, PHD,^f Christoph Henzen, PHD,^g Robert Thomann, MD,^h Jonas Rutishauser, PHD,ⁱ Drahomir Aujesky, PHD,^j Nicolas Rodondi, PHD,^{j,k} Jacques Donzé, PHD,^{j,l} Zeno Stanga, PHD,^m Beat Mueller, PHD,^{a,b} Philipp Schuetz, MD, MPH^{a,b}

RESUMO

CONTEXTO A deterioração do estado nutricional durante a hospitalização em pacientes com insuficiência cardíaca crônica aumenta a mortalidade. Ainda não está claro se o suporte nutricional durante a hospitalização reduz esses riscos ou, pelo contrário, pode ser nocivo devido ao aumento da ingestão de sal e fluidos.

OBJETIVOS O objetivo deste ensaio foi estudar o efeito do suporte nutricional na mortalidade em pacientes hospitalizados com insuficiência cardíaca crônica em risco nutricional.

MÉTODOS Um total de 645 pacientes com insuficiência cardíaca crônica (36% [n = 234] com descompensação aguda) participaram do ensaio aberto iniciado pelos investigadores EFFORT (*Effect of early nutritional support on Frailty, Functional Outcomes and Recovery of malnourished medical inpatients*/Efeito do suporte nutricional precoce na fragilidade, desfechos funcionais e recuperação de pacientes internados desnutridos). Os pacientes foram randomizados para receber suporte nutricional individualizado guiado pelo protocolo para atingir metas de energia, proteínas e de micronutrientes (grupo intervenção) ou alimentação hospitalar padrão (grupo controle). O desfecho primário foi mortalidade por todas as causas em 30 dias.

RESULTADOS A mortalidade além de 180 dias aumentou com a desnutrição de maior gravidade (*odds ratio* por aumento de 1 ponto no escore do *Nutritional Risk Screening 2002*: 1,65; intervalo de confiança [IC] de 95%: 1,21 a 2,24; p = 0,001). Em 30 dias, 27 dos 321 pacientes do grupo intervenção (8,4%) morreram, em comparação com 48 de 324 (14,8%) dos pacientes no grupo controle (*odds ratio*: 0,44; IC 95%: 0,26 a 0,75; p = 0,002). Os pacientes em alto risco nutricional apresentaram o maior benefício do suporte nutricional. Os efeitos na mortalidade continuaram significativos ao final do seguimento de 180 dias. Os pacientes do grupo intervenção também tiveram menor risco de eventos cardiovasculares maiores em 30 dias (17,4% vs. 26,9%; *odds ratio*: 0,50; IC 95%: 0,34 a 0,75; p = 0,001).

CONCLUSÕES Entre pacientes hospitalizados com insuficiência cardíaca crônica em alto risco nutricional, o suporte nutricional individualizado reduz os eventos cardiovasculares adversos e a mortalidade em comparação com a alimentação hospitalar padrão. Os dados apoiam a triagem de desnutrição no momento da internação hospitalar, seguida por uma estratégia de suporte nutricional individualizado nessa população de pacientes vulneráveis. (Effect of Early Nutritional Therapy on Frailty, Functional Outcomes and Recovery of Undernourished Medical Inpatients Trial [EFFORT]; NCT02517476) (J Am Coll Cardiol 2021;77:2307-19) © 2021 pela American College of Cardiology Foundation.



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

^aDepartamento Universitário de Medicina, Divisão de Medicina Interna Geral e de Emergência, Kantonsspital Aarau, Aarau, Suíça; ^bFaculdade de Medicina da Universidade da Basileia, Basileia, Suíça; ^cMedicina Interna, Spital Lachen, Oberdorf, Suíça; ^dThe New York Academy of Sciences, Nova Iorque, Nova Iorque, EUA; ^eMedicina Interna, Kantonsspital Muensterlingen, Muensterlingen, Suíça; ^fMedicina Interna e Endocrinologia/Diabetes, Kantonsspital St. Gallen, St. Gallen, Suíça; ^gMedicina Interna, Kantonsspital Luzern, Lucerna, Suíça; ^hDepartamento de Medicina Interna, Buegerspital Solothurn, Solothurn, Suíça; ⁱMedicina Interna, Kantonsspital Baden, Baden, Suíça; ^jDepartamento de Medicina Interna, Insepspital, Bern University Hospital, Universidade de Berna, Berna, Suíça; ^kInstituto de Saúde Primária (BIHAM), Universidade de Berna, Berna, Suíça; ^lDivisão de Medicina Interna Geral, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, EUA; e ^mDivisão de Diabetologia, Endocrinologia, Medicina Nutricional & Metabolismo, Insepspital, Bern University Hospital, Universidade de Berna, Berna, Suíça. *A Dra. Hersberger e a Sra. Dietz contribuíram igualmente para este trabalho.

Os autores atestam que estão em conformidade com os comitês de estudos humanos e regulamentos de bem-estar animal das instituições a que estão vinculados e com as diretrizes da agência norte-americana *Food and Drug Administration*, incluindo o consentimento dos pacientes quando apropriado. Para mais informações, acesse o [Author Center](#).

Manuscrito recebido em 14 de janeiro de 2021; manuscrito revisado recebido em 10 de março de 2021, aceito em 15 de março de 2021.

A desnutrição é um fator de risco bem conhecido dos desfechos ruins dos pacientes na população médica hospitalizada (1) e mais especificamente entre pacientes com insuficiência cardíaca crônica (2-4). A apresentação clínica da desnutrição pode variar, incluindo perda de apetite e/ou de peso, perda de massa muscular com sarcopenia e caquexia cardíaca grave (5,6). Embora a caquexia cardíaca esteja fortemente relacionada com a desnutrição, a sua definição também inclui a presença de inflamação e perda de peso não intencional de pelo menos 6% em 6 a 12 meses (7,8). Até 40% dos pacientes com insuficiência cardíaca crônica atendem a esses critérios (8), o que pode ser explicado por diferentes fatores de risco, incluindo idade avançada, maior carga de comorbidades, má absorção causada por edema intestinal, perda de apetite e anorexia causadas por citocinas elevadas e inflamação e fadiga e dispnéia que prejudicam as atividades de vida diária (9,10). Além disso, uma vez internados, os pacientes com insuficiência cardíaca crônica têm alto risco de deterioração adicional do seu estado nutricional (11).

Para impedir os desfechos adversos associados à desnutrição, as atuais diretrizes de prática clínica recomendam iniciar o suporte nutricional durante a internação em pacientes em risco de desnutrição (12,13). Contudo, há poucas evidências relativas à população de pacientes com insuficiência cardíaca (2,14,15). Uma revisão sistemática recente identificou cinco ensaios que envolviam pacientes com insuficiência cardíaca, sendo que apenas um deles informava dados de mortalidade (16). Esse ensaio, realizado na Espanha, com 120 pacientes incluídos, informou uma forte redução na mortalidade, de mais de 50% durante um período de 6 meses (3). Ainda assim, apesar dos resultados promissores, atualmente temos evidências insuficientes com relação aos benefícios clínicos do suporte nutricional hospitalar para pacientes com insuficiência cardíaca. É importante ressaltar o dano em potencial decorrente do aumento da ingestão de sal e fluidos associados com o suporte nutricional para pacientes com insuficiência cardíaca.

Atualmente, as diversas diretrizes internacionais de cardiologia recomendam uma abordagem multidisciplinar para prevenir a desnutrição, incluindo monitorar regularmente o peso corporal e evitar a ingestão de fluidos e sal em excesso (17-19). Contudo, devido à ausência de dados de ensaios de alta qualidade, não há recomendações específicas em relação ao suporte nutricional de pacientes hospitalizados com insuficiência cardíaca crônica (17-19). Neste estudo, realizamos uma análise secundária pré-planejada de um estudo randomizado multicêntrico na Suíça (20,21) para investigar o efeito do suporte nutricional durante a internação hospitalar em comparação com

a alimentação hospitalar padrão e outros desfechos clínicos em pacientes com insuficiência cardíaca crônica.

MÉTODOS

DESENHO DO ESTUDO. Esta análise secundária incluiu todos os pacientes com insuficiência cardíaca crônica que participaram do ensaio EFFORT (*Effect of early nutritional support on Frailty, Functional Outcomes and Recovery of malnourished medical inpatients*/Efeito do suporte nutricional precoce na fragilidade, desfechos funcionais e recuperação de pacientes internados desnutridos) (20,21). O EFFORT foi um ensaio clínico randomizado prospectivo, não comercial e multicêntrico para investigar o efeito do suporte nutricional precoce nos desfechos médicos em pacientes em risco de desnutrição. O protocolo do estudo e os principais resultados foram publicados anteriormente em outro artigo. O Comitê de Ética do Noroeste Suíço (*Ethikkommission Nordwest- und Zentralschweiz* — EKNZ; 2014_001) aprovou o ensaio, que foi registrado em ClinicalTrials.gov (NCT02517476). Um total de oito hospitais secundários e terciários da Suíça participaram do estudo.

POPULAÇÃO DE PACIENTES. Para o ensaio inicial, triamos todos os pacientes no momento da internação hospitalar em relação ao risco de desnutrição usando o *Nutritional Risk Screening 2002* (NRS) (22). O NRS é uma ferramenta de triagem de desnutrição baseada em autorrelato do paciente que inclui itens para a avaliação do estado nutricional atual e da gravidade da doença.

Para o ensaio, incluímos os pacientes adultos com escore NRS total ≥ 3 pontos, com tempo de permanência (TDP) esperado de mais de 4 dias e que forneceram consentimento informado por escrito. Excluímos os pacientes tratados nas unidades de terapia intensiva ou cirúrgicas; pacientes incapazes de ingestão por via oral; pacientes que recebiam suporte nutricional a longo prazo no momento da internação hospitalar; pacientes com doença terminal, cirurgia de derivação gástrica, anorexia nervosa, pancreatite aguda, insuficiência hepática aguda, fibrose cística ou transplante de células-tronco; e pacientes incluídos anteriormente no ensaio. Todos os pacientes elegíveis para essa análise secundária tinham diagnóstico documentado de insuficiência cardíaca crônica no momento da internação hospitalar, confirmado e validado por uma revisão completa do prontuário após a alta hospitalar. Assim, o informe de insuficiência cardíaca difere do ensaio original, no qual o diagnóstico se baseou apenas nos dados da internação. Em conformidade com as diretrizes da *European Society of Cardiology*, estratificamos

ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

AVC = acidente vascular cerebral

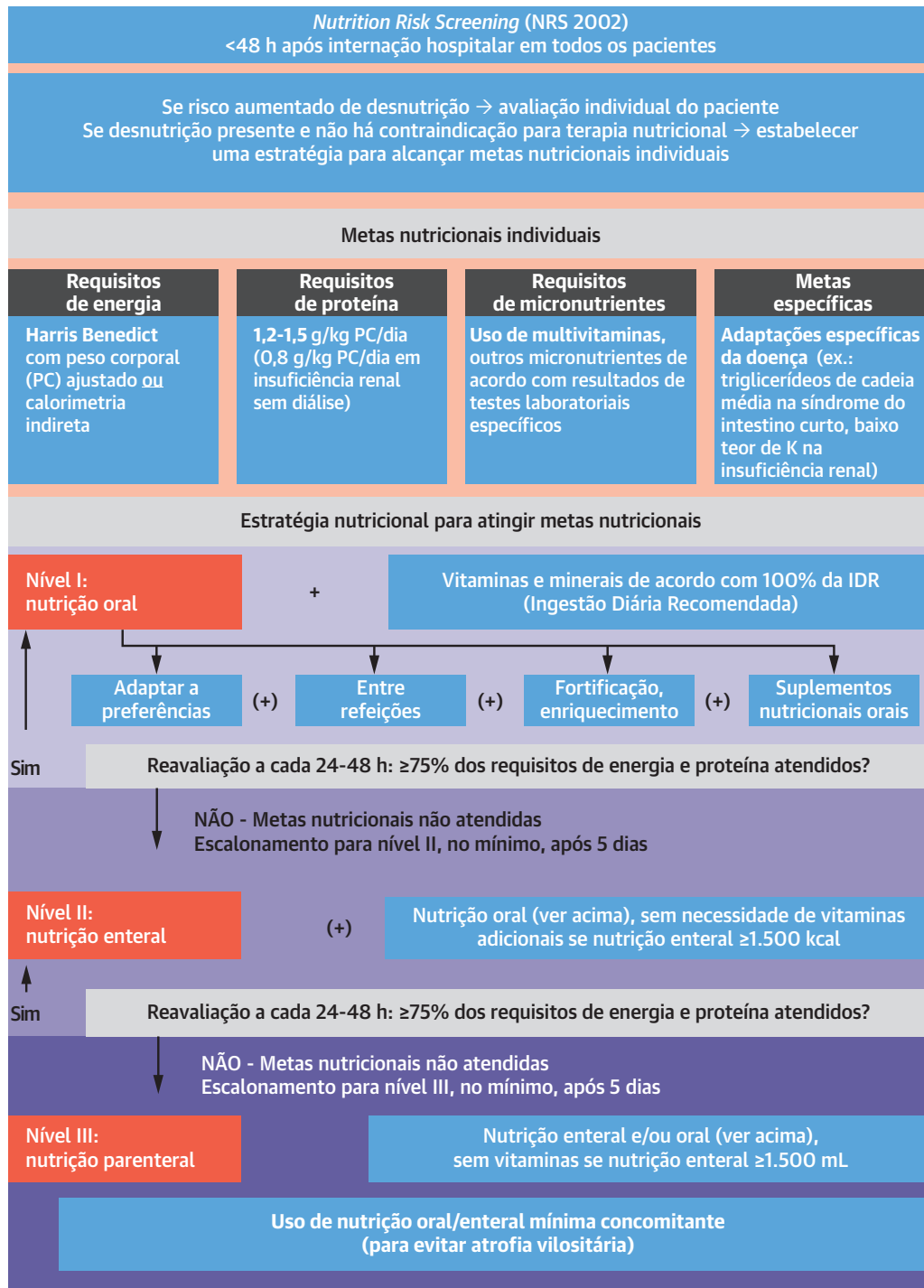
ECAM = eventos cardiovasculares adversos maiores

ESC = *European Society of Cardiology*

FE = fração de ejeção

NRS = *Nutritional Risk Screening 2002*

TDP = tempo de permanência

FIGURA 1 Algoritmo nutricional usado durante o ensaio

O protocolo para suporte nutricional foi adaptado de acordo com uma conferência para consenso prévia (23) e incluiu a primeira triagem, seguida pela definição das metas individualizadas de energia, proteína e micronutrientes e, então, pelo desenvolvimento de um plano nutricional individual para atingir tais metas nutricionais com o uso de nutrição oral, enteral e parenteral.
NRS = *Nutritional Risk Screening* 2002; PC = peso corporal.

os pacientes com insuficiência cardíaca de acordo com a sua fração de ejeção (FE), dividindo-os em três grupos: 1) FE reduzida (FE <40%); 2) FE intermediária (FE 40% a 49%); e 3) FE preservada (FE ≥50%).

RANDOMIZAÇÃO E INTERVENÇÃO DO ESTUDO. Após a inclusão no estudo, os pacientes foram distribuídos aleatoriamente em números iguais, usando um sistema Web interativo, entre o grupo intervenção (que recebeu suporte nutricional individualizado, de acordo com um protocolo de implementação) (Figura 1, adaptado de acordo com uma conferência para consenso prévia [23]) e o grupo controle (que recebeu alimentação hospitalar padrão). No grupo intervenção, o suporte nutricional foi iniciado assim que possível após a randomização, em até 48 h da internação hospitalar. Os pacientes receberam suporte nutricional individualizado para atingir metas de energia e proteicas, definidas para cada paciente no momento da internação hospitalar por um nutricionista registrado treinado. Os requisitos de energia foram estimados com base na equação de Harris-Benedict ajustada para o peso [24]. A ingestão proteica diária foi estabelecida em 1,2 a 1,5 g/kg de peso corporal para ajustar para a proteólise elevada durante a fase aguda da doença [25], com metas menores para pacientes com insuficiência renal aguda (0,8 g/kg de peso corporal). Para atingir esses objetivos, um plano nutricional individual foi desenvolvido por um nutricionista registrado treinado para cada paciente. O plano inicialmente baseou-se na nutrição oral fornecida pela cozinha do hospital (incluindo ajustes alimentares correspondentes às preferências dos pacientes, fortificação de alimentos [ex.: enriquecimento da alimentação hospitalar com proteína em pó] e distribuição de lanches para os pacientes entre as refeições) e suplementos nutricionais orais [26,27]. Um aumento subsequente do suporte nutricional para alimentação enteral por tubo ou parenteral foi recomendado se não fosse possível atingir ao menos 75% das metas de energia e proteicas em até 5 dias. A ingestão nutricional foi reavaliada a cada 24 a 48 h durante a internação por um nutricionista registrado treinado com base nos diários alimentares de cada paciente. Após a alta hospitalar, os pacientes receberam aconselhamento nutricional, e, se indicado, foram receitados suplementos nutricionais orais no ambiente ambulatorial. Não houve seguimento planejado relativo à ingestão nutricional no ambiente ambulatorial.

Os pacientes do grupo controle receberam alimentação hospitalar padrão, conforme sua capacidade e desejo de comer, sem consultas nutricionais e sem recomendação para suporte nutricional adicional. Os hospitais suíços oferecem alimentação europeia/internacional padrão. A ingestão de sal não foi restrita nos hospitais participantes, e a restrição de fluidos foi

TABELA 1 Características iniciais dos pacientes		
	Grupo Controle (n = 324)	Grupo Intervenção (n = 321)
Características sociodemográficas		
Sexo masculino	175 (61,0)	156 (55,7)
Média de idade, anos	79,0 (10,2)	78,7 (9,4)
Faixa etária, anos		
<65	17 (5,2)	11 (3,4)
65-75	78 (24,1)	96 (29,9)
>75	229 (70,7)	214 (66,7)
Avaliação nutricional		
Índice de massa corporal médio, kg/m ²	25,3 (5,1)	25,5 (5,6)
Peso corporal médio, kg	72,0 (15,1)	72,7 (17,6)
Escore NRS total, pontos		
3	104 (32,1)	94 (29,3)
4	129 (39,8)	115 (35,8)
5	73 (22,5)	94 (29,3)
>5	18 (5,6)	18 (5,6)
Informação relativa a insuficiência cardíaca congestiva		
Insuficiência cardíaca aguda	117 (36,1)	117 (36,4)
Insuficiência cardíaca estável crônica	207 (63,9)	204 (63,6)
Fração de ejeção, %		
<40	29 (18,8)	37 (22,0)
40-49	65 (42,2)	70 (41,7)
≥50	60 (39,0)	61 (36,3)
Etiologia da insuficiência cardíaca		
Hipertensiva	168 (51,9)	172 (53,6)
Coronariana	185 (57,1)	182 (56,7)
Valvar	127 (39,2)	108 (33,6)
Outra	25 (7,7)	25 (7,8)
Doença arterial coronariana		
Evidência de DAC	211 (65,1)	226 (70,4)
Sem isquemia aguda presente	160 (55,7)	174 (62,1)
Isquemia aguda	17 (5,2)	14 (4,4)
Fatores de risco cardiovasculares		
Diabetes	93 (28,7)	88 (27,4)
Dislipidemia	109 (33,6)	115 (35,8)
Hipertensão	211 (65,1)	208 (64,8)
Obesidade	58 (17,9)	65 (20,2)
Histórico familiar de DAC	29 (9,0)	32 (10,0)
Uso ativo de nicotina	108 (33,3)	102 (31,8)
Outras comorbidades		
Histórico de AVC/ataque isquêmico transitório	42 (13,0)	30 (9,3)
DAP	50 (15,4)	41 (12,8)
Valores laboratoriais na internação, média		
LDL, mmol/L (n = 291)	1,8 ± 0,9	1,8 ± 0,9
HDL, mmol/L (n = 294)	1,0 ± 0,4	1,1 ± 0,4
Triglicerídeos, mmol/L (n = 309)	1,4 ± 0,8	1,4 ± 0,7
HbA1c, % (n = 140)	7,2 ± 1,7	7,2 ± 1,6
CK, U/L (n = 420)	157 ± 285	253 ± 1.269
CK-MB, ug/L (n = 223)	38 ± 30	41 ± 29
Troponina T de alta sensibilidade, ng/L (n = 105)	79 ± 114	230 ± 1.060
Troponina I de alta sensibilidade, ng/L (n = 183)	1.148 ± 4.521	807 ± 3.161
TFG, mL/min/1,73 m ² (n = 402)	37,2 ± 16,0	33,2 ± 16,0

Continua na próxima página

prescrita individualmente, com base na situação médica do paciente.

DESFECHOS. O desfecho primário da análise foi mortalidade por todas as causas até o dia 30 após a inclusão

TABELA 1 Continuação

	Grupo Controle (n = 324)	Grupo Intervenção (n = 321)
NT-proBNP, ng/L (n = 294)		
<1.300	39 (25,2)	35 (25,2)
1.301-4.261	39 (25,2)	34 (24,5)
4.262-12.284	42 (27,1)	32 (23,0)
>12.284	35 (22,6)	38 (27,3)
Comorbidades no momento da internação hospitalar com base na codificação de rotina		
Infecção	88 (27,2)	91 (28,3)
Fragilidade	38 (11,7)	32 (10,0)
Doença maligna	33 (10,2)	16 (5,0)
Doença pulmonar	20 (6,2)	26 (8,1)
Outro	54 (16,7)	74 (23,1)
Os valores são n (%), n, média ± desvio padrão ou n. Insuficiência cardíaca inclui insuficiência cardíaca congestiva e/ou fração de ejeção <40% e/ou insuficiência cardíaca aguda. CK = creatinina quinase; CK-MB = creatinina quinase banda miocárdica; DAC = doença arterial coronariana; DAP = doença arterial periférica; HbA1C = hemoglobina A1C; HDL = lipoproteína de alta densidade; LDL = lipoproteína de baixa densidade; NRS = <i>Nutritional Risk Screening 2002</i> ; NT-proBNP = peptídeo natriurético do tipo N-terminal pró-B; TFG = taxa de filtração glomerular.		

no ensaio. Para confirmar as informações de desfechos, enfermeiros treinados do estudo, cegados para a intervenção, conduziram entrevistas telefônicas com todos os pacientes. Se o paciente não pudesse fornecer informações, um familiar ou o médico da família confirmou a sua sobrevivência. Os desfechos secundários incluíram: 1) eventos cardiovasculares adversos maiores (ECAMs), incluindo infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral (AVC) e morte em até 30 dias; 2) complicações maiores, incluindo ECAM, insuficiência renal aguda ou infecção exigindo tratamento com antibióticos até 30 dias após a inclusão; 3) TDP da hospitalização índice; 4) readmissão hospitalar não eletiva; e 5) necessidade de internação em uma unidade de terapia intensiva. Também avaliamos desfechos funcionais, incluindo qualidade de vida, comprometimento funcional, fraturas e quedas acidentais. Para avaliar o comprometimento

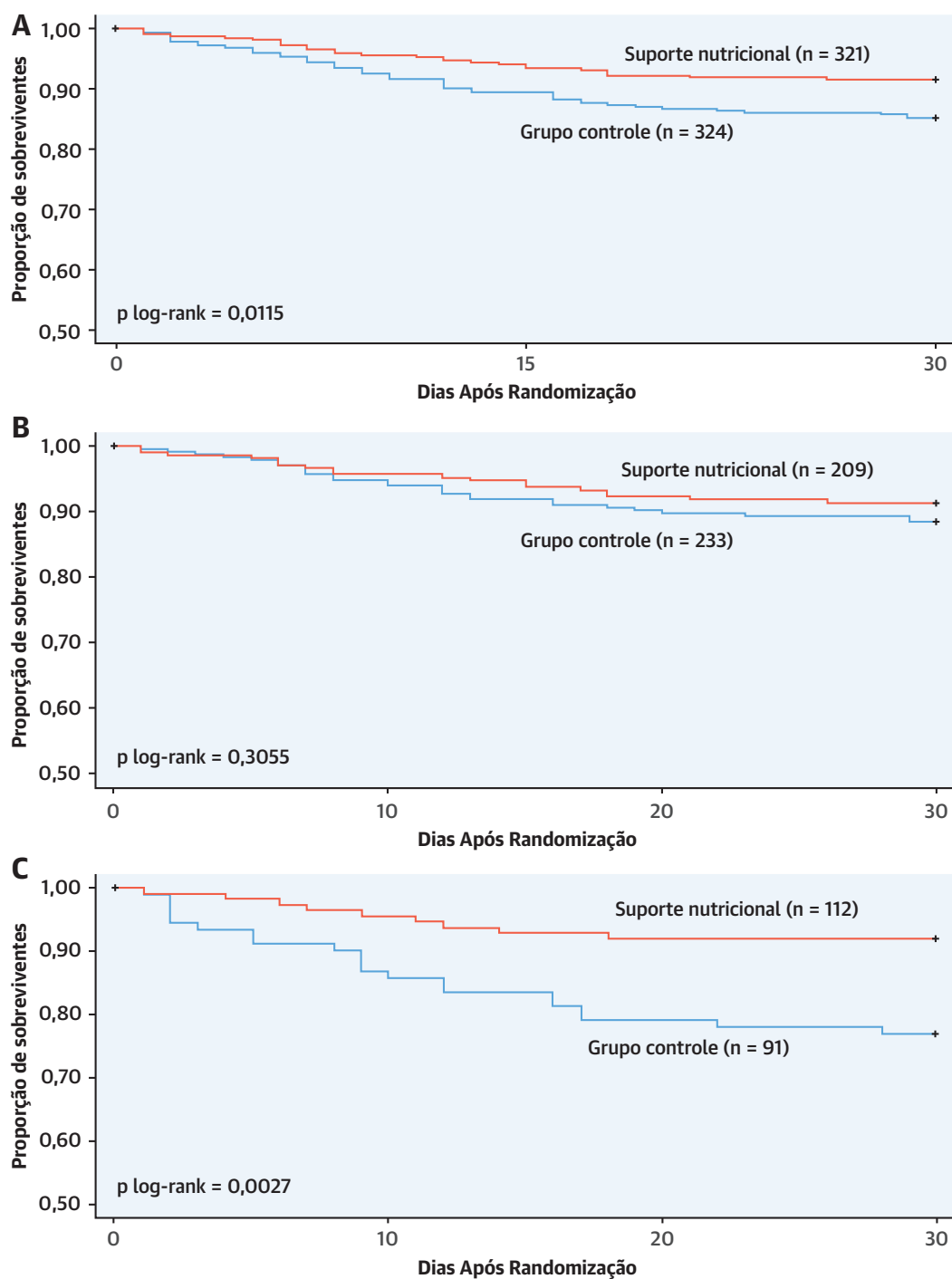
funcional em atividades de vida diária, usamos o índice de Barthel e nos concentramos em um declínio de pelo menos 10% no desempenho funcional. A qualidade de vida foi avaliada com a Escala de Qualidade de Vida Europeia de 5 Dimensões (EQ-5D), que vai de 0 a 1 ponto, com um escore maior indicativo de melhor qualidade de vida. Além disso, utilizamos a combinação do EQ-5D e da escala visual analógica EQ-5D, com escores de 0 a 100 pontos, sendo escores maiores novamente indicativos de melhor qualidade de vida. Para um desfecho secundário adicional, também avaliamos a mortalidade após um período de seguimento de 6 meses, no qual tivemos informações de 1.995 dos 2.028 pacientes (98%) incluídos no ensaio inicial (28).

ANÁLISES ESTATÍSTICAS. Utilizamos uma abordagem estatística semelhante à do ensaio original (20,21). Testamos a hipótese de que o suporte nutricional individualizado é superior à alimentação hospitalar padrão com relação à mortalidade e a outros desfechos secundários. Realizamos todas as análises na população com intenção de tratar, que incluía todos os pacientes com insuficiência cardíaca crônica submetidos à randomização, a menos que retirassem seu consentimento. Para o desfecho primário, comparamos as frequências usando o teste do qui-quadrado. Para investigar o efeito do suporte nutricional nos desfechos, criamos um modelo de regressão logística ajustado para fatores prognósticos predefinidos (índice de Barthel e escores NRS no início) e centro de estudo. Informamos as *odds ratios* (ORs) ajustadas e intervalos de confiança (ICs) de 95% correspondentes. Usamos o teste *t* de Student e modelos de regressão linear para desfechos contínuos e o método de Kaplan-Meier para representar graficamente análises de tempo-para-evento. Realizamos todas as análises estatísticas com o *software* STATA 15.1 (Stata Corp., College Station, Texas, EUA). Um valor

TABELA 2 Associação entre NRS e desfechos clínicos

	NRS ≤4 pontos (n = 442)	NRS >4 pontos (n = 203)	Valor de p	HR, OR, coeficiente	Análise de regressão (não ajustada)		Análise de regressão (ajustada)	
					IC 95%	Valor de p	IC 95%	Valor de p
Desfecho primário								
Mortalidade por todas as causas, dia 30	45 (10,2)	30 (14,8)	0,091	HR	1,50 (0,945 a 2,38)	0,085	1,53 (0,95 a 2,47)	0,078
Mortalidade por todas as causas, dia 180	109 (24,7)	78 (38,4)	<0,001	HR	1,73 (1,29 a 2,31)	<0,001	1,65 (1,21 a 2,244)	0,001
Desfecho cardiovascular principal								
ECAM	89 (20,1)	54 (26,6)	0,066	OR	1,43 (0,97 a 2,12)	0,067	1,53 (0,86 a 2,73)	0,146
Outros desfechos hospitalares								
Internação na unidade de tratamento intensivo	16 (3,6)	4 (2,0)	0,26	OR	0,53 (0,17 a 1,62)	0,269	0,76 (0,14 a 1,52)	0,205
Readmissão hospitalar não eletiva	41 (9,3)	15 (7,4)	0,43	OR	0,78 (0,43 a 1,41)	0,424	0,76 (0,52 a 1,10)	0,146
Readmissão hospitalar não eletiva em até 180 dias	129 (29,2)	47 (23,2)	0,11	OR	0,91 (0,65 a 1,27)	0,573	0,94 (0,66 a 1,35)	0,763
Tempo médio de internação hospitalar, dias	10,1 ± 6,7	10,1 ± 6,7	0,93	Coeficiente	0,05 (-1,05 a 1,16)	0,926	0,47 (-0,71 a 1,64)	0,435
Os valores são n (%) média ± desvio padrão, a menos que indicado de outra forma. Os modelos foram ajustados para sexo, randomização, centro de estudo, diagnóstico na internação e comorbidades. ECAM = eventos cardiovasculares adversos maiores (incluindo infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e mortalidade por todas as causas); EQ-5D = EuroQol 5 Dimensões; EVA = escala visual analógica; HR = <i>hazard ratio</i> ; IC = intervalo de confiança; NRS = <i>Nutritional Risk Screening 2002</i> ; OR = <i>odds ratio</i> .								

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Estimativa de Kaplan-Meier de mortalidade em 30 dias com risco nutricional moderado e alto



Hersberger, L. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(18):2307-19.

(A) Tempo até a morte mostrado para pacientes que receberam suporte nutricional (grupo intervenção) e pacientes do grupo controle ($p \leq 0,00115$). (B) Risco nutricional moderado, definido pelo escore do *Nutritional Risk Screening 2002* de 3 ou 4 pontos. (C) Risco nutricional alto, definido pelo escore do *Nutritional Risk Screening 2002* de >4 pontos.

de $p < 0,05$ (para um teste bilateral) foi considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS

A análise incluiu 645 pontos com diagnóstico documentado de insuficiência cardíaca crônica (321 pacientes no grupo intervenção e 324 pacientes no grupo controle). A [Figura Suplementar 1](#) mostra o fluxograma dos pacientes durante o ensaio. A idade mediana foi de 78,8 anos, 52% eram homens, e todos os pacientes estavam em risco de desnutrição de acordo com o seu escore NRS (escore NRS total ≥ 3 pontos). Os pacientes tinham alta carga de comorbidades, incluindo 181 pacientes (28%) com diabetes, 450 (70%) com hipertensão e 119 (18%) com obesidade. Um total de 36% dos pacientes foram hospitalizados por insuficiência cardíaca aguda, e 64% tinham insuficiência cardíaca crônica e outras doenças agudas que exigiram hospitalização. Os braços de randomização foram bem equilibrados em relação às características iniciais ([Tabela 1](#)).

ASSOCIAÇÃO DE RISCO NUTRICIONAL COM DESFECHOS CLÍNICOS. Primeiro, investigamos as associações entre risco nutricional baseado no escore NRS total e desfechos clínicos ([Tabela 2](#)). Em comparação com pacientes com escores de risco nutricional moderado (escore NRS total de 3 ou 4 pontos), os pacientes com alto risco nutricional (escore NRS total > 4 pontos) tiveram um aumento de 65% no risco de mortalidade em 180 dias (24,7% vs. 38,4%; *hazard ratio* [HR] ajustada: 1,65; IC 95%: 1,21 a 2,24; $p = 0,001$). Os resultados também confirmaram as estimativas de sobrevivência de Kaplan-Meier, que indicaram um tempo menor até a morte entre pacientes com risco nutricional mais elevado ([Ilustração Central, Figuras Suplementares 2 e 3](#)).

Além disso, investigamos as associações dos diferentes componentes individuais do NRS (ou seja, índice de massa corporal, perda de peso não intencional, ingestão de alimentos reduzida, perda de apetite e gravidade da doença) com a mortalidade para entender qual parte determina o risco de mortalidade elevado ([Tabela 3](#)). A baixa ingestão de alimentos dos requisitos normais na semana anterior teve a maior associação com a mortalidade.

EFEITO DO SUPORTE NUTRICIONAL NOS DESFECHOS CLÍNICOS. A maioria dos pacientes no grupo intervenção recebeu apenas suporte nutricional oral, incluindo suplementos nutricionais orais (nutrição nível I) ([Figura 1](#)), apenas 2 pacientes (0,7%) precisaram de alimentação enteral por tubo, e 5 pacientes (1,7%) precisaram de nutrição parenteral. Em comparação com os pacientes no grupo controle, os pacientes no

grupo intervenção tiveram valores significativamente maiores de ingestão de energia média diária (1.419 ± 589 kcal vs. 1.190 ± 517 kcal, diferença ajusta de 257 kcal/dia [IC95%: 172 a 343 kcal/dia; $p < 0,001$]) e ingestão proteica média diária ($53,4 \pm 22,9$ g/dia vs. $46,7 \pm 21,1$ g/dia, diferença ajustada de 8,2 g/dia [IC95%: 4,7 a 11,7 g/dia; $p < 0,001$]). Após a alta hospitalar, 25,2% dos pacientes do grupo intervenção receberam suporte nutricional oral no contexto ambulatorial, em comparação com apenas 0,9% dos pacientes no grupo controle.

Após 30 dias, 27 dos 321 pacientes no grupo intervenção (8,4%) que recebiam suporte nutricional haviam morrido, em comparação com 48 dos 324 (14,8%) pacientes no grupo controle (OR ajustada: 0,44 [IC 95%: 0,26 a 0,75]; $p = 0,002$) ([Tabela 4](#)). Esses resultados também foram observados nas estimativas de Kaplan-Meier, com tempo significativamente menor para atingir o desfecho primário entre os pacientes do grupo controle ([Ilustração Central](#)). Quando estratificados por risco nutricional, os pacientes com alto risco nutricional (NRS > 4 pontos) apresentaram o maior benefício do suporte nutricional em comparação com pacientes com risco nutricional moderado ([Ilustração Central](#)). Os efeitos na mortalidade em 30 dias foram semelhantes ao efeito geral informado no ensaio EFFORT inicial (OR: 0,65; IC95%: 0,47 a 0,91; $p = 0,011$; p da interação = 0,083). Os resultados também foram confirmados em um teste do qui-quadrado, mostrando uma diferença significativa na mortalidade por todas as causas em 30 dias (qui-quadrado de Pearson = 6,146; $p = 0,013$).

O efeito na mortalidade ainda foi significativo no seguimento de longo prazo após 180 dias, com a morte de 102 (31,5%) pacientes do grupo controle contra 85 (26,5%) do grupo intervenção (HR ajustada: 0,74, IC95%: 0,55 a 0,996; $p = 0,047$) (ver gráfico de Kaplan-Meier na [Figura Suplementar 4](#)).

OUTROS DESFECHOS SECUNDÁRIOS. Investigamos diversos outros desfechos secundários ([Tabela 4](#)). Os pacientes no grupo intervenção também tiveram risco significativamente menor para ECAM em 30 dias (17,4% vs. 26,9%; OR ajustada: 0,50; IC 95%: 0,34 a 0,75; $p = 0,001$). Não houve diferença entre os grupos com relação a internação na unidade de terapia intensiva ou TDP. Em comparação com o grupo controle, os pacientes do grupo intervenção tiveram melhorias significativas na qualidade de vida, de acordo com o índice EQ-5D ($0,74 \pm 0,31$ vs. $0,66 \pm 0,38$ pontos, diferença ajustada de 0,09 pontos; IC95%: 0,04 a 0,15 pontos; $p = 0,001$) e com a escala visual analógica (58 ± 27 vs. 51 ± 30 , diferença ajustada de 8,91 pontos; IC95%: 4,14 a 13,67 pontos; $p = 0,001$).

ANÁLISE DE SUBGRUPOS. Também realizamos diversas análises de subgrupos pré-planejadas para

TABELA 3 Associação de diferentes componentes do NRS com mortalidade em 30 dias

	Sobreviventes	Não sobreviventes	OR, coeficiente	Análise de regressão (não ajustada)		Análise de regressão (ajustada)	
				(IC 95%)	Valor de p	(IC 95%)	Valor de p
IMC, kg/m ²							
>20,5	470 (82,2)	59 (78,7)	OR	1,00 (referência)		1,00 (referência)	
18,5-20,5	59 (10,3)	12 (16,0)	OR	1,60 (0,86 a 2,98)	0,136	1,48 (0,77 a 2,83)	0,234
<18,5	43 (7,5)	4 (5,3)	OR	0,75 (0,27 a 2,07)	0,580	0,83 (0,77 a 2,83)	0,728
Gravidade da doença							
Muito leve	6 (1,0)	1 (1,3)	OR	1,00 (referência)		1,00 (referência)	
Leve	426 (74,0)	49 (65,3)	OR	0,71 (0,10 a 5,13)	0,734	0,79 (0,10 a 6,17)	0,825
Moderada	137 (23,8)	24 (32,0)	OR	1,05 (0,14 a 7,76)	0,962	1,47 (0,18 a 12,14)	0,712
Grave	7 (1,2)	1 (1,3)	OR	0,87 (0,05 a 13,94)	0,923	1,41 (0,07 a 27,17)	0,818
Perda de apetite							
Não	67 (11,6)	4 (5,3)	OR	1,00 (referência)		1,00 (referência)	
Sim	509 (88,4)	71 (94,7)	OR	2,25 (0,82 a 6,17)	0,113	2,25 (0,81 a 6,23)	0,119
Perda de peso							
Sem perda de peso	336 (58,3)	38 (50,7)	OR	1,00 (referência)		1,00 (referência)	
Perda de peso >5% do peso corporal em 3 meses	73 (12,7)	11 (14,7)	OR	1,32 (0,67 a 2,57)	0,422	1,31 (0,66 a 2,60)	0,439
Perda de peso >5% do peso corporal em 2 meses	73 (12,7)	10 (13,3)	OR	1,20 (0,60 a 2,41)	0,605	1,15 (0,57 a 2,34)	0,692
Perda de peso > 5% do peso corporal em 1 mês	94 (16,3)	16 (21,3)	OR	1,46 (0,81 a 2,62)	0,202	1,59 (0,87 a 2,93)	0,131
Ingestão de alimentos dos requisitos normais na semana anterior							
100%	53 (9,2)	1 (1,3)	OR	1,00 (referência)		1,00 (referência)	
75%	207 (35,9)	27 (36,0)	OR	6,48 (0,88 a 47,69)	0,066	6,12 (0,82 a 45,42)	0,077
50%	235 (40,8)	34 (45,3)	OR	7,16 (0,98 a 52,34)	0,052	7,59 (1,01 a 55,33)	0,048
≤25%	81 (14,1)	13 (17,3)	OR	8,03 (1,05 a 61,36)	0,045	8,27 (1,06 a 63,93)	0,043

Os valores são números de eventos (%), salvo indicação contrária. Os modelos foram ajustados para sexo, randomização, centro de estudo, diagnóstico na internação e comorbidades. Abreviaturas conforme a Tabela 2.

investigar se os efeitos do suporte nutricional eram semelhantes entre pacientes com características sociodemográficas diferentes, gravidades e etiologias da insuficiência cardíaca diferentes e comorbidades diferentes. No geral, não observamos evidências de um efeito de subgrupo relevante entre todos os grupos investigados com relação à mortalidade (p da interação >0,05) (Figura 2A). Da mesma forma, para o desfecho de ECAM, os resultados foram consistentes, exceto que os pacientes com insuficiência valvar apresentaram um benefício mais forte decorrente da intervenção nutricional (OR ajustada: 0,30; IC95%: 0,15 a 0,61; p da interação = 0,048) (Figura 2B).

DISCUSSÃO

Há dois principais achados desta análise secundária de um grande ensaio clínico randomizado centrado em pacientes com insuficiência cardíaca crônica. Primeiro, o risco nutricional esteve fortemente associado com a mortalidade a curto e longo prazo, o que corroborou informes anteriores nessa população de pacientes. Segundo, em comparação com o grupo controle de pacientes que receberam alimentação hospitalar padrão, o uso de suporte nutricional individualizado para atingir metas nutricionais resultou em melhoria significativa na mortalidade a curto e longo prazo e em

outros desfechos clínicos. O efeito foi consistente entre diversos subgrupos.

Diversos pontos desta análise secundária merecem ser analisados.

Primeiro, nossos dados demonstram que o risco nutricional identificado pelo escore NRS coloca os pacientes com insuficiência cardíaca crônica em risco excessivo de mortalidade, com um aumento de 30% a 50% em pacientes com escores de risco de desnutrição mais elevados. Esses achados alinham-se com as pesquisas prévias sobre caquexia cardíaca e estudos transversais anteriores que demonstraram que as consequências prognósticas do risco nutricional para a previsão de complicações e TDP eram independentes do edema em pacientes com insuficiência cardíaca crônica (29). É preciso destacar que os pacientes no grupo de alto risco nutricional tiveram um risco de mortalidade de quase 40% em 6 meses. É interessante observar que, quando analisamos os diferentes componentes do NRS (ou seja, índice de massa corporal, perda de peso não intencional, ingestão de alimentos reduzida, perda de apetite e gravidade da doença), descobrimos que todos estes estavam associados com riscos mais elevados.

As consequências prognósticas negativas da deterioração do estado nutricional de pacientes com insuficiência cardíaca crônica foram demonstradas

TABELA 4 Desfechos clínicos primários e secundários nos grupos controle vs. intervenção

	Grupo Controle (n = 324)	Grupo Intervenção (n = 321)	Valor de p	OR, coeficiente	Análise de regressão (não ajustada)		Análise de regressão (ajustada)		
					(IC 95%)	Valor de p	(IC 95%)	Valor de p	
Desfecho primário									
Mortalidade por todas as causas em 30 dias	48 (14,8)	27 (8,4)	0,013	OR	0,53 (0,32 a 0,88)	0,014	0,44 (0,26 a 0,75)	0,002	
Mortalidade por todas as causas em 180 dias	102 (31,5)	85 (26,5)	0,19	HR	0,81 (0,61 a 1,08)	0,149	0,74 (0,55 a 0,996)	0,047	
Desfechos secundários									
Desfecho cardiovascular principal									
ECAM em 30 dias	87 (26,9)	56 (17,4)	0,005	OR	0,58 (0,40 a 0,85)	0,006	0,50 (0,34 a 0,75)	0,001	
Outros desfechos hospitalares									
Internação em unidade de terapia intensiva em 30 dias	10 (3,1)	10 (3,1)	0,96	OR	1,02 (0,42 a 2,49)	0,961	0,97 (0,39 a 2,40)	0,943	
Readmissão hospitalar não eletiva em até 180 dias	84 (25,9)	92 (28,7)	0,38	OR	1,16 (0,82 a 1,65)	0,383	1,23 (0,86 a 1,76)	0,245	
Readmissão hospitalar não eletiva em até 30 dias	27 (8,3)	29 (9,0)	0,72	OR	1,11 (0,64 a 1,91)	0,716	1,11 (0,64 a 1,94)	0,699	
Tempo médio de internação hospitalar, dias	9,8 ± 6,2	10,4 ± 7,1	0,24	Coeficiente	0,61 (-0,41 a 1,63)	0,243	0,53 (-0,46 a 1,57)	0,284	
Desfecho funcional									
Declínio no estado funcional de ≥10% em 30 dias	60 (18,5)	38 (11,8)	0,022	OR	0,60 (0,387 a 0,93)	0,023	0,59 (0,38 a 0,93)	0,023	
Escore Barthel médio em 30 dias, pontos	94,38 ± 9,98	94,70 ± 9,05	0,67	Coeficiente	0,31 (-1,15 a 1,77)	0,674	0,43 (-0,99 a 1,86)	0,551	
Índice EQ-5D médio em 30 dias, pontos†	0,66 ± 0,38	0,74 ± 0,31	0,43	Coeficiente	0,08 (0,02 a 0,13)	0,005	0,09 (0,04 a 0,15)	0,001	
EQ-5D EVA médio em 30 dias, pontos†	51 ± 30	58 ± 27	0,93	Coeficiente	7,36 (2,50 a 12,22)	0,003	8,91 (4,14 a 13,67)	≤ 0,001	
Declínio no escore Barthel médio em 180 dias, pontos	-20,9 ± 62,7	-15,2 ± 69,7	0,34	Coeficiente	-17,75 (-22,94 a -12,55)	≤ 0,001	-20,90 (-75,94 a 34,13)	0,456	

Os valores são n (%) média ± desvio padrão, a menos que indicado de outra forma. Os modelos foram ajustados para o escore na triagem de risco nutricional inicial e centro de estudo. Abreviaturas conforme a Tabela 2.

anteriormente, mas evidências conclusivas referentes aos efeitos clínicos do suporte nutricional nessa população ainda são insuficientes (30,31). É importante observar que os clínicos podem relutar em fornecer suporte nutricional para pacientes com insuficiência cardíaca para reduzir a sua ingestão de sal e fluidos. Neste estudo, nossos dados oferecem evidências de que os pacientes se beneficiam bastante do suporte nutricional, com uma redução de mais de 50% no risco de mortalidade. Os pacientes em nosso ensaio receberam suporte nutricional de acordo com um protocolo de suporte nutricional publicado anteriormente (Figura 1), com a definição individual das metas de energéticas, proteicas e de micronutrientes de cada paciente e suporte nutricional individualizado para atingi-las (23). Ao contrário de outros ensaios que investigaram o efeito de fórmulas nutricionais específicas (32), utilizamos diversas estratégias de suporte nutricional, com o apoio de nutricionistas treinados, para atingir as metas nutricionais. Assim, nosso ensaio não oferece evidências relativas aos efeitos de componentes nutricionais isolados; em vez disso, sugere que a estratégia geral de oferecer suporte nutricional para atingir diferentes metas nutricionais durante a internação para uma doença aguda beneficia os pacientes com insuficiência cardíaca crônica. Como o suporte nutricional pós-alta não foi padronizado e não fez parte do protocolo principal, com foco na nutrição durante a hospitalização, o impacto da nutrição continuada no contexto ambulatorial permanece indefinido nos nossos dados. Claramente, é necessário realizar ensaios adicionais para validar nossos achados na

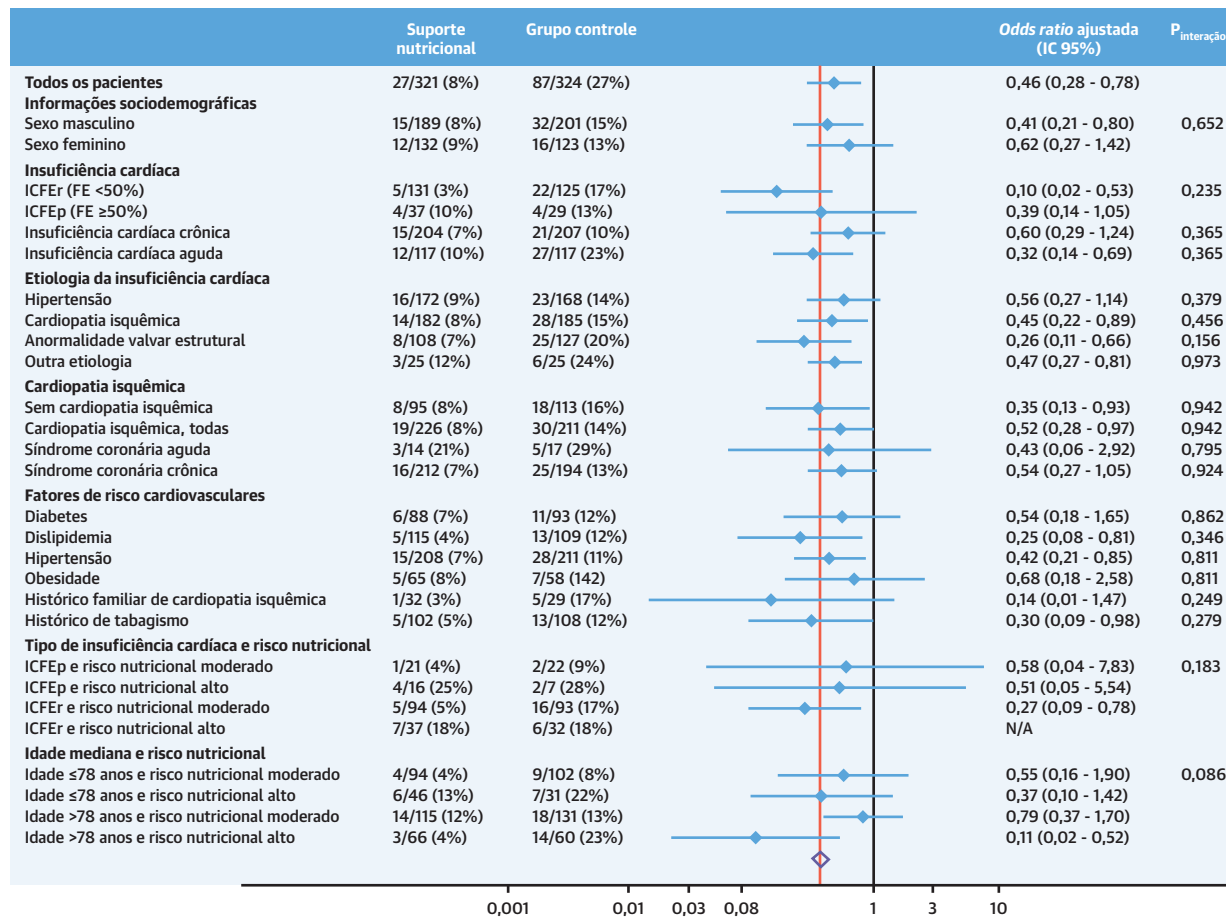
população de pacientes com insuficiência cardíaca crônica, incluindo também o tratamento contínuo no contexto ambulatorial.

É interessante observar que também identificamos os benefícios do suporte nutricional com relação à funcionalidade dos pacientes, o que pode, por sua vez, influenciar a sua sobrevivência (33,34). Na verdade, um ensaio espanhol com mais de 9.000 pacientes com insuficiência cardíaca aguda informou que pacientes com comprometimento nas atividades de vida diária tiveram mortalidade dobrada (35). Assim, as melhorias na mortalidade observadas em nosso estudo podem se explicar em parte por melhorias na funcionalidade associadas com o suporte nutricional.

Há diferenças importantes relativas à desnutrição no paciente com insuficiência cardíaca em comparação com pacientes em geral (8,36,37). Os dois principais mecanismos que levam à desnutrição em pacientes com insuficiência cardíaca incluem edema das paredes intestinais, resultando em má absorção e efeitos negativos no apetite, e inflamação de baixo grau, resultando em perda de apetite central e fadiga (8). Os mecanismos causais e efeitos de tratamento também podem depender do tipo e da gravidade da insuficiência cardíaca. Aqui, os resultados da nossa análise de subgrupo não sugeriram que os efeitos de tratamento diferiam fortemente de acordo com o tipo e a gravidade da insuficiência cardíaca e das comorbidades. Contudo, os efeitos mais destacados foram observados em pacientes com insuficiência cardíaca com FE reduzida, o que pode se dever ao metabolismo energético diferente para insuficiência cardíaca com FE reduzida

FIGURA 2 Gráfico de floresta mostrando os efeitos do suporte nutricional na mortalidade de 30 dias e ECAM em diferentes subgrupos

A



(A) Mortalidade de 30 dias em diferentes subgrupos. O efeito geral é listado como referência. As odds ratios são apresentadas para estimativas pontuais. A insuficiência cardíaca inclui pacientes com FE <40%, diagnóstico anterior de insuficiência cardíaca, descompensação aguda ou choque cardíaco. A síndrome coronária aguda inclui *angina pectoris*, infarto do miocárdio sem supradesnívelamento do segmento ST, infarto do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST ou parada cardíaca. O efeito de subgrupo para pacientes com ICFEr e risco nutricional alto não foi possível devido à ausência de eventos no grupo intervenção. (B) ECAM em 30 diferentes subgrupos. Análise de subgrupo para diferentes populações de pacientes cardíacos. O efeito geral é listado como referência. ECAM = eventos cardiovasculares adversos maiores; FE = fração de ejeção; IC = intervalo de confiança; ICFEp = insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; ICFEr = insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida.

Continua na próxima página

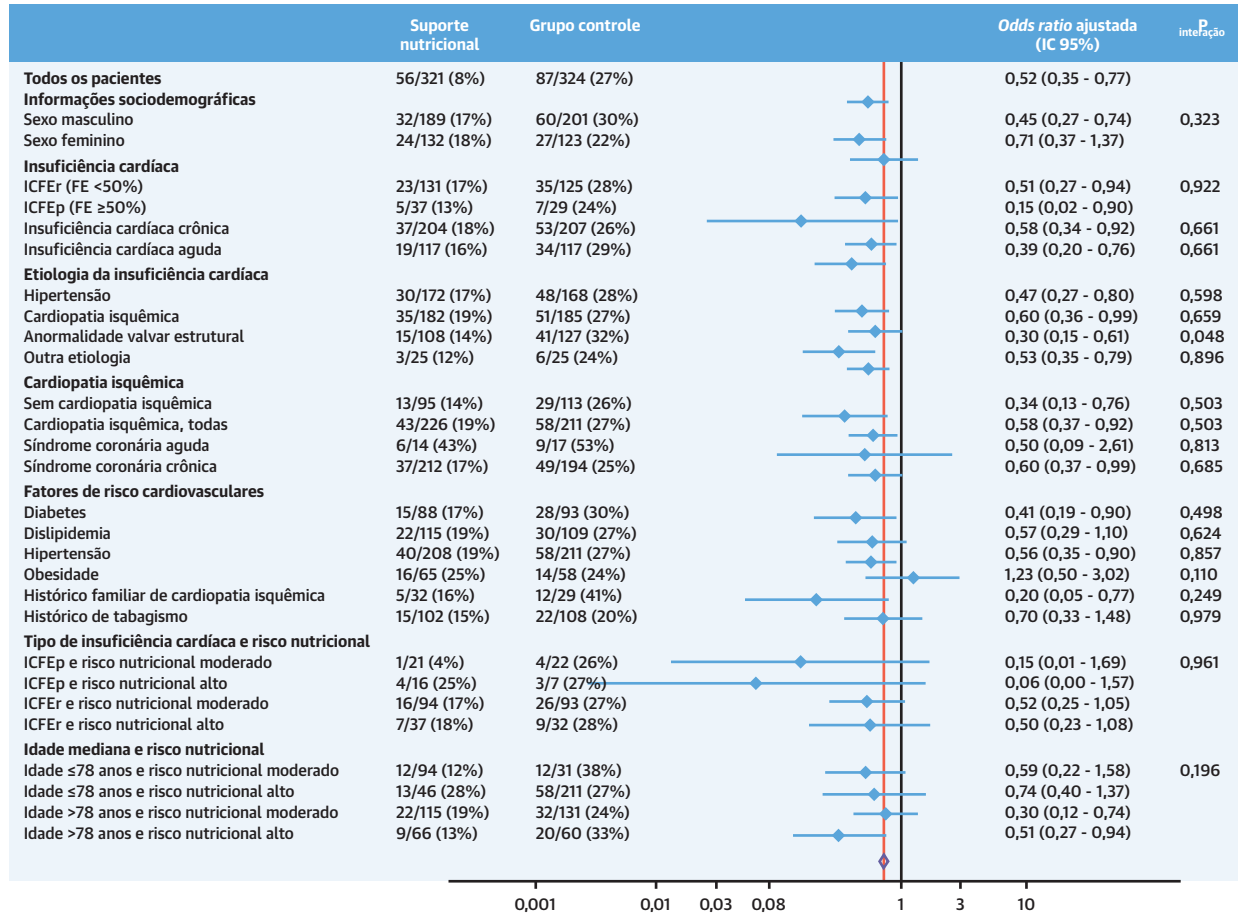
e preservada (37). Mais pesquisas são necessárias para determinar se diferentes tipos de insuficiência cardíaca também precisam de metas nutricionais diferentes em relação à qualidade e quantidade de proteínas e micronutrientes.

Historicamente, as recomendações nutricionais para o manejo da insuficiência cardíaca concentraram-se em restrições de sódio e fluidos (19). Mais recentemente, alguns estudos informaram associações dessas recomendações com taxas de readmissão mais elevadas e maior mortalidade (19,38,39), mas a utilidade da restrição da ingestão de sal no manejo da insuficiência cardíaca ainda está sendo debatida

(40). Ainda assim, essas restrições podem ter interferido nos hábitos alimentares normais dos pacientes, resultando em perda de peso e anorexia (41). O ensaio randomizado GOURMET-HF (*Geriatric Out-of-Hospital Randomized Meal Trial in Heart Failure/Ensaio Nutricional Randomizado Ambulatorial Geriátrico na Insuficiência Cardíaca*) observou maior qualidade de vida e menor taxa de readmissão de pacientes com insuficiência cardíaca que receberam refeições da dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension/Abordagens Dietéticas para o Combate à Hipertensão*) com restrição de sódio entregues em suas residências em comparação com o grupo controle (15). Ainda

FIGURA 2 Continuação

B



assim, o ensaio teve diversas limitações, incluindo amostra pequena, contexto sem cegamento que pode ter influenciado o comportamento do grupo comparador e possíveis vieses de desempenho e de detecção (42). Embora o ensaio GOURMET-HF tenha incluído pacientes ambulatoriais geriátricos com insuficiência cardíaca, nossa análise secundária enfoca o suporte nutricional para pacientes hospitalizados. Na verdade, nosso protocolo não especificou a continuidade do suporte nutricional após a alta hospitalar; por consequência, apenas 25% dos pacientes no grupo intervenção receberam suporte nutricional a longo prazo. Claramente, ensaios focados no manejo pós-alta de pacientes com insuficiência cardíaca em risco nutricional são necessários.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO. Primeiro, esta foi uma análise secundária pré-planejada, limitada ao

subgrupo de pacientes com insuficiência cardíaca e, logo, não tinha poder para avaliar a mortalidade. Também tínhamos apenas informações limitadas sob as condições subjacentes para insuficiência cardíaca (com base na disponibilidade das informações do atendimento de rotina) e não realizamos testes adicionais nos pacientes para confirmar a insuficiência cardíaca. Ainda assim, validamos o diagnóstico de insuficiência cardíaca em todos os pacientes por uma revisão completa dos prontuários. Não analisamos a relação custo-benefício do suporte nutricional nesta análise, mas observamos que a estratégia de suporte nutricional foi eficiente em termos de custos no ensaio EFFORT original (43). Não foi possível caracterizar melhor a caquexia cardíaca e diferenciá-la da desnutrição. Além disso, não coletamos dados detalhados sobre consumo de sódio e ingestão de fluidos. A falta de cegamento no estudo pode ter

causado vieses de desempenho e de detecção, e os pacientes do grupo intervenção podem ter recebido atendimento melhor por meio da atenção dos nutricionistas. Por fim, incluímos uma população mista de pacientes com insuficiência cardíaca, com cerca de um terço deles apresentando descompensação aguda e o resto com insuficiência cardíaca estável e outras doenças primárias que exigiram hospitalização. Apesar da ausência de diferenças em nossa análise de subgrupo (Figuras 2A e 2B), o número de pacientes não foi grande o suficiente para tirarmos conclusões fortes sobre a igual aplicabilidade dos efeitos do suporte nutricional a ambos os grupos. Claramente, uma validação prospectiva dos nossos achados é necessária.

CONCLUSÕES

Nossos dados sugerem que, entre pacientes hospitalizados com insuficiência cardíaca crônica, a desnutrição, conforme a avaliação pelo NRS, é um fator de risco importante para mortalidade a curto e longo prazo e outros desfechos clínicos. O uso de suporte nutricional individualizado, em comparação com a alimentação hospitalar padrão, foi eficaz na redução desses riscos, especialmente no grupo de pacientes em alto risco nutricional. Assim, os dados apoiam a triagem de desnutrição no momento da internação hospitalar, seguida por uma estratégia de suporte nutricional individualizado nessa população de pacientes vulneráveis.

APOIO FINANCEIRO E DECLARAÇÕES DOS AUTORES

A Fundação Nacional Suíça de Ciência (SNF – *Schweizerische Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung*) (PP00P3_150531) e o Conselho de Pesquisa do Kantonsspital Aarau (1410.000.058 e 1410.000.044) forneceram subsídios para o ensaio. Os financiadores não tiveram nenhuma participação na coleta, análise e interpretação de dados, na redação do texto ou na decisão de envio para publicação. A instituição do Dr. Stanga recebeu honorários por palestras e subsídios de auxílio à pesquisa da Nestle Health Science, Abbott Nutrition e Fresenius Kabi. A instituição do Dr. Schuetz recebeu subsídios sem restrições não relacionados a esse projeto da Nestle Health Science e Abbott Nutrition. Todos os demais autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

CORRESPONDÊNCIA: Prof. Dr. Med. Philipp Schuetz, University Department of Medicine, Kantonsspital Aarau, Tellstrasse, CH-5001 Aarau, Suíça. E-mail: schuetzph@gmail.com. Twitter: [@ksaarau](https://twitter.com/ksaarau), [@UniBasel](https://twitter.com/UniBasel).

PERSPECTIVAS

COMPETÊNCIA NO CUIDADO DO PACIENTE E HABILIDADES PROCEDIMENTAIS: Em pacientes hospitalizados com insuficiência cardíaca crônica, o suporte nutricional individualizado reduz os eventos cardiovasculares adversos e a mortalidade.

PANORAMA TRANSLACIONAL: Estudos futuros devem focar especificamente intervenções para corrigir a desnutrição e prevenir a caquexia cardíaca em pacientes com insuficiência cardíaca.

REFERÊNCIAS

1. Felder S, Braun N, Stanga Z, et al. Unraveling the link between malnutrition and adverse clinical outcomes: association of acute and chronic malnutrition measures with blood biomarkers from different pathophysiological states. *Ann Nutr Metab* 2016;68:164-72.
2. Bonilla Palomas JL, Gamez Lopez AL, Moreno Conde M, et al. [Impact of malnutrition on long-term mortality in outpatients with chronic heart failure]. *Nutricion Hospitalaria* 2017;34:1382-9.
3. Bonilla-Palomas JL, Gamez-Lopez AL, Castillo-Dominguez JC, et al. Nutritional intervention in malnourished hospitalized patients with heart failure. *Arch Med Res* 2016;47:535-40.
4. Martin-Sanchez FJ, Cuesta Triana F, Rossello X, et al. Effect of risk of malnutrition on 30-day mortality among older patients with acute heart failure in emergency departments. *Eur J Intern Med* 2019;65:69-77.
5. Loncar G, Fulster S, von Haehling S, Popovic V. Metabolism and the heart: an overview of muscle, fat, and bone metabolism in heart failure. *Int J Cardiol* 2013;162:77-85.
6. Vest AR, Chan M, Deswal A, et al. Nutrition, obesity, and cachexia in patients with heart failure: a consensus statement from the Heart Failure Society of America Scientific Statements Committee. *Journal of cardiac failure* 2019;25:380-400.
7. Adejumo AC, Adejumo KL, Adegba OM, et al. Inferior outcomes of patients with acute myocardial infarction and comorbid protein-energy malnutrition. *JPEN* 2020;44:454-62.
8. Rahman A, Jafry S, Jeejeebhoy K, Nagpal AD, Pisani B, Agarwala R. Malnutrition and Cachexia in Heart Failure. *JPEN* 2016;40:475-86.
9. Schutz P, Bally M, Stanga Z, Keller U. Loss of appetite in acutely ill medical inpatients: physiological response or therapeutic target? *Swiss Med Wkly* 2014;144:w13957.
10. Schuetz P. "Eat your lunch!" Controversies in the nutrition of the acutely, non-critically ill medical inpatient. *Swiss Med Wkly* 2015;145:w14132.
11. Felder S, Lechtenboehmer C, Bally M, et al. Association of nutritional risk and adverse medical outcomes across different medical inpatient populations. *Nutrition* 2015;31:1385-93.
12. Anker SD, John M, Pedersen PU, et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: cardiology and pulmonology. *Clin Nutr* 2006;25:311-8.
13. Anker SD, Laviano A, Filippatos G, et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: on cardiology and pneumology. *Clin Nutr* 2009;28:455-60.
14. Abu-Sawwa R, Dunbar SB, Quyyumi AA, Sattler ELP. Nutrition intervention in heart failure: should consumption of the DASH eating pattern be recommended to improve outcomes? *Heart Fail Rev* 2019;24:565-73.
15. Hummel SL, Karmally W, Gillespie BW, et al. Home-delivered meals postdischarge from heart failure hospitalization. *Circ Heart Fail* 2018;11:e004886.
16. Habaybeh D, de Moraes MB, Slee A, Avgerinou C. Nutritional interventions for heart failure patients who are malnourished or at risk of malnutrition or cachexia: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev* 2020 Mar 2 [E-pub ahead of print].
17. Lainscak M, Blue L, Clark AL, et al. Self-care management of heart failure: practical recommendations from the Patient Care

- Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2011;13:115-26.
18. McDonagh TA, Blue L, Clark AL, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Association standards for delivering heart failure care. *Eur J Heart Fail* 2011;13:235-41.
 19. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:e147-239.
 20. Schuetz P, Fehr R, Baechli V, et al. Individualised nutritional support in medical inpatients at nutritional risk: a randomised clinical trial. *Lancet* 2019;393:2312-21.
 21. Schuetz P, Fehr R, Baechli V, et al. Design and rationale of the effect of early nutritional therapy on frailty, functional outcomes and recovery of malnourished medical inpatients trial (EFFORT): a pragmatic, multicenter, randomized-controlled trial. *International Journal of Clinical Trials* 2018;5:142-50.
 22. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z, Ad Hoc ESPEN Working Group. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr* 2003;22:321-36.
 23. Bounoure L, Gomes F, Stanga Z, et al. Detection and treatment of medical inpatients with or at-risk of malnutrition: suggested procedures based on validated guidelines. *Nutrition* 2016;32:790-8.
 24. MacDonald A, Hildebrandt L. Comparison of formulaic equations to determine energy expenditure in the critically ill patient. *Nutrition* 2003;19:233-9.
 25. Genton L, Pichard C. Protein catabolism and requirements in severe illness. *Int J Vitam Nutr Res* 2011;81:143-52.
 26. Potter JM, Roberts MA, McColl JH, Reilly JJ. Protein energy supplements in unwell elderly patients—a randomized controlled trial. *JPEN* 2001;25:323-9.
 27. Milne AC, Potter J, Vivanti A, Avenell A. Protein and energy supplementation in elderly people at risk from malnutrition. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD003288.
 28. Kaegi-Braun N, Tribolet P, Gomes F, et al. Six-month outcomes after individualized nutritional support during the hospital stay in medical patients at nutritional risk: secondary analysis of a prospective randomized trial. *Clin Nutr* 2021;40:812-9.
 29. Tevik K, Thurmer H, Husby MI, de Soysa AK, Helvik AS. Nutritional risk screening in hospitalized patients with heart failure. *Clin Nutr* 2015;34:257-64.
 30. Loehr LR, Rosamond WD, Chang PP, Folsom AR, Chambless LE. Heart failure incidence and survival (from the Atherosclerosis Risk in Communities study). *Am J Cardiol* 2008;101:1016-22.
 31. Aquilani R, Opasich C, Gualco A, et al. Adequate energy-protein intake is not enough to improve nutritional and metabolic status in muscle-depleted patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2008;10:1127-35.
 32. Deutz NE, Matheson EM, Matarese LE, et al. Readmission and mortality in malnourished, older, hospitalized adults treated with a specialized oral nutritional supplement: a randomized clinical trial. *Clin Nutr* 2016;35:18-26.
 33. Gastelurrutia P, Lupon J, Moliner P, et al. Comorbidities, fragility, and quality of life in heart failure patients with midrange ejection fraction. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* 2018;2:176-85.
 34. Motoki H, Nishimura M, Kanai M, et al. Impact of inpatient cardiac rehabilitation on Barthel Index score and prognosis in patients with acute decompensated heart failure. *Int J Cardiol* 2019;293:125-30.
 35. Rossello X, Miro O, Llorens P, et al. Effect of Barthel index on the risk of thirty-day mortality in patients with acute heart failure attending the emergency department: a cohort study of nine thousand ninety-eight patients from the Epidemiology of Acute Heart Failure in Emergency Departments Registry. *Ann Emerg Med* 2019;73:589-98.
 36. Gomes F, Baumgartner A, Bounoure L, et al. Association of nutritional support with clinical outcomes among medical inpatients who are malnourished or at nutritional risk: an updated systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2019;2:e1915138.
 37. De Jong KA, Lopaschuk GD. Complex energy metabolic changes in heart failure with preserved ejection fraction and heart failure with reduced ejection fraction. *Can J Cardiol* 2017;33:860-71.
 38. Doukky R, Avery E, Mangla A, et al. Impact of dietary sodium restriction on heart failure outcomes. *J Am Coll Cardiol HF* 2016;4:24-35.
 39. Abshire M, Xu J, Baptiste D, et al. Nutritional interventions in heart failure: a systematic review of the literature. *J Card Fail* 2015;21:989-99.
 40. Hummel SL, Konerman MC. Dietary sodium restriction in heart failure: a recommendation worth its salt? *J Am Coll Cardiol HF* 2016;4:36-8.
 41. Jefferson K, Ahmed M, Choleva M, et al. Effect of a sodium-restricted diet on intake of other nutrients in heart failure: implications for research and clinical practice. *J Card Fail* 2015;21:959-62.
 42. Van Horn L, Huffman MD. Eat to treat heart failure. *Circ Heart Fail* 2018;11:e005367.
 43. Schuetz P, Sulo S, Walzer S, et al. Economic evaluation of individualized nutritional support in medical inpatients: Secondary analysis of the EFFORT trial. *Clin Nutr* 2020;39:3361-8.

PALAVRAS-CHAVE cardiologia, cardiovascular, desfechos clínicos, insuficiência cardíaca, desnutrição, **Nutritional Risk Screening**, suporte nutricional

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

COMENTÁRIO EDITORIAL

Não é apenas sobre sal e água – *EFFORT trial*



Ivna Girard Cunha Vieira Lima*, Edimar Alcides Bocchi*

INTRODUÇÃO

Acaquexia cardíaca e a desnutrição devido a insuficiência cardíaca (IC) parecem estar relacionadas a piores desfechos e parecem ser um marcador de gravidade da doença, mas, apesar de sabermos que a caquexia pode prever mortalidade e hospitalização, as ferramentas disponíveis para avaliação objetiva de desnutrição são heterogêneas.

Mais importante que a falta de métricas para essas variáveis, está o fato de não sabermos se os piores desfechos são atribuídos ao estado catabólico e inflamatório que levam a caquexia na IC ou aos fatores relacionados a própria doença como anorexia devido ao uso de medicações (por exemplo, diuréticos), ansiedade ou falta de condições sociais para melhor alimentação.

Outro fator a ser considerado é que, uma vez que um paciente com risco nutricional esteja internado por IC, não sabemos se individualizar a terapia nutricional pode oferecer melhora em desfechos clínicos durante a internação, mesmo que saibamos que a nutrição intrahospitalar é um indicador de melhor cuidado. Atualmente as diretrizes que orientam como devem ser as terapias nutricionais aos pacientes com IC são escassas, em sua grande maioria baseadas em consenso de especialista e focadas em orientações sobre o consumo de sal e água durante a internação. Neste sentido foi publicado no JACC em maio de 2021 uma subanálise pré-especificada do estudo EFFORT (*Effect of early nutritional support on Frailty, Functional Outcomes and Recovery of malnourished medical inpatients*), voltada para pacientes com IC crônica descompensada, para responder se o suporte nutricional individualizado durante a hospitalização reduz mortalidade e eventos cardiovasculares maiores.

No estudo publicado por Hersberger L et al., a inclusão e classificação dos pacientes foi baseada na ferramenta

Nutritional Risk Screening 2002 (NRS), que possui validação para língua portuguesa (1). Este instrumento tem 2 componentes: triagem para risco nutricional (perda de peso, índice de massa corporal [IMC], aceitação de alimentos como porcentagem do normal) e gravidade da doença (aproximadamente proporcional ao grau do estresse), variando de 0 (necessidades nutricionais normais) a leve, moderado e grave. Um ponto é adicionado para idade ≥ 70 anos.

A maioria dos participantes tinha idade > 70 anos e foram incluídos com base em uma pontuação NRS ≥ 3 (grave). As principais comorbidades relatadas no baseline eram: diabetes (cerca de um terço), hipertensão (metade) e aproximadamente um terço tinha doença arterial coronária.

Os pacientes foram randomizados para receber a comida usual do hospital, ou para receber uma avaliação nutricional feita por um nutricionista, para atingir as metas proteicas e calóricas de 1,2 a 1,5 g/kg de peso corporal com meta de 0,8 g/kg de peso corporal para pacientes com insuficiência renal aguda. O suporte nutricional foi fornecido por suplementos com proteína em pó ou, se a alimentação oral não fosse suficiente, em aproximadamente 5% dos indivíduos, sonda enteral ou alimentação parenteral. Não houve restrição de sal e a restrição de fluidos foi individualizada.

O desfecho primário analisado foi mortalidade por todas as causas em 30 dias após a randomização. Os desfechos secundários foram eventos cardiovasculares maiores (MACE), tempo de internação hospitalar, prejuízo funcional nas atividades de vida diária, qualidade de vida e mortalidade em 6 meses. O principal motivo de internação dos pacientes foi por IC crônica com outros diagnósticos de admissão (dois terços dos pacientes). Em comparação com indivíduos com NRS 3 a 4, aqueles com NRS > 4 tiveram um risco de morrer

* Unidade de Insuficiência Cardíaca, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

significativamente maior de 65% ao longo de 180 dias. O componente da NRS com a associação mais forte com a mortalidade foi a baixa ingestão de alimentos na semana prévia. O grupo intervenção teve maior ingestão de calorias e proteínas e na alta hospitalar, um quarto dos pacientes deste grupo recebeu suporte nutricional oral, em comparação com apenas 0,9% do grupo de controle. A mortalidade em 30 dias no grupo de intervenção foi de 8,4% em comparação com 14,8% do controle. O benefício, quando estratificado pelo risco nutricional, foi observado apenas nos indivíduos com NRS > 4 pontos. O efeito da mortalidade ainda era significativo em 180 dias.

DISCUSSÃO

Historicamente os médicos assistencialistas estiveram focados na restrição de sal e água como principal intervenção nutricional para pacientes com IC, porém

uma grande contribuição deste estudo está no fato de que existem ferramentas adequadas para mensurar objetivamente o risco nutricional e que pacientes com alto risco possuem uma mortalidade significativamente maior, quando comparados com os pacientes sem ou com baixo risco (2). Outro achado importante é que uma dieta rica em proteínas foi associada com menor mortalidade e risco de MACE durante a internação, sugerindo que devemos nos voltar para um suporte nutricional não apenas com restrição de sal.

CONCLUSÃO

Apesar de esta ser uma subanálise do trabalho EFFORT, a partir dele podemos adicionar um outro olhar para o cuidado dos pacientes com IC grave hospitalizados, voltado para o suporte nutricional protocolado com maior oferta de proteínas e cuidado nutricional realizado de forma multidisciplinar.

REFERÊNCIAS

1. Hersberger L, Dietz A, Bürgler H, Bargetzi A, Bargetzi L, Kägi-Braun N, Tribolet P, Gomes F, Hoess C, Pavlicek V, Bilz S, Sigrist S, Brändle M, Henzen C, Thomann R, Rutishauser J, Aujesky D, Rodondi N, Donzé J, Stanga Z, Mueller B, Schuetz P. Individualized Nutritional Support for Hospitalized Patients With Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2021 May 11;77(18):2307-2319.
2. Habaybeh, D., de Moraes, M.B., Slee, A. et al. Nutritional interventions for heart failure patients who are malnourished or at risk of malnutrition or cachexia: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev* 26, 1103-1118 (2021). <https://doi.org/10.1007/s10741-020-09937-9>

Fatores predisponentes à sobrevida após reanimação por parada cardíaca súbita



Santo Ricceri, MD,^a James W. Salazar, MD, MAS,^b Andrew A. Vu, MD,^c Eric Vittinghoff, PhD,^d Ellen Moffatt, MD,^e Zian H. Tseng, MD, MAS^f

RESUMO

CONTEXTO No estudo POST SCD, os autores realizaram autópsias em todas as mortes súbitas cardíacas (MSCs) definidas de acordo com os critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS) e observaram que apenas 56% delas apresentavam causa arritmica; os pacientes reanimados após paradas cardíacas súbitas (PCSs) foram excluídos por não terem morrido subitamente. A hipótese é que as causas por trás das PCSs recuperadas teriam heterogeneidade semelhante.

OBJETIVOS O objetivo deste estudo foi determinar as causas e os desfechos das PCSs recuperadas.

MÉTODOS Os autores identificaram todas as paradas cardíacas extra-hospitalares (PCEHs) de 1º de fevereiro de 2011 a 1º de janeiro de 2015 em pacientes de 18 a 90 anos no Condado de São Francisco. As PCSs recuperadas foram as PCEHs que sobreviveram até a hospitalização e que atenderam aos critérios de repentinidade da OMS. A causa subjacente foi determinada através da revisão completa dos prontuários.

RESULTADOS Os autores identificaram 734 PCEHs ao longo de 48 meses; 239 atenderam aos critérios de PCS, 133 (55,6%) foram recuperadas até a hospitalização e 47 (19,7%) sobreviveram até a alta hospitalar. No estudo POST SCD, as causas arritmicas representaram uma parcela significativamente maior do total das PCSs recuperadas (92 de 133, 69,1%), especialmente entre os sobreviventes (43 de 47, 91,5%), do que das MSCs definidas de acordo com os critérios da OMS (293 de 525, 55,8%; $p < 0,004$ para ambas). Entre as PCSs recuperadas, causa arritmica, ritmo inicial de fibrilação/taquicardia ventricular e etnia branca foram preditores independentes de sobrevida. Nenhuma das PCSs recuperadas devidas a causas neurológicas sobreviveram.

CONCLUSÕES Neste estudo de 4 anos de PCEHs realizado em nível de condado, apenas 1/3 das PCEHs foram súbitas, das quais metade foi recuperada até a hospitalização e 1 em 5 sobreviveu até a alta hospitalar. A causa arritmica foi preditiva da sobrevida, e quase metade dos não sobreviventes apresentou causas não arritmicas, o que sugere que os sobreviventes de PCSs não são equivalentes às MSCs. A identificação precoce de PCSs não arritmicas, como as emergências neurológicas, pode ser um ponto de foco para melhorar a sobrevida das PCEHs. (J Am Coll Cardiol 2021;77:2353-62) © 2021 pela American College of Cardiology Foundation.

Apesar dos avanços significativos na ciência da reanimação, a sobrevida até a alta hospitalar após paradas cardíacas extra-hospitalares (PCEHs) ainda é baixa, inferior a 10% (1-3). Em 2004, a agência norte-americana *Centers for Disease Control and Prevention* estabeleceu o CARES (*Cardiac Arrest Registry to Enhance*

Survival/Registro de Paradas Cardíacas para Melhor Sobrevida) para aprimorar o monitoramento e o estudo das PCEHs. Contudo, apesar do reconhecimento de que as PCEHs podem apresentar causas não cardíacas e que uma taxonomia aprimorada das causas subjacentes pode ser crítica para enfrentar sua alta mortalidade (4), os critérios



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

^aDivisão de Cardiologia, Departamento de Medicina, University of Colorado Anschutz Medical Campus, Aurora, Colorado, EUA; ^bDepartamento de Medicina, University of California-San Francisco, São Francisco, Califórnia, EUA; ^cDivisão de Cardiologia, Departamento de Medicina, Stanford University School of Medicine, Stanford, Califórnia, EUA; ^dDepartamento de Epidemiologia e Bioestatística, University of California-San Francisco, São Francisco, Califórnia, EUA; ^eGabinete do Médico Legista-Chefe, Cidade e Condado de São Francisco, São Francisco, Califórnia, EUA; e ^fSeção de Eletrofisiologia Cardíaca, Divisão de Cardiologia, Departamento de Medicina, University of California-San Francisco, São Francisco, Califórnia, EUA.

Os autores atestam que estão em conformidade com os comitês de estudos humanos e regulamentos de bem-estar animal das instituições a que estão vinculados e com as diretrizes da agência norte-americana *Food and Drug Administration*, incluindo o consentimento dos pacientes quando apropriado. Para mais informações, acesse o [Author Center](#).

Manuscrito recebido em 21 de dezembro de 2020; manuscrito revisado recebido em 12 de março de 2021, aceito em 21 de março de 2021.

**ABREVIATURAS
E ACRÔNIMOS****AVC** = acidente vascular cerebral**CARES** = *Cardiac Arrest Registry to Enhance Survival*/Registro de Paradas Cardíacas para Melhoria da Sobrevida**ISRS** = inibidor seletivo da recaptção de serotonina**MSC** = morte súbita cardíaca**OMS** = Organização Mundial da Saúde**PCEH** = parada cardíaca extra-hospitalar**PCS** = parada cardíaca súbita**POST SCD** = *Postmortem Systematic Investigation of Sudden Cardiac Death*/Investigação Sistemática Pós-Morte de Morte Súbita Cardíaca**SME** = serviço médico de emergência**TV/FV** = taquicardia ventricular/fibrilação ventricular

do CARES exigem apenas uma impressão primária por parte do serviço médico de emergência (SME) de parada cardíaca e não especificam a repentividade da parada cardíaca (5). Além disso, a morte por PCEH é frequentemente utilizada como indicador de morte súbita cardíaca (MSC) (6-8), e muitos estudos equiparam os desfechos de parada cardíaca súbita (PCS) e MSC.

Recentemente, realizamos um estudo prospectivo pós-morte de 3 anos em nível de condado para determinar a incidência e a causa subjacente de todas as mortes por PCEH no estudo POST SCD (*Postmortem Systematic Investigation of Sudden Cardiac Death*/Investigação Sistemática Pós-Morte de Morte Súbita Cardíaca) no Condado de São Francisco. Foram consideradas mortes por PCEH aquelas correspondentes à definição do CARES e MSCs aquelas definidas pelos critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS). (9). Descobrimos que 40% das mortes por PCEH não foram súbitas ou inesperadas, ou seja, não atenderam aos critérios da OMS para PCS, e que apenas metade (55,8%) das MSCs definidas de acordo com os critérios da OMS (ou seja, PCSs não recuperadas) foram identificadas pela autópsia como mortes arritmicas súbitas potencialmente recuperáveis por um desfibrilador. O restante das PCSs presumidas foi devido a causas não arritmicas (por exemplo, overdose oculta, embolia pulmonar, hemorragia, tamponamento) reveladas por autópsia. Assim, o POST SCD demonstrou deficiências sistemáticas nos SMEs e nas definições convencionais de PCEH e MSC.

As PCSs recuperadas até a internação hospitalar foram acompanhadas, mas não incluídas no POST SCD, pois não resultaram em morte súbita. Semelhante às PCSs com óbito no local da ocorrência (ou seja, MSCs presumidas) no POST SCD, nossa hipótese é que as causas subjacentes das PCSs recuperadas também podem ser heterogêneas e distintas entre sobreviventes e não sobreviventes de PCS, com consequências para melhorar os baixos índices de sobrevida e aprimorar as estratégias de reanimação. Assim, buscamos determinar as causas subjacentes das paradas cardíacas, os desfechos de sobrevida e os preditores de sobrevida para PCSs recuperadas até a hospitalização no Condado de São Francisco, Califórnia, durante o período do estudo POST SCD por meio de uma revisão abrangente dos prontuários de hospitalização após reanimação.

MÉTODOS

CENÁRIO. A população do estudo incluiu todos os moradores e habitantes do Condado de São Francisco, Califórnia (população: 805.235 habitantes). Os pacientes foram identificados através de três agências de SME em São Francisco, Califórnia, sendo que o Departamento de Bombeiros

de São Francisco (*San Francisco Fire Department, SFFD*) respondeu a mais de 85% de todos os chamados do serviço de emergência 911. Todas as agências de SME de São Francisco contribuem para o CARES, e todos os casos enviados ao CARES foram revisados. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade da Califórnia, São Francisco, e recebeu aprovação adicional dos CEPs de todos os 10 hospitais de adultos do Condado de São Francisco e das três agências de SME para a obtenção dos prontuários médicos.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DEFINIÇÕES DOS CASOS.

Foram incluídas todas as PCEHs de pacientes de 18 a 90 anos no Condado de São Francisco ocorridas entre 1º de fevereiro de 2011 e 1º de janeiro de 2015. A PCEH foi definida pela impressão primária do SME de “parada cardíaca”, de acordo com a convenção do CARES (4). As PCEHs que atendiam aos critérios da OMS para repentividade, ou seja, parada cardíaca até 1 h após o início dos sintomas (presenciadas) ou até 24 h após o paciente ter sido observado vivo e sem sintomas (não presenciadas), foram consideradas PCSs (10). As PCSs que sobreviveram até a internação hospitalar foram definidas como PCSs recuperadas, mas não incluíram aquelas que resultaram em óbito no serviço de emergência; estas foram consideradas MSCs e incluídas no POST SCD. As PCSs recuperadas foram subclassificadas de acordo com a morte subsequente durante a hospitalização (não sobrevivente de PCS) ou sobrevida até a alta hospitalar (sobrevivente de PCS).

As seguintes PCEHs foram excluídas por não serem consideradas inesperadas: 1) indivíduos com doenças não cardíacas graves crônicas e terminais para os quais a morte iminente não era inesperada, incluindo câncer terminal; 2) indivíduos com doença renal terminal em diálise; 3) residentes de unidades de cuidados paliativos; 4) indivíduos com etiologia não cardíaca identificável à apresentação, incluindo evidências de overdose/abuso de drogas no local (por exemplo, agulhas para injeção intravenosa, frascos de medicamentos vazios), trauma com risco de vida claro, homicídio ou suicídio; 5) indivíduos hospitalizados nos últimos 30 dias por doença não cardíaca ou procedimento cirúrgico; e 6) casos não identificáveis (por exemplo, anônimos).

IDENTIFICAÇÃO DE PCSs E CAUSAS SUBJACENTES DAS PARADAS CARDÍACAS.

As PCEHs foram avaliadas em relação aos critérios da OMS para PCS a partir da revisão dos prontuários dos SMEs e de hospitalização. Os casos CARES e os registros de SME do SFFD foram obtidos para as datas de 1º de fevereiro de 2011 a 1º de janeiro de 2013. Todos os casos CARES e registros de SME foram obtidos de duas agências de SME privadas para as datas de 1º de fevereiro de 2011 a 1º de janeiro de 2015. Nos anos finais do estudo, o Condado de São Francisco adotou um sistema de resposta dupla no qual tanto as

agências de SME privadas quanto o SFFD respondem a todos os chamados de emergência. O tempo de resposta do SME foi definido como o tempo entre o chamado inicial e a chegada na cena. Também obtivemos prontuários médicos completos de todos os casos identificados no CARES de todos os hospitais de adultos do Condado de São Francisco (96% dos casos possuíam prontuários disponíveis para revisão). A causa subjacente da PCS foi determinada por uma revisão completa realizada por dois médicos (Z.H.T. e S.R.) dos prontuários de hospitalização após a reanimação. Essa revisão considerou os testes de pacientes internados, incluindo eletrocardiogramas, dados de imagem (ecocardiogramas, tomografias computadorizadas, ressonâncias magnéticas), dados de cateterização, testes de laboratório, dados microbiológicos e autópsias, quando realizadas. A causa arritmica foi marcada no caso de paradas para as quais nenhuma causa não arritmica identificável foi observada (por exemplo, acidente vascular cerebral [AVC] agudo, embolia pulmonar, hemorragia, overdose); logo, essas paradas seriam potencialmente recuperáveis com um cardioversor desfibrilador implantável, ainda que possam ter uma doença cardíaca subjacente ou associada, como doença arterial coronariana aguda ou crônica ([Tabela Suplementar 1](#)). A causa arritmica não exigiu ritmo inicial de taquicardia/fibrilação ventricular (TV/FV), dada a possibilidade de ter se deteriorado para assistolia até a chegada do SME ou de ter um ritmo precipitante de bloqueio cardíaco. Nota-se que as causas arritmicas são distintas das causas cardíacas não arritmicas de PCS (por exemplo, tamponamento, insuficiência cardíaca aguda com edema pulmonar), que não seriam recuperáveis com um desfibrilador. A causa neurológica foi definida como AVC, hemorragia intracraniana ou convulsão.

ANÁLISE ESTATÍSTICA. As características da amostra do estudo foram resumidas utilizando médias e proporções. Para comparações entre grupos, utilizamos o teste do qui-quadrado, o teste exato de Fisher, análise de variância e o teste *t* de Student bicaudal, conforme o caso. As características das 133 PCSs recuperadas, incluindo demografia, comorbidades, comportamentos relacionados à saúde, uso de medicamentos e variáveis de reanimação, foram comparadas entre os sobreviventes e os não sobreviventes por meio de modelos logísticos não ajustados ([Tabela 1](#)). Utilizamos equações encadeadas iterativas para dados ausentes com imputação múltipla para a análise multivariada, combinando os resultados de 20 conjuntos de dados completados usando métodos padrões para considerar o erro de imputação (11) ([Tabela Suplementar 2](#)). O modelo logístico ajustado final para a sobrevivida foi selecionado por eliminação regressiva, começando pelo subconjunto de covariáveis com $p \leq 0,10$ na [Tabela 1](#).

RESULTADOS

Identificamos 734 PCEHs incidentes em todo o condado ao longo de 48 meses ([Figura 1](#)). Dessas, 239 (32,4%) foram súbitas, ou seja, atenderam aos critérios de PCS da OMS, das quais aproximadamente metade foi recuperada até a hospitalização (133 de 239, 55,6%). Das 133 PCSs recuperadas até a hospitalização (PCSs recuperadas), 86 (64,7%) morreram durante a hospitalização (não sobreviventes de PCS) e 47 (35,3%) sobreviveram até a alta hospitalar (sobreviventes de PCS). Em resumo, 19,7% (47 de 239) de todas as PCSs incidentes no condado sobreviveram até a alta hospitalar.

CARACTERÍSTICAS DOS SOBREVIVENTES E NÃO SOBREVIVENTES DE PCS.

A idade média das 133 PCSs recuperadas foi de $67,4 \pm 16,3$ anos. Um total de 66,2% eram do sexo masculino, e a composição étnica dos indivíduos refletia a diversidade da população do Condado de São Francisco ([Tabela 1](#)). A idade média dos sobreviventes de PCS foi mais de uma década menor (10,3 anos) do que a dos não sobreviventes (IC95%: 4,5 a 16 anos; $p < 0,001$). Os não sobreviventes de PCSs apresentaram prevalência significativamente maior de AVC prévio (20,9% vs. 2,1%; $p = 0,003$) e haviam recebido mais prescrições de bloqueadores de canais de cálcio (14% vs. 2,1%; $p = 0,03$) e inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRSs ou SSRIs) (9,3% vs. 0%; $p = 0,05$). O tempo médio de resposta do SME foi semelhante entre sobreviventes e não sobreviventes de PCS (5 min vs. 5,9 min; $p = 0,23$) e semelhante àquele de PCSs presenciadas que resultaram em mortes extra-hospitalares incluídas no POST SCD (5,9 min). O tempo de resposta do SME também foi semelhante entre brancos e não brancos ([Tabela Suplementar 3](#)). Observamos que a parada cardíaca foi presenciada mais frequentemente entre sobreviventes de PCS do que entre não sobreviventes (33 de 47 [70,2%] vs. 46 de 86 [53,5%]; $p = 0,05$). A TV/FV foi o ritmo de apresentação mais comum, observada em 55 (41,3%) das PCSs recuperadas, sendo mais frequente entre sobreviventes do que não sobreviventes de PCS (78,7% vs. 20,9%; $p < 0,001$) apesar do tempo médio de resposta do SME semelhante para ritmos TV/FV e não TV/FV (6 min vs. 5,1 min; $p = 0,25$). As taxas de ritmo TV/FV foram semelhantes entre brancos e não brancos ([Tabela Suplementar 3](#)).

CAUSAS SUBJACENTES DE PARADAS CARDÍACAS.

As causas mais comuns de parada cardíaca para todas as PCSs recuperadas foram doença arterial coronariana aguda (síndrome coronariana aguda com ou sem supradesnivelemento do segmento ST: 39,8%), neurológicas (18%) e doença arterial coronariana crônica (doença arterial coronariana conhecida e nenhuma outra causa clara: 16,5%) ([Tabela 2](#)). Foram observadas causas arritmicas em 69,1% (92 de 133) das PCSs recuperadas, número significativamente maior do que os 55,8% observados em PCSs resultantes em morte súbita (ou seja, MSCs definidas de acordo

TABELA 1 Características dos casos por sobrevida até a alta hospitalar

	Total (N = 133)	PCS recuperada		Valor de p (sobreviventes vs. não sobreviventes)
		Não sobrevivente de PCS (n = 86)	Sobrevivente de PCS (n = 47)	
Idade, anos	67,4 ± 16,3	70,5 ± 16,1	60,3 ± 15,9	<0,01
Sexo masculino	87 (65,4)	53 (61,6)	34 (72,3)	0,21
Etnia				
Asiática	42 (31,6)	30 (34,9)	12 (25,5)	0,27
Negra	17 (12,8)	12 (14)	5 (10,6)	0,58
Hispanica	12 (9,0)	8 (9,3)	4 (8,5)	0,88
Branca	43 (32,3)	21 (24,4)	22 (46,8)	0,01
Outra	16 (12,0)	12 (14,0)	4 (8,5)	0,42
Tempo de resposta do SME, min	5,5 ± 3,6	5,9 ± 3,4	5 ± 3,7	0,23
Resfriamento	48 (36,1)	25 (29,1)	23 (49)	0,02
Presenciada	81 (60,9)	47 (54,7)	34 (71,7)	0,05
Ritmo inicial				
Agonal/idioventricular	5 (3,8)	4 (4,6)	1 (2,1)	0,66
Assistolia	27 (20,3)	24 (27,9)	3 (6,4)	<0,01
RSN	11 (8,3)	9 (10,5)	2 (4,3)	0,33
AESP	13 (12,8)	12 (13,9)	1 (2,1)	0,03
TV/FV	55 (41,4)	18 (20,9)	37 (78,7)	<0,01
Outro	4 (3,0)	4 (4,7)	0 (0,0)	
Histórico				
Hipertensão	74 (55,6)	53 (61,6)	21 (44,6)	0,06
Diabetes melito	35 (26,3)	23 (26,7)	12 (25,5)	0,88
Dislipidemia	44 (33,1)	29 (33,7)	15 (31,9)	0,83
Infarto do miocárdio	14 (10,5)	7 (8,1)	7 (14,9)	0,23
Insuficiência cardíaca congestiva	24 (18,0)	19 (22,1)	5 (10,6)	0,10
Fibrilação/flutter atrial	21 (15,8)	16 (18,6)	5 (10,6)	0,23
Estenose aórtica	7 (5,3)	6 (7,0)	1 (2,1)	0,42
HIV	4 (3,0)	2 (2,3)	2 (4,3)	0,61
Doença renal crônica	11 (8,3)	9 (10,5)	2 (4,3)	0,33
Convulsão	1 (0,8)	1 (1,2)	0 (0,0)	
Doença psiquiátrica	14 (10,5)	10 (11,6)	4 (8,5)	0,77
DPOC	6 (4,5)	4 (4,7)	2 (4,3)	0,92
Câncer não metastático	12 (9,0)	9 (10,5)	3 (6,4)	0,54
AVC prévio	19 (14,3)	18 (20,9)	1 (2,1)	<0,01
Enxaquecas	3 (2,3)	1 (1,2)	2 (4,3)	0,25
Consumo de álcool	26 (19,5)	15 (17,4)	11 (23,4)	0,41
Tabagismo	27 (20,3)	19 (22,1)	8 (17)	0,49

Continua na próxima página

com os critérios da OMS), identificadas por autópsia, como informado no POST SCD ($p = 0,004$) (Ilustração Central). A causa arritmica foi significativamente mais comum entre os sobreviventes do que entre os não sobreviventes (92% vs. 57%; $p < 0,001$) (Figura 2).

As causas neurológicas de paradas cardíacas foram universalmente fatais, apesar da reanimação inicial (28% dos não sobreviventes de PCSs vs. 0% dos sobreviventes de PCSs; $p < 0,001$). Foi posteriormente identificada uma causa neurológica precipitante em mais da metade das PCSs recuperadas com AVC prévio (10 de 19, 53%). A maioria (20 de 24, 83,3%) das PCSs neurológicas consistiu em AVCs hemorrágicos, e medicamentos anticoagulantes ou antiplaquetários haviam sido prescritos para todos os pacientes no momento da parada cardíaca.

PREDITORES DE SOBREVIDA DA PCS ATÉ A ALTA HOSPITALAR. Na análise multivariada, a etnia branca

(odds ratio ajustada [aOR]: 4,04; IC95%: 1,21 a 13,56; $p = 0,02$), o ritmo de apresentação TV/FV (aOR: 19,26; IC95%: 5,25 a 70,59; $p < 0,01$) e a causa arritmica (aOR: 5,29; IC95%: 1,38 a 20,34; $p = 0,02$) foram preditores estatisticamente significativos de sobrevida até a alta hospitalar após a PCS recuperada (Tabela 3). Por outro lado, o histórico de AVC prévio foi associado a menor probabilidade de sobrevida (aOR: 0,02; IC95%: 0 a 0,45; $p = 0,01$). Embora nenhum medicamento foi associado a maior probabilidade de sobrevida, os bloqueadores dos canais de cálcio foram independentemente associados a uma menor probabilidade de sobrevida (aOR: 0,06; IC95%: 0 a 0,8; $p = 0,04$). É importante ressaltar que, de 12 não sobreviventes de PCS com prescrição de bloqueadores dos canais de cálcio, sete apresentaram causa arritmica subjacente; quatro, causa neurológica; e um, causa não arritmica. Como a causa neurológica da parada cardíaca teve mortalidade de 100%, não foi incluída no modelo de análise multivariada. As variáveis com imputação múltipla usadas em modelos logísticos foram semelhantes às variáveis dos casos observados (Tabela Suplementar 2). Os graus de dados ausentes nas variáveis individuais estão inclusos na Tabela Suplementar 4.

DISCUSSÃO

Neste estudo de 4 anos de PCEHs ocorridas no Condado de São Francisco, observamos que apenas 1/3 delas foram súbitas, das quais metade foi recuperada até a hospitalização e 1 em 5 sobreviveu até a alta hospitalar. A causa arritmica subjacente representou 92% das PCSs recuperadas que sobreviveram até a alta hospitalar, significativamente maior do que os 56% observados em PCSs com óbito no local da ocorrência (ou seja, MSCs definidas de acordo com os critérios da OMS), como relatado no estudo POST SCD contemporâneo (9). Entre as PCSs que sobreviveram até a hospitalização, identificamos o ritmo de apresentação de TV/FV, causa arritmica subjacente e etnia branca como preditores independentes de sobrevida até a alta hospitalar. É importante observar que as PCSs com catástrofe neurológica subjacente, representando quase 1/5 do total das PCSs, apresentaram desfecho universalmente fatal, com 100% de mortalidade hospitalar, apesar da reanimação inicial. Os dados sugerem que PCSs recuperadas, especialmente no caso de sobreviventes, são uma condição distinta da MSC e ambas não devem ser equacionadas, especialmente considerando que os tempos de resposta do SME foram semelhantes. O reconhecimento das causas subjacentes das PCSs é essencial para o avanço do campo e do estudo da reanimação e pode vir a orientar o aprimoramento dos algoritmos de reanimação e permitir tratamentos direcionados mais precisamente para a causa subjacente da parada cardíaca.

Os estudos sobre PCEHs normalmente não diferenciam a acuidade da parada cardíaca, ou seja, se foi súbita, o que não surpreende, dado que os socorristas se concentram nos esforços de reanimação do paciente. Esses estudos estimam que aproximadamente 80% das PCEHs se devem a causas cardíacas subjacentes (12-15). Contudo, critérios de classificação de PCEHs como o CARES têm heterogeneidade significativa e presumem etiologia cardíaca primária ao exigir apenas uma impressão primária de parada cardíaca por parte do SME (5,16,17). Além disso, muitos estudos sobre MSC equiparam PCS e MSC. Contudo, como relatado no POST SCD, as MSCs presumidas definidas de acordo com os critérios da OMS apresentaram valor preditivo positivo de apenas 56% para mortes arritmicas reais, o único tipo de morte súbita potencialmente recuperável com o uso de um desfibrilador, praticamente idêntico aos 57% de não sobreviventes de PCS observados neste estudo. Observamos uma falta de especificidade semelhante para PCSs recuperadas de causa cardíaca presumida pela convenção do CARES, pois menos de 7 em 10 possuíam causas arritmicas reais após uma análise completa dos testes hospitalares. Nossa população refinada de PCSs recuperadas com causas arritmicas confirmadas obteve um índice de sobrevida até a alta hospitalar maior (20%) do que em uma metanálise de 2010 sobre PCEHs internacionais (7,6%) (1). O índice de sobrevida até a alta hospitalar também foi maior do que em um relato mais recente, após a incorporação de diretrizes de reanimação atualizadas de 2010 (16%) (18). O fato provavelmente se deve, em parte, à parcela significativa de casos não cardíacos e não súbitos erroneamente classificados como PCEHs nesses estudos. Assim, as PCSs recuperadas são um fenótipo distinto das PCSs que resultam em morte extra-hospitalar (ou seja, MSCs presumidas) ou morte hospitalar após reanimação (ou seja, não sobreviventes de PCS). De fato, a prática comum de misturar esses fenótipos pode contribuir para os achados inconclusivos de estudos recentes de grande porte sobre as associações genéticas da PCS/MS (19).

Observamos que a causa arritmica subjacente foi um preditor independente de sobrevida até a alta hospitalar após internação por PCS recuperada. O achado não surpreende, pois os algoritmos de reanimação e os desfibriladores externos automáticos atuais são projetados para tratar essas etiologias, o que beneficia os sobreviventes com causas arritmicas tratáveis. Os casos arritmicos provavelmente têm maior chance de sobrevida do que os não arritmicos, pois muitas vezes são mais fáceis de reverter. Nosso achado referente a desfechos melhores entre indivíduos brancos é consistente com estudos anteriores que demonstram índices menores de sobrevida das paradas cardíacas entre populações de minorias étnicas, sujeitas a tempos de resposta do SME maiores, índices piores de RCP por pessoa presente e menor frequência de ritmo TV/FV (20-22). Contudo, os tempos de resposta do SME

TABELA 1 Continuação

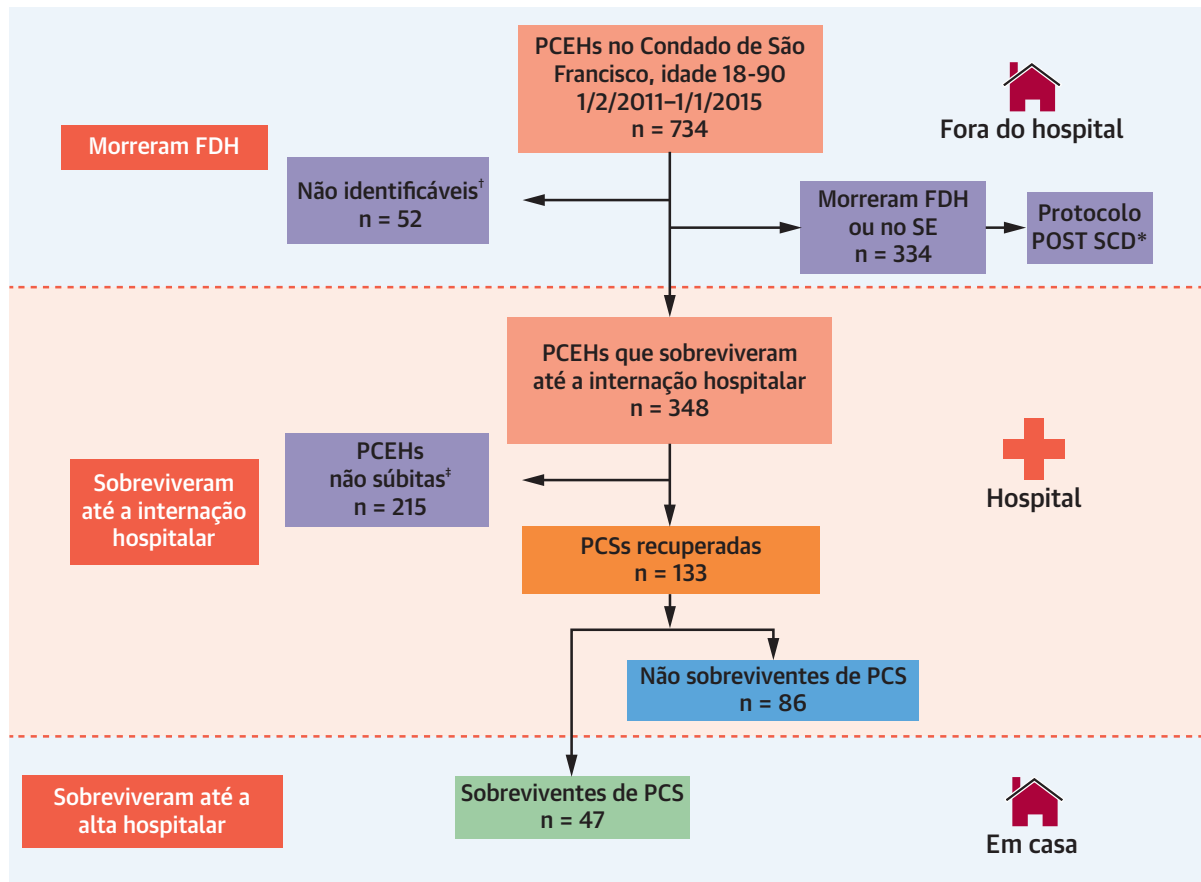
	Total (N = 133)	PCS recuperada		Valor de p (sobreviventes vs. não sobreviventes)
		Não sobrevivente de PCS (n = 86)	Sobrevivente de PCS (n = 47)	
Uso de substâncias ilícitas	3 (2,3)	1 (1,2)	2 (4,3)	0,25
Medicamentos				
Anticoagulação	21 (15,8)	16 (18,6)	5 (10,6)	0,23
Antiplaquetário	26 (19,5)	15 (17,4)	11 (23,4)	0,41
Inibidor de ECA/BRA	32 (24,1)	19 (22,1)	13 (27,7)	0,47
Diurético	18 (13,5)	11 (12,8)	7 (14,9)	0,73
Betabloqueador	32 (24,1)	21 (24,4)	11 (23,4)	0,90
Estatina	33 (24,8)	20 (23,3)	13 (27,7)	0,57
BCC	13 (9,8)	12 (14,0)	1 (2,1)	0,03
Anlodipino	9 (6,8)	9 (10,5)	0 (0,0)	
Nifedipina	1 (0,8)	1 (1,2)	0 (0,0)	
Diltiazem	2 (1,5)	1 (1,2)	1 (2,1)	
Metformina	10 (7,5)	5 (5,8)	5 (10,6)	0,32
IBP	13 (9,8)	8 (9,3)	5 (10,6)	0,77
ISRS	8 (6,0)	8 (9,3)	0 (0,0)	0,05
Insulina	4 (3,0)	4 (4,7)	0 (0,0)	0,30
Antiepiléptico	2 (1,5)	2 (2,3)	0 (0,0)	0,54
Broncodilatador	4 (3,0)	3 (3,5)	1 (2,1)	0,66
Metadona/opiáceo	5 (3,8)	4 (4,7)	1 (2,1)	0,46
TAR	4 (3,0)	1 (1,2)	3 (6,4)	0,13

Os valores são descritos por média ± DP ou n (%). Valores de p em **negrito** são ≤0,05.
AESP = atividade elétrica sem pulso; AVC = acidente vascular cerebral; BCC = bloqueadores dos canais de cálcio; BRA = bloqueador do receptor da angiotensina; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; ECA = enzima de conversão da angiotensina; HIV = vírus da imunodeficiência humana; IBP = inibidor da bomba de prótons; ISRS = inibidor seletivo da recaptação de serotonina; PCS = parada cardíaca súbita; RSN = ritmo sinusal normal; SME = serviço médico de emergência; TAR = tratamento antirretroviral; TV/FV = taquicardia ventricular/fibrilação ventricular.

e a prevalência de TV/FV foram semelhantes para todas as etnias em nosso estudo, de modo que outros fatores não avaliados, como a condição socioeconômica, podem explicar as diferenças raciais observadas na sobrevida da PCS. Pesquisas futuras podem ser direcionadas para essas disparidades de modo a melhorar os índices de sobrevida pós-PCS de minorias étnicas.

O ritmo de apresentação em 80% dos sobreviventes foi TV/FV, o que é compatível com estudos anteriores, que consistentemente demonstraram que o ritmo TV/FV é um preditor independente de sobrevida (1,5,23-25). No presente estudo, o ritmo de apresentação de TV/FV não foi uma função do tempo de resposta do SME, que foi semelhante para ritmos que não TV/FV. Nota-se que apenas um dos 13 (8%) indivíduos que sofreram paradas cardíacas com atividade elétrica sem pulso sobreviveu até a alta hospitalar. Isso reforça a importância prognóstica do ritmo de apresentação. Embora alguns eventos não cardíacos possam ser tratados por desfibrilação e suporte avançado de vida cardíaca, e toda a nossa população de PCSs tenha, de fato, sido inicialmente reanimada com sucesso, descobrimos diversas causas não arritmicas após a recuperação que não são abordadas pelos protocolos de reanimação atuais, o que provavelmente contribuiu para a taxa de mortalidade de 80% nessa população em nível de condado de PCSs recuperadas. Isso é consistente com

FIGURA 1 Identificação de PCSs recuperadas



Foram identificadas paradas cardíacas súbitas (PCSs) de pacientes de 18 a 90 anos recuperadas até a hospitalização no Condado de São Francisco, Califórnia, entre 1º de fevereiro de 2011 e 1º de janeiro de 2015. Paradas cardíacas extra-hospitalares (PCEHs) que levaram a óbito no local da ocorrência ou no serviço de emergência foram excluídas deste estudo, mas analisadas no estudo POST SCD (*Postmortem Systematic Investigation of Sudden Cardiac Death*). PCEHs não súbitas foram excluídas. Das 734 PCEHs analisadas, 133 atenderam aos critérios de PCS e foram recuperadas até a hospitalização (PCSs recuperadas), das quais 86 morreram durante a hospitalização e 47 sobreviveram até a alta hospitalar. *Casos incluídos no estudo POST SCD, mas que não refletem o conjunto total dos casos do POST SCD, pois casos não presenciados adicionais que atendiam à definição da OMS foram incluídos no protocolo do POST SCD. †Casos não identificáveis (por exemplo, anônimos). ‡As PCEHs dividiam-se em não súbitas (n = 107): doença terminal (n = 53), clínica de repouso (n = 23), serviço de cuidados paliativos (n = 10), ordem de não reanimação (n = 10), diagnóstico grave recente (n = 11); e não inesperadas (n = 108): sintomas por mais de 1 h (n = 63) ou suicídio/trauma/overdose (n = 45). FDH = fora do hospital; SE = serviço de emergência.

as nossas observações no POST SCD de que, apesar da desfibrilação bem-sucedida para VF ou monitoramento de ritmo contínuo que documentou bloqueio cardíaco completo, algumas vítimas de MSC extra-hospitalar ainda morreram subitamente de causas não cardíacas (26-28). Assim, estender o exame das PCSs além da lente dos ritmos tratáveis ou não por desfibriladores para identificar e tratar suas diversas causas subjacentes pode ajudar a promover o próximo salto na ciência da reanimação.

As catástrofes neurológicas, principalmente as hemorragias intracranianas, representaram cerca de 1 em 5 PCSs, com 100% de mortalidade, apesar da reanimação e hospitalização. Essa observação estende nossos achados prévios sobre morte súbita neurológica não reconhecida entre MSCs presumidas (28) a PCSs recuperadas e confirma que catástrofes neurológicas subjacentes podem

possuir índices de sobrevivência inerentemente menores. Por ser absolutamente preditiva de mortalidade, a causa neurológica da parada cardíaca não foi incluída na análise multivariada, mas foi observado que o AVC prévio, presente em mais de metade das PCSs neurológicas, foi um preditor negativo independente da sobrevivência. É importante ressaltar que o uso da hipotermia terapêutica foi significativamente mais comum em sobreviventes de PCS, mas não foi independentemente associada à sobrevivência; isso provavelmente se deve aos critérios de seleção para a hipotermia terapêutica.

A maioria (20 de 24, 83,3%) das PCSs neurológicas consistiu em AVCs hemorrágicos, e medicamentos anticoagulantes ou antiplaquetários haviam sido prescritos para todos os pacientes no momento da parada cardíaca. Portanto, PCSs devidas a causas neurológicas podem representar um alvo

de alto impacto para melhorar os índices de sobrevivência, pois qualquer melhoria nos desfechos representaria um avanço em relação à mortalidade de 100% observada neste estudo. As estratégias podem incluir a avaliação inicial do SME referente ao histórico de AVC, de modo a identificar casos para triagem precoce e encaminhamento para um centro especializado em AVCs (mais de metade das PCSs recuperadas com AVC prévio neste estudo sofreu recorrência de catástrofes neurológicas), ou avaliação rápida no local para prescrição de anticoagulantes ou antiplaquetários para permitir terapia direcionada acelerada, como a reversão da anticoagulação ou intervenção neurocirúrgica. Nota-se que estudos sobre o uso de medicamentos antiplaquetários e anticoagulantes (29,30) podem ter ignorado hemorragias intracranianas apresentadas como PCEHs ou PCS, o que pode levar o risco associado com esses medicamentos a ser subestimado.

Observamos que a prescrição de bloqueadores dos canais de cálcio foi um preditor negativo de sobrevivência até a alta hospitalar após PCSs recuperadas. Estudos anteriores mostram que o bloqueador dos canais de cálcio di-hidropiridínico nifedipina está associado a risco elevado de PCEH (31); portanto, nossos achados podem estender o risco à menor sobrevivência após PCEH recuperada. Isso pode ser devido ao tônus simpático elevado após a redução rápida da pressão arterial com bloqueadores dos canais de cálcio di-hidropiridínicos ou roubo coronário das artérias colaterais; contudo, o achado pode não se aplicar a outros bloqueadores dos canais de cálcio. Também observamos que os ISRSs foram prescritos exclusivamente para não sobreviventes de PCS; metade dos indivíduos que sofreram PCS em nosso estudo em uso de ISRSs teve hemorragias intracranianas. Embora o achado possa ser casual, também é consistente com relatos sobre a associação de ISRSs com disfunção plaquetária e maior risco de AVC hemorrágico, especialmente entre indivíduos em uso de medicamentos anticoagulantes ou antiplaquetários (32,33).

VANTAGENS E LIMITAÇÕES DO ESTUDO. Uma vantagem importante do nosso estudo é a alta taxa de captura de PCSs em nível de condado durante o período de 4 anos do estudo, mas algumas limitações merecem destaque. Primeiro, os registros do SFFD não estavam disponíveis para a fase mais tardia do estudo; contudo, nos anos finais do estudo, o Condado de São Francisco adotou um sistema de resposta dupla, então foi possível capturar a grande maioria dos casos durante todo o período do estudo. Segundo, algumas vítimas de PCEHs não foram identificáveis (por exemplo, pessoas em situação de rua), embora esses casos representem apenas 7,6% da amostra original. Terceiro, apenas um registro de autópsia estava disponível para não sobreviventes de PCSs, o que é consistente com a baixa prevalência de índices de autópsia para mortes hospitalares. Contudo, as vítimas de PCSs

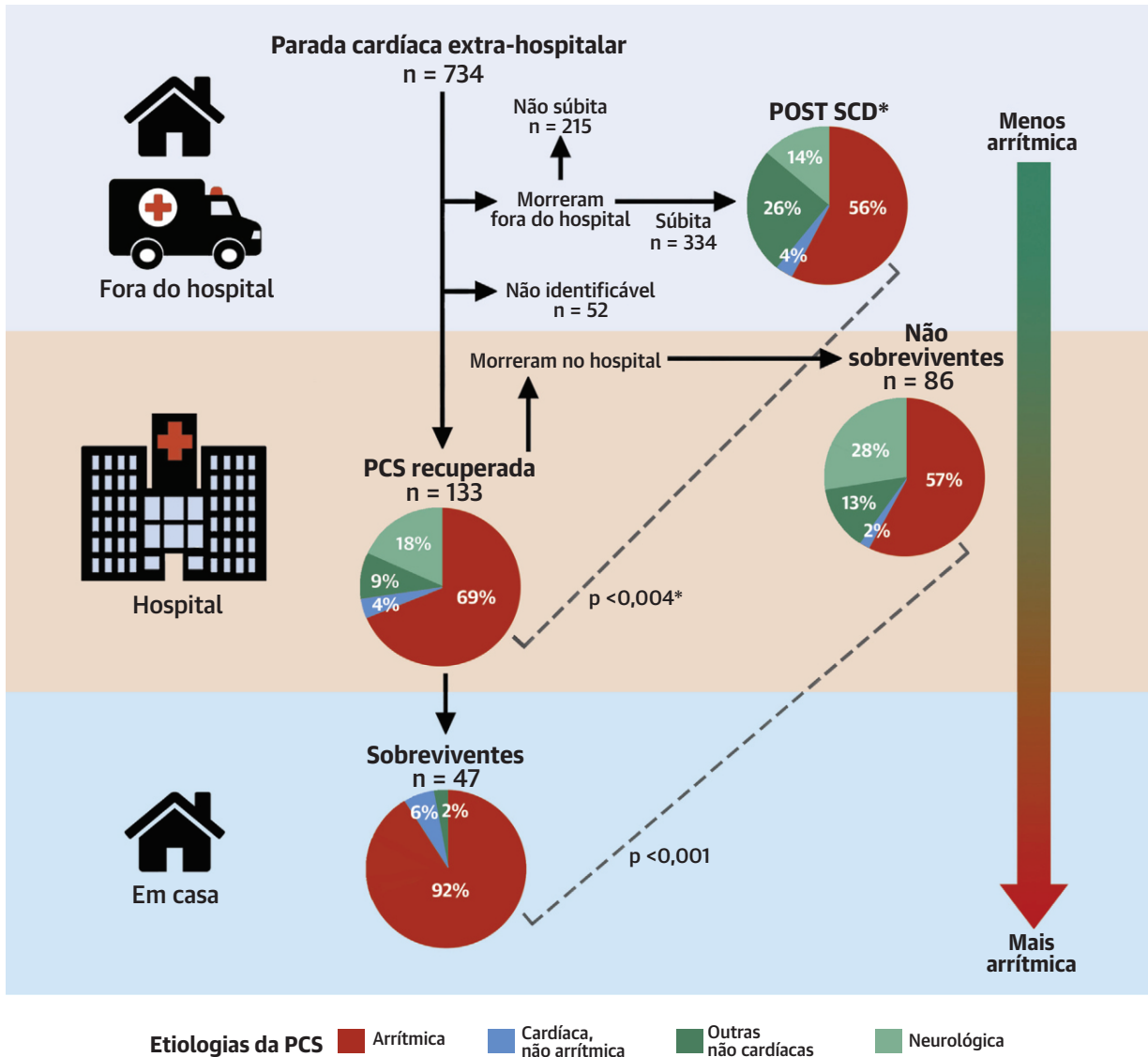
TABELA 2 Causas avaliadas de PCSs recuperadas por sobrevivência até a alta hospitalar, n (%)

Causa da parada cardíaca	PCSs recuperadas			Valor de p (sobreviventes vs. não sobreviventes)
	Total (N = 133)	Não sobreviventes (n = 86)	Sobreviventes (n = 47)	
Arritmica	92 (69,1)	49 (57,0)	43 (91,5)	<0,01
DAC aguda	53 (39,8)	31 (34,9)	22 (46,8)	0,11
DAC crônica	22 (16,5)	13 (16,3)	9 (19,1)	0,68
Cardiomiopatia	5 (3,8)	2 (2,3)	3 (6,4)	0,35
Hipertrofia	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Doença elétrica primária	7 (5,3)	2 (2,3)	5 (10,6)	0,10
Outras cardíacas, arritmicas	5 (3,8)	1 (1,2)	4 (8,5)	0,05
Não arritmicas/cardiacas	5 (3,8)	2 (2,3)	3 (6,4)	0,61
Não cardíacas	36 (27,1)	35 (40,7)	1 (2,1)	<0,01
Insuficiência renal aguda	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Dissecção aórtica	3 (2,3)	3 (3,5)	0 (0,0)	0,55
Aspiração/asfixia	2 (1,5)	2 (2,3)	0 (0,0)	0,54
Overdose de substâncias químicas	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Hemorragia GI/outras GIs	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Hipoglicemia/hiperglicemia/CAD	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Infecção	3 (2,3)	3 (3,5)	0 (0,0)	0,55
Neurológicas	24 (18,0)	24 (27,9)	0 (0,0)	<0,01
Embolia pulmonar	3 (2,3)	2 (2,3)	1 (2,0)	1,00
Outras não cardíacas	1 (0,8)	1 (1,2)	0 (0,0)	1,00

Os valores são descritos por n (%). Total: causas atribuídas de PCSs recuperadas que sobreviveram até a internação hospitalar após a análise de prontuários hospitalares completos: 69,1% cardíacas arritmicas, 27,1% não cardíacas, 3,8% cardíacas não arritmicas. Não sobreviventes: causas atribuídas de PCSs recuperadas que morreram durante a hospitalização inicial: 57% cardíacas arritmicas, 40,7% não cardíacas, 2,3% cardíacas não arritmicas. Sobreviventes: causas atribuídas de PCSs recuperadas que sobreviveram até a internação hospitalar: 91,5% cardíacas arritmicas, 4,3% cardíacas não arritmicas, 2,1% não cardíacas. Valores de p em **negrito** são ≤ 0,05. CAD = cetoacidose diabética; DAC = doença arterial coronariana; GI = gastrointestinal; PCS = parada cardíaca súbita.

recuperadas até a hospitalização neste estudo geralmente foram submetidas a testes hospitalares mais do que suficientes para a definição da causa subjacente. Assim, embora apenas um caso tenha sido submetido a autópsia, a investigação pós-morte seria menos produtiva do que para MCSs extra-hospitalares, as quais (além do estudo POST SCD) normalmente não recebem investigação após o evento, de modo que a causa cardíaca é apenas presumida. Quarto, embora nosso estudo tenha sido realizado em uma única região metropolitana, a alta diversidade do Condado de São Francisco é uma vantagem, pois nos permite relatar os desfechos em populações de minorias étnicas sub-representadas em bancos de dados de PCSs e MSCs. A generalização é causa de preocupação para qualquer estudo, mas modelos preditivos e escores de risco clinicamente úteis muitas vezes são generalizados além das suas populações originais (por exemplo, Framingham ou *Oregon Sudden Unexplained Death Study*) (34,35). Além disso, tranquiliza-nos saber que alguns dos fatores identificados em nosso estudo (por exemplo, maior sobrevivência com TV/FV) replicam aqueles identificados em estudos anteriores, o que sugere que a população de PCS

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Causas subjacentes de parada cardíaca súbita por estado de reanimação e sobrevivida

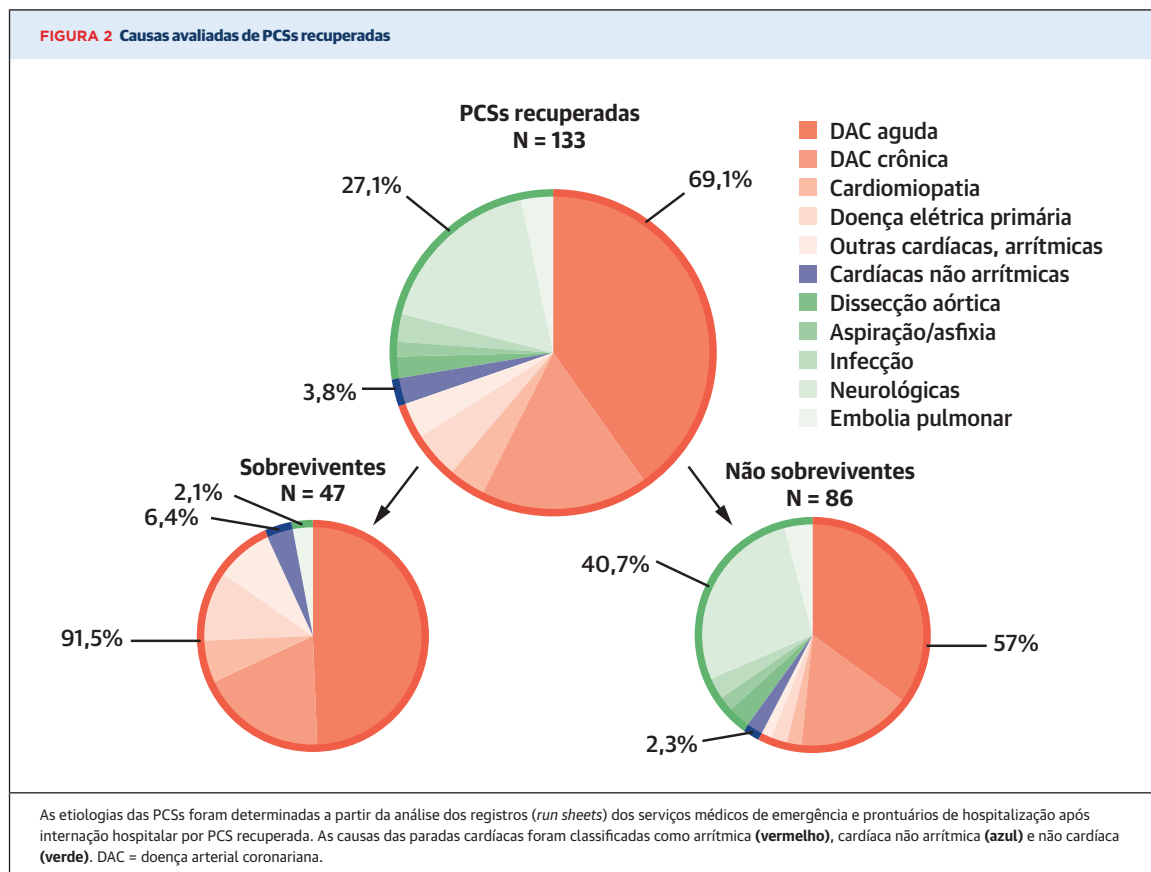


Ricceri, S. et al. J Am Coll Cardiol. 2021;77(19):2353-62.

Todas as PCEHs entre 1º de fevereiro de 2011 e 1º de janeiro de 2015 no Condado de São Francisco, Califórnia, foram identificadas por meio de agências de SME. As PCEHs com óbito no local da ocorrência ou no serviço de emergência (casos do POST SCD) ou não súbitas foram excluídas, com inclusão das PCSs recuperadas até a hospitalização. As causas das PCSs recuperadas foram determinadas após a análise de prontuários hospitalares completos: causa arritmica (vermelho), cardíaca/não arritmica (azul) ou não cardíaca (verde). As causas arritmicas representaram 69,1% (92 de 133) das PCSs recuperadas, número significativamente maior do que os 55,8% observados em PCSs resultantes em MSCs definidas de acordo com os critérios da OMS (pressupostas), determinadas por autópsia, como informado no POST SCD (*p* = 0,004). A causa arritmica foi significativamente mais comum entre os sobreviventes do que entre os não sobreviventes (92% vs. 57%; *p* < 0,001). *n = 525 MSCs presumidas totais conforme relatado anteriormente (9), incluindo 334 PCEHs identificadas neste estudo com sinais de vida iniciais, mas com morte na cena ou no SE, e 191 casos adicionais atendidos pelo SME no estudo POST SCD sem sinais de vida, mas com impressão primária de PCEH. PCS = parada cardíaca súbita; POST SCD = Postmortem Systematic Investigation of Sudden Cardiac Death.

de São Francisco é semelhante a outras coortes de PCS e, logo, que nossos outros novos achados podem ser generalizáveis para a PCS em geral. Quinto, fomos limitados pelo grau variável de avaliação hospitalar após internação para PCSs recuperadas para determinar a causa subjacente. Contudo, a grande maioria dos casos apresentava uma

causa facilmente identificável e frequentemente inequívoca para a parada cardíaca (por exemplo, ruptura aguda de placa, hemorragia subaracnóide maciça), de modo que nossas PCSs recuperadas refinadas por causas subjacentes representam uma melhoria significativa em relação a estudos prévios totalmente baseados na impressão inicial



dos SMEs. Além disso, como observamos uma proporção quase idêntica de causa arritmica (57% vs. 56%) entre não sobreviventes de PCS e PCSs com morte em campo (ou seja, MSCs presumidas no POST SCD), as PCSs que levaram a óbito provavelmente representam uma população fenotipicamente distinta da pequena minoria que sobrevive até a alta hospitalar e o seguimento clínico.

CONCLUSÕES

Neste estudo de 4 anos de PCEHs incidentes conduzido em nível de condado, apenas 1/3 delas foram súbitas, das

quais metade foi recuperada até a hospitalização e 1 em 5 sobreviveu até a alta hospitalar. A causa subjacente teve um impacto significativo na sobrevida, sendo a causa arritmica observada em 92% das PCSs que sobreviveram até a alta hospitalar, mas em apenas 57% dos não sobreviventes. Esses resultados sugerem que as definições convencionais de parada cardíaca não especificam adequadamente a causa arritmica real; especificar a repentinidade e separar os desfechos de PCSs recuperadas das MSCs pode ajudar a aprimorar as análises futuras de PCEHs. A identificação precoce de PCSs não arritmicas, como as emergências neurológicas, pode ser um ponto de foco para melhorar a sobrevida das PCEHs.

AGRADECIMENTOS. Os autores são gratos a todas as vítimas de paradas cardíacas súbitas e seus familiares e pelos esforços de todos os profissionais de SMEs no Condado de São Francisco.

APOIO FINANCEIRO E DECLARAÇÕES DOS AUTORES

Este estudo recebeu financiamento do *National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHLBI) dos *National Institutes of Health* (NIH) (R01 HL102090 para o Dr. Tseng). O conteúdo é responsabilidade exclusiva dos autores e não representa necessariamente a opinião oficial do NIH.

TABELA 3 Preditores independentes de sobrevida até a alta hospitalar após internação por PCS recuperada

Preditor	Odds ratio ajustada (IC95%)	Valor de p
Etnia: branca	3,6 (1,2-10,5)	0,02
Ritmo de apresentação: TV/FV	13,4 (4,4-40,8)	<0,01
Histórico de AVC	0,06 (0,01-0,59)	0,02
Medicamentos: BCC	0,08 (0,01-1,01)	0,05
Etiologia arritmica	4,6 (1,3-16,4)	0,02

Como a causa neurológica da parada cardíaca teve mortalidade de 100%, não foi incluída no modelo de análise multivariada. IC95% = intervalo de confiança de 95%; outras abreviaturas na Tabela 1.

O Dr. Tseng recebeu subsídios do NIH/NHLBI e do *Centers for Disease Control and Prevention* durante a realização do estudo e honorários pessoais da Biotronik, não relacionados ao trabalho submetido. O Dr. Salazar recebeu financiamento (R38HL143581) do NHLBI. Todos os demais autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

CORRESPONDÊNCIA: Dr. Zian H. Tseng, Professor of Medicine in Residence, Cardiac Electrophysiology Section, University of California-San Francisco, 500 Parnassus Avenue, Box 1354, San Francisco, California 94143-1354, USA. E-mail: zhtseng@medicine.ucsf.edu. Twitter: [@SantoRicceri](https://twitter.com/SantoRicceri), [@JamesSalazarMD](https://twitter.com/JamesSalazarMD), [@SF_POSTSCD](https://twitter.com/SF_POSTSCD).

PERSPECTIVAS

COMPETÊNCIA EM CONHECIMENTO MÉDICO:

Diversas condições não cardíacas podem predispor a maior mortalidade entre os sobreviventes iniciais de paradas cardíacas extra-hospitalares, incluindo AVC, seps e embolia pulmonar.

PANORAMA TRANSLACIONAL: A análise de dados coletados sistematicamente sobre fenótipos clínicos, mecanismos e terapias poderia melhorar os desfechos em vítimas de paradas cardíacas.

REFERÊNCIAS

- Sasson C, Rogers MAM, Dahl J, Kellermann AL. Predictors of survival from out-of-hospital cardiac arrest. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:63-81.
- Chugh SS, Jui J, Gunson K, et al. Current burden of sudden cardiac death: Multiple source surveillance versus retrospective death certificate-based review in a large U.S. community. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1268-75.
- Nichol G, Rumsfeld J, Eigel B, et al. Essential features of designating out-of-hospital cardiac arrest as a reportable event. *Circulation* 2008;117:2299-308.
- Narayan SM, Wang PJ, Daubert JP. New concepts in sudden cardiac arrest to address an intractable epidemic. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:70-88.
- McNally B, Stokes A, Crouch A, Kellermann AL. CARES: Cardiac Arrest Registry to Enhance Survival. *Ann Emerg Med* 2009;54:674-83.e2.
- Hayashi M, Shimizu W, Albert CM. The spectrum of epidemiology underlying sudden cardiac death. *Circ Res* 2015;116:1887-906.
- Rohde LE, Chatterjee NA, Vaduganathan M, et al. Sacubitril/valsartan and sudden cardiac death according to implantable cardioverter-defibrillator use and heart failure cause. *J Am Coll Cardiol HF* 2020;8:844-55.
- Chatterjee NA, Moorthy MV, Pester J, et al. Sudden death in patients with coronary heart disease without severe systolic dysfunction. *JAMA Cardiol* 2018;3:591-600.
- Tseng ZH, Olgin JE, Vittinghoff E, et al. Prospective countywide surveillance and autopsy characterization of sudden cardiac death. *Circulation* 2018;137:2689-700.
- World Health Organization. Sudden cardiac death: report of a WHO scientific group. World Health Organization technical report series 726. 1985. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/39554/WHO_TRS_726.pdf. Acessado em 18 de março de 2020.
- Barnard J, Meng X-L. Applications of multiple imputation in medical studies: from AIDS to NHANES. *Stat Methods Med Res* 1999;8:17-36.
- Fischer M, Fischer NJ, Schüttler J. One-year survival after out-of-hospital cardiac arrest in Bonn city: outcome report according to the "Utstein style." *Resuscitation* 1997;33:233-43.
- Pijls RWM, Nelemans PJ, Rahel BM, Gijls APM. Circumstances and causes of sudden circulatory arrests in the Dutch province of Limburg and the involvement of citizen rescuers. *Neth Heart J* 2018;26:41-8.
- Kuisma M, Alaspää A. Out-of-hospital cardiac arrests of noncardiac origin: epidemiology and outcome. *Eur Heart J* 1997;18:1122-8.
- Ro YS, Shin SD, Song KJ, et al. A comparison of outcomes of out-of-hospital cardiac arrest with noncardiac etiology between emergency departments with low- and high-resuscitation case volume. *Resuscitation* 2012;83:855-61.
- Hinkle LE, Thaler HT. Clinical classification of cardiac deaths. *Circulation* 1982;65:457-64.
- Perkins GD, Jacobs IG, Nadkarni VM, et al. Cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation outcome reports: update of the Utstein Resuscitation Registry templates for out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation* 2015;132:1286-300.
- Pasupula DK, Bhat A, Siddappa MSK, et al. Impact of change in 2010 American Heart Association cardiopulmonary resuscitation guidelines on survival after out-of-hospital cardiac arrest in the United States. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2020;13:e007843.
- Ashar FN, Mitchell RN, Albert CM, et al. A comprehensive evaluation of the genetic architecture of sudden cardiac arrest. *Eur Heart J* 2018;39:3961-9.
- Galea S, Blaney S, Nandi A, et al. Explaining racial disparities in incidence of and survival from out-of-hospital cardiac arrest. *Am J Epidemiol* 2007;166:534-43.
- Becker LB, Han BH, Meyer PM, et al. Racial differences in the incidence of cardiac arrest and subsequent survival. *N Engl J Med* 1993;329:600-6.
- Nichol G, Thomas E, Callaway CW, et al. Regional variation in out-of-hospital cardiac arrest incidence and outcome. *JAMA* 2008;300:1423-31.
- Myat A, Song K-J, Rea T. Out-of-hospital cardiac arrest: current concepts. *Lancet* 2018;391:970-9.
- Lombardi G, Gallagher EJ, Paul. Outcome of out-of-hospital cardiac arrest in New York City: the Pre-Hospital Arrest Survival Evaluation (PHASE) study. *JAMA* 1994;271:678-83.
- Eid SM, Abougergi MS, Albaeni A, Chandra-Strobo N. Survival, expenditure and disposition in patients following out-of-hospital cardiac arrest: 1995-2013. *Resuscitation* 2017;113:13-20.
- Tseng ZH, Hayward RM, Clark NM, et al. Sudden death in patients with cardiac implantable electronic devices. *JAMA Intern Med* 2015;175:1342-50.
- Siegel ER, Salazar JW, Tseng ZH. The weak LINQ—continuous rhythm monitoring during sudden death. *JAMA Intern Med* 2020;180:1380-1.
- Kim AS, Moffatt E, Ursell PC, Devinsky O, Olgin J, Tseng ZH. Sudden neurologic death masquerading as out-of-hospital sudden cardiac death. *Neurology* 2016;87:1669-73.
- Lopes RD, Heizer G, Aronson R, et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2019;380:1509-24.
- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
- Eroglu TE, Mohr GH, Blom MT, et al. Differential effects on out-of-hospital cardiac arrest of dihydropyridines: real-world data from population-based cohorts across two European countries. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2020;6:347-55.
- Hackam DG, Mrkobra M. Selective serotonin reuptake inhibitors and brain hemorrhage: a meta-analysis. *Neurology* 2012;79:1862-5.
- Renoux C, Vahey S, Dell'Aniello S, Boivin JF. Association of selective serotonin reuptake inhibitors with the risk for spontaneous intracranial hemorrhage. *JAMA Neurol* 2017;74:173-80.
- Chugh SS, Reinier K, Balaji S, et al. Population-based analysis of sudden death in children: the Oregon sudden unexpected death study. *Heart Rhythm* 2009;6:1618-22.
- Wilson PWF, d'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-47.

PALAVRAS-CHAVE parada cardíaca extra-hospitalar, reanimação, morte súbita cardíaca

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

COMENTÁRIO EDITORIAL



Parada cardíaca deve ser considerada sinônimo de morte súbita cardíaca?

Ricardo Alkmin Teixeira*

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a morte súbita cardíaca (MSC) é a morte natural e inesperada de causa cardíaca que ocorre no período de até 1 hora desde o início dos sintomas, quando há testemunha, ou que ocorre nas últimas 24 horas quando não há testemunha. A doença cardíaca pode ser conhecida, porém o tempo e as circunstâncias da morte são inesperados (1).

Apesar da definição proposta ser bastante clara, dados acerca da real incidência e causas da MSC costumam ser imprecisos, principalmente porque as informações dos eventos são habitualmente retiradas de atestados de óbito ou outros registros sem informações detalhadas. Desta forma, frequentemente refere-se como MSC qualquer parada cardíaca ocorrida fora do ambiente hospitalar, ainda que o envolvimento cardíaco não tenha sido comprovado. Em um estudo de Tseng e colaboradores, os autores identificaram que 40% das paradas cardíacas ocorridas fora do ambiente hospitalar não ocorreram de forma súbita e inesperada (2). Além disso, apenas cerca de metade das paradas cardíacas (55,8%) foram reconhecidas como MSC de causa arritmica, de acordo com resultados de autópsia.

Diversas doenças ou disfunções cardíacas podem resultar em MSC, especialmente a doença arterial coronária (outras condições de risco incluem as cardiomiopatias, valvopatias, cardiopatias congênitas, miocardites, distúrbios elétricos primários e miscelâneas) (3). Os mecanismos da MSC envolvem complexa interação entre um substrato anatômico (p.ex.: fibrose, isquemia, hipertrofia, inflamação) e disfunções eletrofisiológicas (4).

Não se sabe ao certo se existe correlação das diversas variáveis demográficas ou das causas de parada cardíaca com a chance de sobrevivência a medidas de

reanimação cardio-pulmonar-cerebral (ressuscitação) (5). Identificar eventuais diferenças entre sobreviventes e não-sobreviventes à ressuscitação pode resultar em algum refinamento relevante da abordagem médica que possibilite melhora nas taxas de sobrevivência. Esta hipótese motivou Ricceri e colaboradores a procurarem determinar não apenas as causas de parada cardíaca, mas também os desfechos e preditores de sobrevivência até a hospitalização das vítimas no Condado de São Francisco, Califórnia (EUA), por meio de revisão abrangente dos registros de hospitalização após a ressuscitação.

RESUMO DO ARTIGO

Os autores analisaram todas as paradas cardíacas ocorridas fora do hospital no período de 1 de fevereiro de 2011 a 1 de janeiro de 2015 (18 a 90 anos de idade), no sentido de estudar os pacientes que sobreviveram às manobras de ressuscitação até a internação hospitalar (aqueles que foram a óbito ainda na sala de emergência do hospital não foram incluídos). Condições clínicas sem características “inesperadas” para ocorrência de parada cardíaca foram excluídas (p.ex.: doença crônica terminal, psiquiátricos institucionalizados, abuso de drogas, trauma, homicídio, suicídio, internação hospitalar há menos de 30 dias). Então, os pacientes foram classificados em não-sobreviventes (evoluíram a óbito durante a internação) ou sobreviventes (até a alta hospitalar). A causa arritmica da parada cardíaca foi considerada por exclusão; ou seja, quando não se conseguiu comprovar a existência de uma causa não-arritmica.

Foram identificadas 734 ocorrências, das quais 239 preencheram critérios de parada cardíaca súbita. Destes, 133 (55,6%) foram ressuscitados até a hospitalização e 47 (19,7%) sobreviveram à alta. As causas arritmicas

* Presidente da Sociedade Brasileira de Arritmias Cardíacas – SOBRAC, Doutor em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – InCor, FMUSP, Professor da disciplina de Cardiologia da Universidade do Vale do Sapucaí – UNIVÁS, Responsável pelo Serviço de Arritmias, Eletrofisiologia e Estimulação Cardíaca Artificial do Hospital Renascentista.

foram responsáveis por mais paradas cardíacas reanimadas em geral (69,1%). Não houve sobreviventes de parada cardíaca de causas neurológicas.

Os sobreviventes eram mais jovens (10,3 anos) do que os não-sobreviventes (95% CI: 4,5 a 16 anos; $p < 0,001$). Os não-sobreviventes tiveram prevalência maior de AVC prévio (20,9% vs. 2,1%; $p = 0,003$) e recebiam mais bloqueadores dos canais de cálcio (14% vs. 2,1%; $p = 0,03$) e inibidores seletivos da recaptação da serotonina (9,3 % vs. 0%; $p = 0,05$). O tempo médio de resposta do serviço de emergência foi semelhante entre os grupos (5 min vs. 5,9 min; $p = 0,23$), bem como entre brancos e não-brancos. Os sobreviventes mais frequentemente tinham testemunhas do episódio de parada cardíaca do que os não-sobreviventes (33 de 47 [70,2%] vs. 46 de 86 [53,5%]; $p = 0,05$). O ritmo de TV/FV foi mais frequentemente encontrado em sobreviventes (78,7% vs. 20,9%; $p < 0,001$). As taxas de VT/VF foram semelhantes entre brancos e não brancos.

As causas mais comuns de parada cardíaca ressuscitada foram doença arterial coronariana aguda (39,8%), causas neurológicas (18%) e doença arterial coronariana crônica (doença arterial coronariana conhecida e nenhuma outra causa clara: 16,5%). A causa arritmica foi significativamente mais comum em sobreviventes do que em não-sobreviventes (92% vs. 57%; $p < 0,001$).

Na análise multivariada, raça branca (aOR: 4,04; IC 95%: 1,21 a 13,56; $p = 0,02$), ritmo inicial de TV/FV (aOR: 19,26; IC 95%: 5,25 a 70,59; $p < 0,01$) e causa arritmica (aOR: 5,29; IC 95%: 1,38 a 20,34; $p = 0,02$) foram preditores de sobrevida para alta hospitalar após reanimação de parada cardíaca. História de AVC prévio (aOR: 0,02; IC 95%: 0 a 0,45; $p = 0,01$) e uso de bloqueadores dos canais de cálcio foram associados à redução da chance de sobrevivência (aOR: 0,06; IC 95%: 0 a 0,8; $p = 0,04$).

IMPLICAÇÕES

Os achados deste estudo sugerem que, no contexto da parada cardíaca súbita, existem condições clínicas diversas que podem ser determinantes para o sucesso dos esforços de ressuscitação. Dessa forma, o reconhecimento das causas subjacentes envolvidas na parada cardíaca é essencial para refinar a abordagem e melhorar os resultados das manobras de ressuscitação e de tratamento intra-hospitalar. O impacto das arritmias cardíacas em eventos fatais ratifica a importância da desfibrilação precoce.

CONCLUSÕES

Neste estudo, apenas um terço das paradas cardíacas analisadas ocorreu de forma súbita: metade foi ressuscitada até a hospitalização e 1 em cada 5 pacientes sobreviveu até a alta. A identificação de preditores de sobrevivência, como as causas arritmicas, sugere que parada cardíaca não deve ser considerada sinônimo de MSC. A prática comum de misturar esses fenótipos pode contribuir para achados inconclusivos em estudos clínicos e de análises genéticas.

Os resultados mais favoráveis em pacientes da raça branca precisam ser melhor analisados, uma vez que o tempo de atendimento da parada cardíaca não diferiu entre as raças no presente estudo. Já o uso de bloqueadores de canais de cálcio, que já foi associado a maiores taxas de parada cardíaca fora do ambiente hospitalar (nifedipina em altas doses) (6), pode influenciar o sucesso das manobras de ressuscitação.

A identificação precoce de condições não arritmicas, como as emergências neurológicas, é fundamental para aumentar as chances de sobrevivência em atendimentos fora do ambiente hospitalar.

REFERÊNCIAS

- Zajia C, James TN, Kulbertus H, Maseri A, Oliver MF, Pobe JOM, et al. 1985. p. 726. Sudden cardiac death: report of a WHO scientific group [meeting held in Geneva from 24 to 27 October 1984]. World Health Organization technical report series.
- Tseng ZH, Olgin JE, Vittinghoff E, Ursell PC, Kim AS, Sporer K, Yeh C, Colburn B, Clark NM, Khan R, Hart AP, Moffatt E. Prospective Countywide Surveillance and Autopsy Characterization of Sudden Cardiac Death: POST SCD Study. *Circulation*. 2018 Jun 19;137(25):2689-2700. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033427. PMID: 29915095; PMCID: PMC6013842.
- Kumar A, Avishay DM, Jones CR, Shaikh JD, Kaur R, Aljadah M, Kichloo A, Shiwalkar N, Keshavamurthy S. Sudden cardiac death: epidemiology, pathogenesis and management. *Rev Cardiovasc Med*. 2021 Mar 30;22(1):147-158. doi: 10.31083/j.rcm.2021.01.207. PMID: 33792256.
- Myerburg RJ, Kessler KM, Bassett AL, et al. A Biological approach to sudden cardiac death structure, function and cause. *Am J Cardiol*. 1989;63:1512-6.
- Yan S, Gan Y, Jiang N, Wang R, Chen Y, Luo Z, Zong Q, Chen S, Lv C. The global survival rate among adult out-of-hospital cardiac arrest patients who received cardiopulmonary resuscitation: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2020 Feb 22;24(1):61. doi: 10.1186/s13054-020-2773-2. PMID: 32087741; PMCID: PMC7036236.
- Eroglu TE, Mohr GH, Blom MT, Verkerk AO, Souverein PC, Torp-Pedersen C, Folke F, Wissenberg M, van den Brink L, Davis RP, de Boer A, Gislason GH, Tan HL. Differential effects on out-of-hospital cardiac arrest of dihydropyridines: real-world data from population-based cohorts across two European countries. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2020 Nov 1;6(6):347-355. doi: 10.1093/ehjcvp/pvz038. PMID: 31504369; PMCID: PMC8061029.

O PRESENTE E O FUTURO

REVISÃO DO ESTADO DA ARTE DO JACC

Terapias avançadas para arritmias ventriculares em pacientes com cardiomiopatia chagásica



Revisão do Estado da Arte do JACC

Jorge Romero, MD,^{a,*} Alejandro Velasco, MD,^{a,*} Cristiano F. Pisani, MD-PHD,^b Isabella Alviz, MD,^a David Briceno, MD,^a Juan Carlos Díaz, MD,^a Domenico Giovanni Della Rocca, MD,^c Andrea Natale, MD,^{a,c} Maria de Lourdes Higuchi, MD,^b Mauricio Scanavacca, MD, PHD,^b Luigi Di Biase, MD-PHD^{a,c}

RESUMO

A doença de Chagas é causada pela infecção pelo parasita protozoário *Trypanosoma cruzi*. Embora seja endêmico na América Latina, a migração global levou a um aumento da incidência da doença de Chagas na Europa, Ásia, Austrália e América do Norte. Após a infecção aguda, até 30% dos pacientes desenvolverão a doença de Chagas crônica, com a maioria dos pacientes desenvolvendo cardiomiopatia chagásica. A cardiomiopatia chagásica crônica é altamente arritmogênica, com taxas anuais estimadas de terapias adequadas com cardioversor-desfibrilador implantável e tempestade elétrica de 25% e 9,1%, respectivamente. O manejo das arritmias em pacientes com cardiomiopatia chagásica é um grande desafio para o eletrofisiologista clínico, exigindo conhecimento profundo da anatomia cardíaca, treinamento avançado e especialização. O mapeamento endocárdico e epicárdico e a estratégia de ablação são necessários para tratar arritmias nessa população de pacientes devido à taxa de sucesso de longo prazo abaixo do ideal do mapeamento endocárdico e da ablação isoladamente. Também descrevemos abordagens inovadoras para melhorar os resultados clínicos agudos e de longo prazo em pacientes com arritmias ventriculares refratárias após ablação por cateter, como simpatectomia cervicotorácica bilateral e denervação renal bilateral, entre outras. (J Am Coll Cardiol 2021;77:1225-42) © 2021 pela American College of Cardiology Foundation.

A doença de Chagas é uma doença endêmica na América Latina, causada pela infecção pelo parasita protozoário *Trypanosoma cruzi* (1). A transmissão para humanos ocorre quando um vetor Triatomíneo infectado pica um ser humano e deposita fezes infectadas enquanto se alimenta. Como o parasita reside no intestino do triatomíneo (onde se replica rapidamente depois que o triatomíneo se alimenta do sangue de um mamífero infectado), a inoculação direta através do local da picada não é possível. Em vez disso,

conforme o inseto infectado se alimenta em um novo hospedeiro, ele defeca e, portanto, deposita fezes carregadas de parasitas na pele. Embora o parasita não seja capaz de penetrar no novo hospedeiro através da pele intacta, a manipulação da área (seja por arranhão ou toque) permite que o parasita entre pelo local da picada, através de pequenas lesões produzidas por arranhão, ou seja transportado para as membranas mucosas ou a conjuntiva. No entanto, outras formas de transmissão foram documentadas, incluindo transmissão de mãe



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

^aCentro de Arritmia Cardíaca, Montefiore-Einstein Center for Heart and Vascular Care, Divisão de Cardiologia, Departamento de Medicina, Albert Einstein College of Medicine, Nova Iorque, Nova Iorque, EUA; ^bUnidade de Arritmia, Instituto do Coração (InCor), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brasil; e ^cInstituto de Arritmia Cardíaca do Texas do St David's Medical Center, Austin, Texas, EUA. *Os Drs. Romero e Velasco contribuíram igualmente para este artigo.

Os autores atestam que estão em conformidade com os comitês de estudos humanos e regulamentos de bem-estar animal das instituições a que estão vinculados e com as diretrizes da agência norte-americana *Food and Drug Administration*, incluindo o consentimento dos pacientes quando apropriado. Para obter mais informações, acesse o [Author Center](#).

Manuscrito recebido em 21 de outubro de 2020; manuscrito revisado em 30 de novembro de 2020 e aceito em 7 de dezembro de 2020.

**ABREVIATURAS
E ACRÔNIMOS**

AV = arritmia ventricular
CCC = cardiomiopatia chagásica crônica
CDI = cardioversor-desfibrilador implantável
CMI = cardiomiopatia isquêmica
CMNI = cardiomiopatia não isquêmica
CVDA = cardiomiopatia ventricular direita arritmogênica
CVP = contração ventricular prematura
DSR = denervação simpática renal
ECG = eletrocardiografia
FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo
MSC = morte súbita cardíaca
RMC = ressonância magnética cardíaca
RTG = realce tardio com gadolínio
TV = taquicardia ventricular
VD = ventricular direito
VE = ventrículo esquerdo

para filho, transmissão oral e transfusão de hemoderivados infectados ou transplante de órgãos sólidos (2).

A doença de Chagas é caracterizada por três fases distintas: aguda, latente e crônica. A fase aguda é uma doença febril autolimitada que geralmente dura de 8 a 12 semanas. Depois disso, os pacientes permanecem cronicamente infectados em uma fase latente ou indeterminada (3-5). Após 10 a 30 anos da infecção aguda, a fase crônica pode se desenvolver em 20% a 30% dos pacientes e é caracterizada por acometimento de órgãos, principalmente cardiomiopatia ou megaviscera (megaesôfago, megacólon ou ambos). A cardiomiopatia chagásica crônica (CCC) é a complicação mais frequente e grave dessa fase (1,6,7). Notavelmente, a CCC tem um prognóstico ruim, com uma mortalidade anual estimada de 4% (8). A morte súbita cardíaca (MSC) é responsável por mais da metade dos óbitos (8), sendo as arritmias ventriculares (AVs) a principal causa (9). Além disso, a taquicardia ventricular (TV) pode ocorrer em idade precoce, muitas vezes

sem sintomas de insuficiência cardíaca ou disfunção sistólica (10). O tratamento da TV com medicamentos antiarrítmicos na CCC mostrou desfechos clínicos ruins, com um número significativo de efeitos colaterais (11). Os cardioversores-desfibriladores implantáveis (CDIs) são recomendados em pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) <35% para prevenir MSC, extrapolando as recomendações das diretrizes para pacientes com cardiomiopatia não isquêmica (CMNI) (12). Por outro lado, a ablação por cateter de TV surgiu como uma importante opção terapêutica para reduzir a recidiva de AVs e tratamentos com CDIs (13). No entanto, a ablação por cateter de TV em pacientes com CCC apresenta desafios significativos para o eletrofisiologista cardíaco responsável pelo tratamento. Devido à natureza transmural ou epicárdica dos circuitos de TV nessa entidade, um mapeamento endocárdico e epicárdico e uma abordagem de ablação foram inicialmente propostos há mais de 2 décadas (14). No entanto, ainda não se tornou o padrão de atendimento em todo o mundo devido principalmente às preocupações de segurança sobre a técnica de acesso epicárdico e à falta de dados prospectivos randomizados sobre os desfechos clínicos. A ablação endocárdica permaneceu a abordagem inicial com a percepção de que, com novos desenvolvimentos na tecnologia de ablação por cateter (por exemplo, irrigação aberta e detecção de força de contato), lesões maiores e mais profundas podem ser criadas a partir da superfície endocárdica, as quais poderiam teoricamente atingir os substratos médio-miocárdico ou epicárdico. O objetivo

DESTAQUES

- Pacientes com doença de Chagas e acometimento cardíaco frequentemente desenvolvem taquicardia ventricular (TV) recorrente, apesar do tratamento com medicamentos antiarrítmicos. Esses pacientes se beneficiariam da ablação por cateter.
- Uma abordagem endocárdica/epicárdica combinada para ablação de TV em pacientes com cardiomiopatia chagásica está associada a menor ocorrência de arritmias ventriculares recorrentes do que a ablação endocárdica isolada.
- Simpatectomia cervicotorácica bilateral e denervação renal bilateral podem fornecer benefícios adicionais em pacientes com TV recorrente após ablação por cateter.

desta revisão é resumir as evidências existentes de mapeamento endocárdico e epicárdico e ablação, bem como de outras terapias avançadas, como denervação simpática cardíaca e renal para o tratamento de TV na CCC.

EPIDEMIOLOGIA

Aproximadamente 6 milhões de pessoas são infectadas pelo *T. cruzi* na América Latina, com taxas de infecção de até 6,1 casos por 100 habitantes na Bolívia (15). As áreas rurais menos favorecidas da América Central e do Sul têm sido tradicionalmente associadas à doença de Chagas, mas as tendências atuais de migração global levaram a um aumento da incidência dessa doença na Europa, Ásia, Austrália e América do Norte (5) (Ilustração Central). Bern et al. (16) encontraram uma prevalência estimada de 300.000 imigrantes com infecção por *T. cruzi* nos Estados Unidos, com 10% a 15% deles apresentando características clínicas de CCC. Estudos realizados em Nova Iorque e Los Angeles relatam uma prevalência de 13% a 19% de CCC em coortes de imigrantes latino-americanos com cardiomiopatia dilatada (17,18).

FISIOPATOLOGIA DA CARDIOMIOPATIA E ARRITMOGÊNESE

O acometimento cardíaco é o tipo de acometimento de órgãos mais frequente e grave. Ocorre em 30% a 40% dos pacientes cronicamente infectados e afeta principalmente o sistema de condução e o miocárdio, levando a MSC, AVs, anormalidades de condução, aneurismas ventriculares, insuficiência cardíaca e tromboembolismo

(19). A CCC se desenvolve após uma a várias décadas de infecção latente pelo *T. cruzi* a uma taxa estimada de 1,85% a 7% ao ano (20,21). Histologicamente, a CCC é caracterizada por infiltrados mononucleares complexos, fibrose miocárdica e parasitismo tecidual de baixo grau (Ilustração Central, Figura 1) (19,22). Essas alterações são o resultado de uma complexa relação parasita-hospedeiro com quatro características principais: denervação autonômica cardíaca, disfunção microvascular, dano tecidual induzido por parasita e lesão miocárdica imunomediada (19).

Os distúrbios microvasculares na CCC incluem espasmos focais, disfunção endotelial, microtrombos e aumento da ativação plaquetária em pequenas arteríolas epicárdicas e intramurais, levando a isquemia miocárdica e anormalidades segmentares da mobilidade da parede (23,24). Vasodilatação anormal nos capilares, causando isquemia e fibrose na área de fluxo arterial fronteiro entre as principais artérias coronárias, bem como fusão de microinfartos, pode causar adelgaçamento do miocárdio e formação de aneurismas ventriculares na CCC (25,26). Isso é destacado pelo fato de que, apesar de apresentarem angiografias coronárias normais, os pacientes com CCC frequentemente apresentam defeitos de perfusão em exames de ^{201}Tl e $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Notavelmente, uma progressão no tamanho dos defeitos de perfusão, bem como uma transição de defeitos reversíveis para fixos, se correlaciona com a disfunção do ventrículo esquerdo (VE) (19,27). Da mesma forma, a presença de defeitos de perfusão infero-septal, inferior e pósterolateral está associada ao local de origem da TV sustentada (26). Além disso, o aumento da fibrose e a presença de anormalidades microvasculares estruturais na circulação terminal dos ramos coronários junto com o septo poderiam explicar a alta incidência de bloqueio de ramo direito e disfunção do nó sinusal (28). As áreas arritmogênicas de autópsias cardíacas em pacientes com CCC mostram ilhotas de miócitos com diferentes graus de lesão circundadas por tecido fibroso (29). A presença de cicatriz miocárdica identificada com realce tardio com gadolínio (RTG) na ressonância magnética cardíaca (RMC) é frequentemente observada na parede inferior, lateral e inferolateral na CCC (Figura 2), sendo que a sua presença está associada a morte cardiovascular e TV (30,31). Não há um padrão específico de RTG associado à CCC, pois a cicatriz pode ser subendocárdica (26,8%), transmural (36%), subepicárdica (22,6%) ou na parede média (10,4%) (31,32). A extensão da fibrose miocárdica observada pelo RTG é um fator preditor da gravidade da doença. Rochitte et al. (33), em 2005, relataram que a TV estava associada a uma área maior de fibrose miocárdica ($25,4 \pm 9,8\%$) em comparação com pacientes sem TV ($16 \pm 12,3\%$) $p < 0,001$. Em outro estudo, pacientes com dois ou mais

segmentos contíguos de fibrose transmural estavam mais propensos a apresentar TV do que aqueles sem essa arritmia (razão de risco [RR]: 4,1; $p = 0,04$) (34).

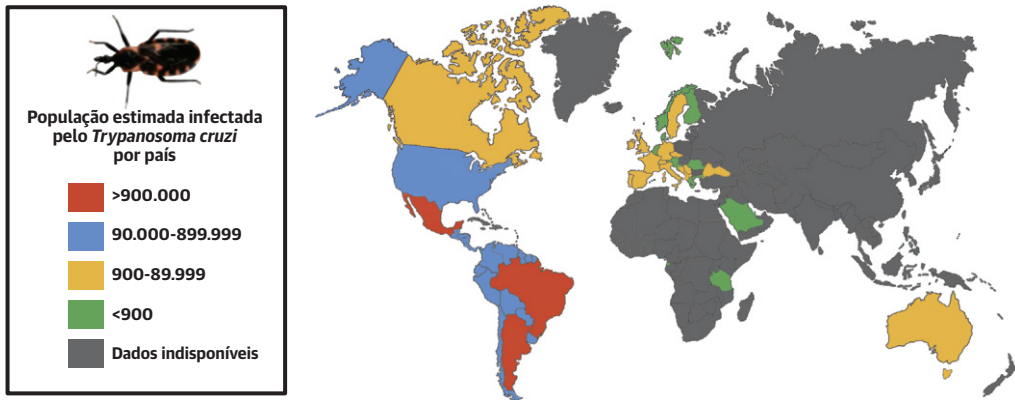
Lee-Felker et al. (35) estudaram 81 pacientes com doença de Chagas residentes nos Estados Unidos, mas a maioria deles originários de El Salvador e do México. Eles relataram que 26% dos pacientes apresentavam RTG na RMC, que estava mais frequentemente localizado nas paredes inferior e lateral do VE (27%, 32 de 117 segmentos). Apenas 8% (4 de 50) dos pacientes com eletrocardiografia (ECG) e ecocardiografia normais apresentaram RTG, mas esse percentual aumentou para 30% (3 de 10) em pacientes com ECG anormal (bloqueio de ramo direito e/ou bloqueio fascicular anterior esquerdo) e ecocardiografia normal. Em pacientes com ECG e ecocardiografia anormais (anormalidades regionais de mobilidade da parede e FEVE $< 50\%$), o RTG estava presente em 67% (14 de 21). O padrão da cicatriz era predominantemente transmural (56%, 65 de 117 segmentos) e na parede média (30%, 35 de 117 segmentos). Curiosamente, a distribuição geral do tecido cicatricial em uma série de casos recente do Brasil mostrou que a cicatriz subepicárdica foi vista com mais frequência do que o padrão subendocárdico (35).

A denervação autonômica cardíaca ocorre precocemente e se manifesta com um despovoamento neuronal parassimpático acentuado (36,37), que é provavelmente causado por inflamação periganglionar, parasitismo direto de neurônios e uma reação antineuronal autoimune (38). Isso ainda é apoiado pela presença de reflexos cardiovagais anormais em pacientes soropositivos sem disfunção ventricular (39,40). O sistema simpático não é poupado na CCC, porque há evidências de anticorpos circulantes ligando-se aos receptores adrenérgicos (41), e estudos usando cintilografia cardíaca com metaiodobenzilguanidina (MIBG- I^{123}) demonstram denervação simpática regional em pacientes com cardiomiopatia chagásica sem doença cardíaca estrutural (42). Além disso, Gadioli et al. (43), usando MIBG- I^{123} cardíaca, mostraram que áreas de denervação simpática regional com perfusão vascular normal estão associadas a TV sustentada em pacientes com CCC. Uma diminuição na sensibilidade do barorreflexo foi associada ao aumento da ectopia ventricular em CCC (44), sendo que autópsias de pacientes com doença de Chagas apresentando MSC têm corações altamente desnervados (45), sugerindo uma possível ligação entre disfunção autonômica e arritmogênese.

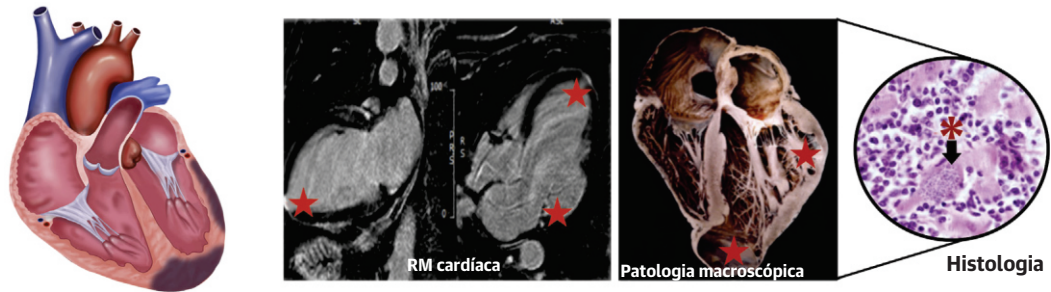
Parasitismo tecidual persistente foi demonstrado em pacientes com CCC (46), com inflamação contínua de baixo grau aumentando à medida que a doença progride de cardiomiopatia latente para evidente (47). Embora uma associação direta entre a intensidade inflamatória e a carga parasitária tenha sido demonstrada em amostras

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Terapias avançadas para taquicardia ventricular em pacientes com cardiomiopatia chagásica

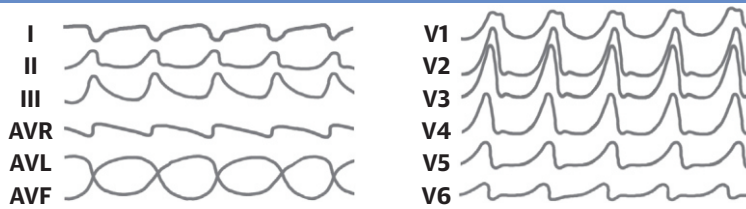
Doença de Chagas (distribuição mundial)



Distribuição do substrato miocárdico e da cicatriz transmural



Taquicardia ventricular



1. Ablação endocárdica e epicárdica

2. Denervação cardíaca

3. Denervação renal*

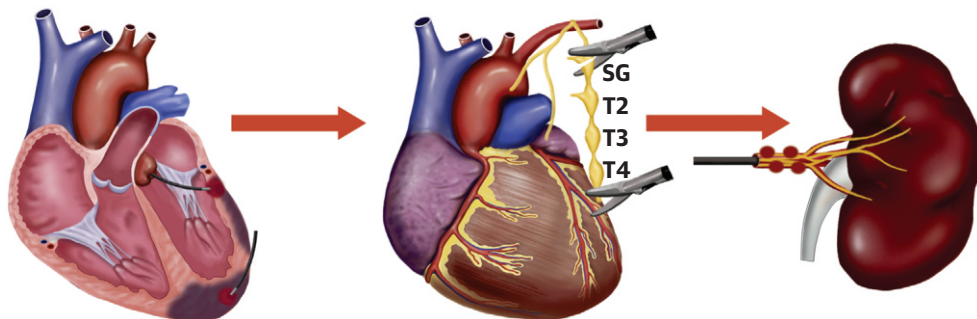
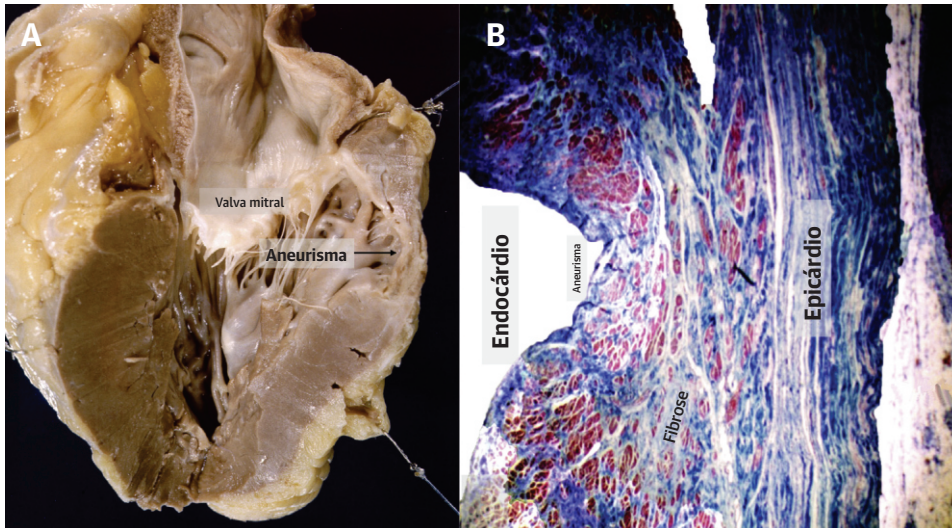


FIGURA 1 Patologia macroscópica e histologia na cardiomiopatia chagásica



(A) Visão macroscópica de um aneurisma ínfero-lateral típico, mostrando acentuado adelgaçamento da parede do miocárdio. Observe a distribuição segmentar do aneurisma, com preservação do resto do miocárdio. (B) Visão microscópica do aneurisma, demonstrando adelgaçamento do endocárdio e acentuada fibrose intersticial do miocárdio subepicárdico.

de biópsia de alguns pacientes com CCC (48), outros estudos não demonstraram essa associação, sugerindo que a autoimunidade também poderia desempenhar um papel no desenvolvimento de CCC (49). O processo inflamatório incessante na CCC é impulsionado pelas respostas inflamatórias do interferon-gama e do fator de necrose tumoral alfa mediadas por linfócitos T direcionados ao parasita e ao tecido cardíaco do hospedeiro (50). Além disso, anticorpos funcionais contra receptores adrenérgicos e muscarínicos foram encontrados em pacientes com CCC, bem como anticorpos de reação cruzada direcionados à miosina de cadeia pesada cardíaca humana e à proteína B13 do *T. cruzi* (19,51). Uma série de casos usando tomografia computadorizada por emissão de pósitrons com ¹⁸F-fluorodesoxiglicose cardíaca em CCC mostrou que áreas de inflamação ativa se correlacionaram com o local de origem da TV (52).

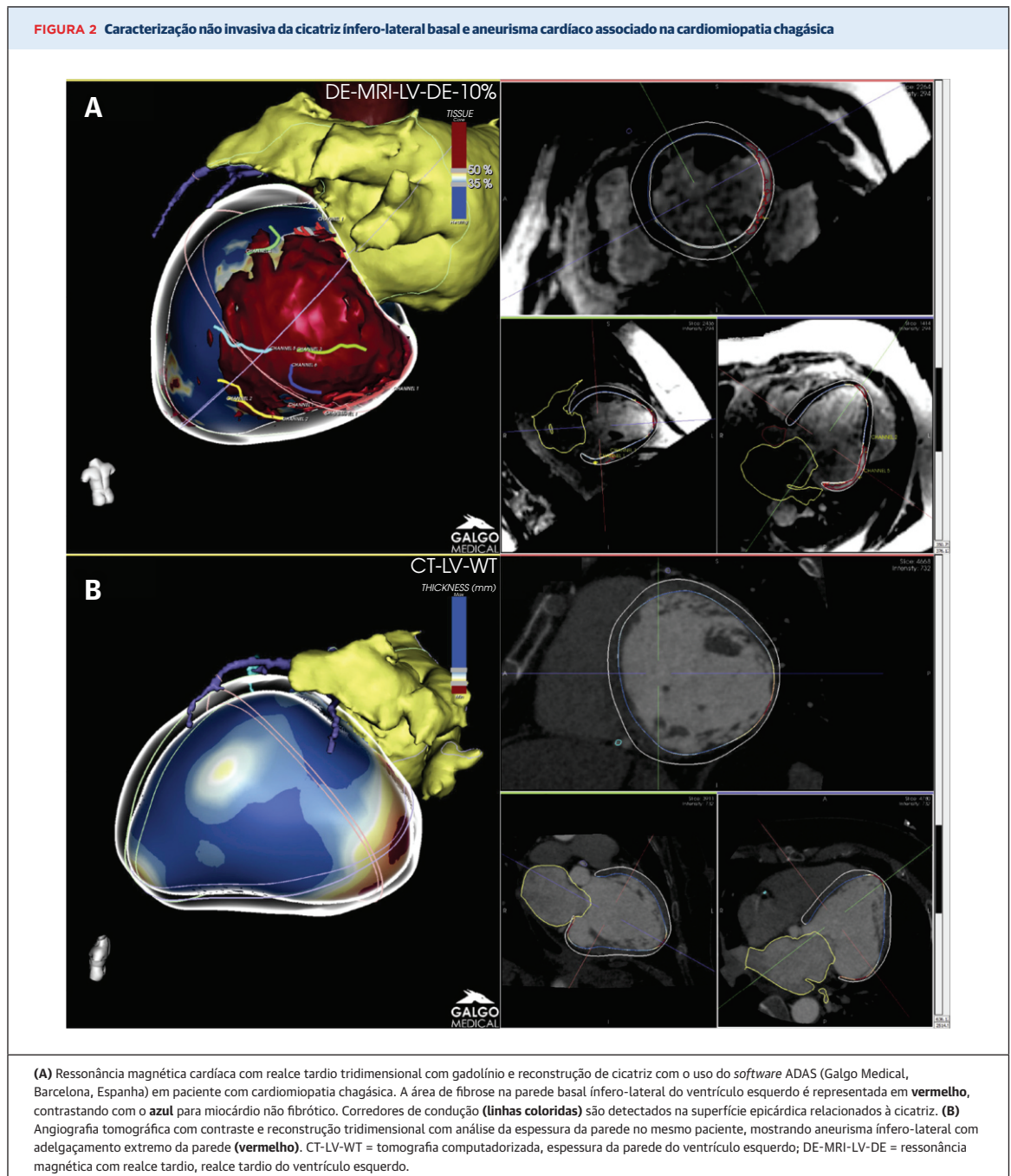
ARRITMIAS NA CCC

A distribuição usual da fibrose nas áreas inferior e lateral do VE, bem como seu frequente acometimento no sistema de condução cardíaca, distingue a CCC de outras cardiomiopatias. Portanto, arritmias oriundas desse substrato são comumente encontradas em pacientes com CCC e contribuem para o prognóstico ruim. Contrações ventriculares prematuras (CVPs) e TV não sustentada são comumente encontradas em pacientes soropositivos para doença de Chagas (20), sendo que a presença de TV não sustentada em um monitor Holter de 24 horas foi identificada como um fator de risco para aumento da mortalidade em 5 e 10 anos de acompanhamento (8). Além disso, a MSC é responsável por 50% a 60% das mortes na CCC, seguida por insuficiência cardíaca e embolia

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Continuação

(Topo) Padrões atuais de migração tornaram a doença de Chagas uma entidade disseminada em todo o mundo. (Centro) A cardiomiopatia chagásica crônica (CCC) é uma entidade altamente arritmogênica, e o desenvolvimento de fibrose transmural favorece a ocorrência de arritmias ventriculares de origem epicárdica. Múltiplos mecanismos (incluindo denervação autonômica, disfunção microvascular, lesão induzida por parasita e lesão miocárdica imunomediada) levam a dano miocárdico extenso, caracterizado por adelgaçamento da parede, formação de aneurisma (estrelas vermelhas vistas em RM e patologia anatômica macroscópica). Essas áreas de fibrose (a cicatriz pode ser subendocárdica [26,8%], transmural [36%], subepicárdica [22,6%] ou na parede média [10,4%]) criam substrato arritmogênico responsável pela taquicardia ventricular. Histologicamente, a CCC é caracterizada por infiltrados mononucleares complexos, fibrose miocárdica e parasitismo tecidual de baixo grau. Embora os parasitas possam ser vistos em alguns estudos histológicos (marcados com um asterisco), a lesão parasitária direta não é responsável pela maioria dos danos, pois uma resposta autoimune foi demonstrada. (Embaixo) Devido à baixa eficácia demonstrada pelo tratamento antiarrítmico em pacientes com CCC, diferentes estratégias foram propostas, incluindo a combinação de abordagem de ablação da taquicardia ventricular (TV) endocárdica/epicárdica, assim como o uso de simpatectomia cervicotorácica bilateral (ou seja, ressecção do terço inferior até metade do gânglio estrelado e os gânglios T2-T4) e a denervação renal bilateral. *Os dados para denervação renal em pacientes com cardiomiopatia chagásica crônica são limitados.

Adaptado de Santos et al. (44), World Health Organization (102) e Scanavacca (103). RM = ressonância magnética.



(8,53). Apesar da ocorrência frequente de disfunção sinusal e anormalidades do sistema de condução multifascicular e da necessidade de marca-passos (54), a TV é reconhecida como a causa mais comum de síncope e MSC em pacientes com CCC (53,55). Disfunção do nó sinusal e diferentes graus de bloqueio atrioventricular são comumente observados. De fato, uma grande amostra populacional no Brasil com mais de 250.000 pacientes constatou que os pacientes

com doença de Chagas têm 13 vezes mais chance de implantar um marca-passo definitivo em comparação com a população em geral (56). Apesar de a presença de disfunção sistólica estar associada ao aumento da prevalência de AVs complexas na CCC (57), um estudo de Sternick et al. encontrou TV como causa de MSC em pacientes com 29 anos de idade, com classe funcional I da *New York Heart Association* e sem sinais ou sintomas de disfunção sistólica do VE (58).

TRATAMENTO CONSERVADOR DA TAQUICARDIA VENTRICULAR

Frequentemente, a amiodarona é usada para o tratamento de AVs em pacientes com doença de Chagas. Embora não haja nenhum estudo randomizado avaliando o seu papel, existem algumas séries de casos mostrando o seu benefício na prevenção da recorrência de TV. Em uma série de 35 pacientes na era pré-CDI, uma dose média de 356 ± 125 mg/dia suprimiu a recorrência de TV em 44% dos pacientes (36 meses de acompanhamento), especialmente em pacientes com FEVE >30% (59). Outra série, que incluiu 115 pacientes com TV sustentada ou sintomática não sustentada e FEVE média de $49 \pm 14\%$, demonstrou que os pacientes que ainda apresentavam indutibilidade de TV instável apesar da terapia com amiodarona tinham uma taxa de mortalidade significativamente maior (69%) em comparação com aqueles pacientes nos quais a amiodarona resultou em TV hemodinamicamente estável (22,2%) e não indutibilidade de TV (26%) após um seguimento médio de 52 ± 32 meses (60).

Uma metanálise de estudos observacionais não controlados demonstrou redução de TV e CVP em pacientes com CCC com o uso de amiodarona. No entanto, não havia dados disponíveis sobre a redução da mortalidade ou outros desfechos clínicos (11). Embora o uso de amiodarona tenha sido associado a microdepósitos corneanos (61,1%; intervalo de confiança de 95% [IC 95%]: $19,0 \pm 91,3$), efeitos colaterais gastrointestinais e dermatológicos (16,1%; IC 95% $6,61 \pm 34,2\%$; e 10,6%; IC 95%: $4,77 \pm 21,9\%$, respectivamente) e bradicardia sinusal (12,7%; IC 95%: $3,71 \pm 35,5\%$), a taxa de interrupção do medicamento foi baixa (7,68%; IC 95%: $4,17 \pm 13,7\%$) (61).

Existem dados limitados sobre o uso de tratamento padrão para insuficiência cardíaca na CCC. Um pequeno ensaio cruzado de captopril versus placebo demonstrou uma redução na ectopia ventricular após 6 semanas de tratamento (62). Estudos retrospectivos mostraram uma associação entre menor mortalidade e terapia com betabloqueadores (63,64). No entanto, são necessários mais dados para avaliar se isso pode estar relacionado a uma redução na recorrência de TV.

Uma análise de subgrupo de 133 pacientes com CCC tratados com sacubitril/valsartana no estudo PARADIGM-HF (*Prospective Comparison of ARNI [Angiotensin Receptor–Neprilysin Inhibitor] with ACEI [Angiotensin-Converting–Enzyme Inhibitor] to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial/* Comparação prospectiva de IRAN [inibidor dos receptores de angiotensina-neprililina] com IECA [inibidor de enzima de conversão da angiotensina] para determinar o impacto na mortalidade e morbidade global em

ensaio de insuficiência cardíaca) mostrou tendências de redução da morte cardiovascular em comparação com o enalapril, que foi semelhante aos resultados em pacientes com insuficiência cardíaca de outras etiologias (65). Além disso, uma análise de subgrupo em 33 pacientes com CCC no ensaio SHIFT (*Effects of Ivabradine on Cardiovascular Events in Patients with Moderate to Severe Chronic Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction/Efeitos da ivabradina nos eventos cardiovasculares em pacientes com insuficiência cardíaca crônica moderada a grave e disfunção sistólica do ventrículo esquerdo*) mostrou uma tendência de redução do total de mortes com o uso de ivabradina sem um aumento nos efeitos colaterais (66). Não está claro se a redução da morte cardiovascular esteve associada a uma redução nas AVs, sendo que esses achados são apenas geradores de hipóteses. Mais dados são necessários para avaliar a eficácia de novos medicamentos para insuficiência cardíaca na CCC.

TERAPIA TRIPANOCIDA E IMUNOTERAPIA

Até o momento, os dados sobre o uso de agentes direcionados ao tripanossoma em pacientes com CCC não são animadores. O efeito do medicamento tripanocida benznidazol foi avaliado no ensaio BENEFIT (*Benznidazole Evaluation for Interrupting Trypanosomiasis/Avaliação de benznidazol para interromper a tripanossomíase*) (67). Um total de 2.584 pacientes com sorologia positiva para *T. cruzi* e cardiomiopatia estabelecida foram randomizados para benznidazol ou placebo e acompanhados por 5,4 anos, com apenas 0,5% dos pacientes perdidos no acompanhamento. O estudo não mostrou diferença entre os grupos em um desfecho composto que consistia em morte, parada cardíaca ressuscitada, TV, agravamento da insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral, tromboembolismo pulmonar ou sistêmico e implantação de marca-passo ou CDI.

A imunoterapia pode representar uma direção futura para controlar o dano tecidual induzido pelo parasita e modular a resposta inflamatória à infecção pelo *T. cruzi*, reduzindo, portanto, o substrato arritmogênico. Garg et al. (68) usaram uma vacina de adenovírus humano com deficiência de replicação contendo antígenos de *T. cruzi* em camundongos antes da exposição e após a infecção crônica com *T. cruzi*. O estudo demonstrou redução do parasitismo do tecido cardíaco e redução das anormalidades elétricas cardíacas, como bloqueio atrioventricular. Outras vacinas utilizando proteínas recombinantes do *T. cruzi* demonstraram redução da fibrose cardíaca em camundongos após a infecção (69). Até onde sabemos, nenhum estudo em humanos foi realizado para tratar AVs com o uso de agentes imunomoduladores.

CARDIOVERSOR-DESFIBRILADOR IMPLANTÁVEL

Há uma falta de evidências randomizadas que apoiem o uso de CDIs na CCC, sendo que os critérios de seleção são baseados em dados observacionais e registros, bem como extrapolação de diretrizes de cardiomiopatias de outras causas (p. ex., cardiomiopatia isquêmica [CMI]) (70). Um ensaio clínico randomizado está sendo conduzido para avaliar o benefício da terapia com CDI versus amiodarona para prevenção primária de MSC em pacientes com CCC (71). Um estudo retrospectivo de pacientes no Brasil com CDIs implantados para prevenção secundária mostrou que todos os pacientes com CCC desenvolveram TV recorrente em 2 anos, em comparação com 40% dos pacientes com outras cardiomiopatias (72). Uma metanálise recente estimou as taxas anuais de terapias apropriadas de CDI em pacientes com CCC em 25% e de tempestades de TV em 9,1%, ilustrando ainda mais a natureza arritmogênica da CCC em comparação com outras etiologias (73). A taxa anual de mortalidade por todas as causas para pacientes com CCC com CDI para prevenção secundária é de 9%, coincidindo com os dados dos principais ensaios clínicos de prevenção secundária em outros tipos de CMNIs (73).

ABLAÇÃO DE TV

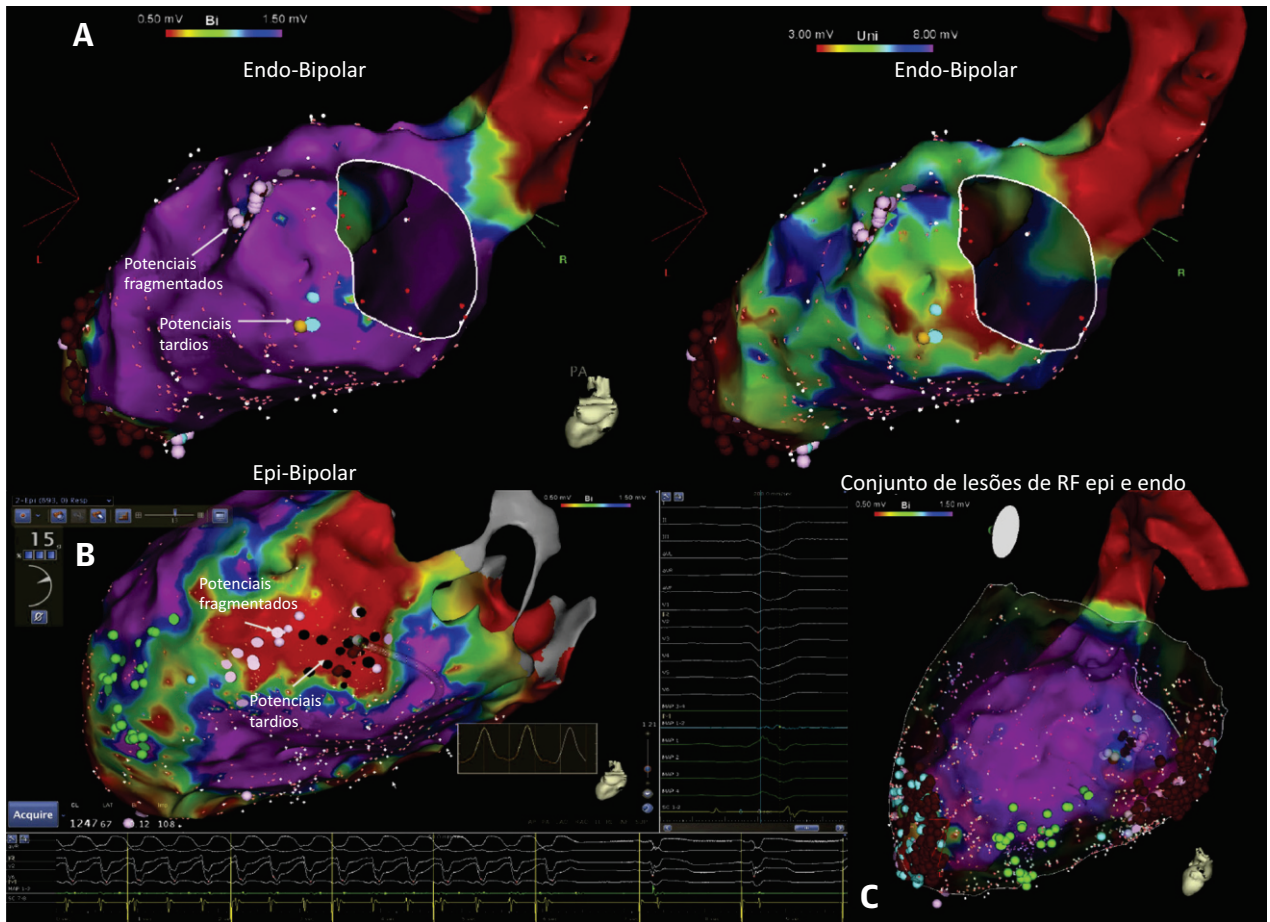
A necessidade de ablação de TV em pacientes com CCC foi demonstrada por um estudo de pacientes tratados com amiodarona, mostrando que, no acompanhamento de 3 anos, 72% receberam terapias de CDI adequadas e 58% receberam choques (74). A TV sustentada é reproduzível com estimulação elétrica programada na maioria dos pacientes encaminhados para ablação de TV (26). A TV frequentemente se origina do VE ífero-lateral em até 70% dos pacientes, e as áreas menos comuns são o ápice do VE, a via de saída do ventrículo direito (VD) e o ápice do VD (26,60). O substrato arritmogênico geralmente é intramural, e o circuito é predominantemente epicárdico (Figura 3) (75,76). Circuitos macrorreentrantes entre uma cicatriz ífero-lateral do VE e o anel mitral às vezes são vistos em pacientes com CCC (Figura 4) (77). No entanto, a TV de reentrada do ramo do feixe é rara, possivelmente relacionada ao comprometimento acentuado da condução anterógrada pelo ramo direito, conforme mencionado anteriormente (78,79). Uma grande série de casos no Brasil estimou uma prevalência de TV epicárdica em pacientes com Chagas de 37%, que foi maior do que em pacientes com cardiopatia isquêmica (28%) e cardiomiopatia dilatada (24%) (75).

Não é de surpreender que as primeiras coortes de pacientes submetidos à ablação por radiofrequência

endocárdica de TV na CCC tiveram resultados decepcionantes, com uma taxa de sucesso de 17% (80). Os esforços iniciais para tratar cirurgicamente a TV em pacientes com CCC consistiram em uma aneurismectomia aberta com ressecção endocárdica guiada por mapeamento eletrofisiológico. Curiosamente, esses estudos mostraram que a maioria das AVs se originou de áreas ífero-laterais basais e muito poucas de grandes aneurismas apicais (26,80,81). A ablação de TV epicárdica na CCC foi realizada com abordagem torácica cirúrgica aberta (Figura 5) até que Sosa et al. (14) descreveram sua experiência inovadora usando uma técnica percutânea para acessar o espaço pericárdico com uma agulha Tuohy 17-G e orientação fluoroscópica. A introdução de uma bainha 7-F e, em seguida, um cateter de ablação com ponta de 4 mm no espaço pericárdico demonstrou áreas de ativação precoce e *entrainment* oculto em pacientes com CCC com subsequente resolução bem-sucedida de TV usando ablação por radiofrequência. Desde então, a técnica de acesso epicárdico tem sido amplamente adotada e aprimorada com o uso de diferentes agulhas de acesso, sensores de pressão e integração de múltiplas modalidades de imagem (82).

Foi relatado que cicatrizes epicárdicas são significativamente maiores do que cicatrizes endocárdicas, de acordo com o mapeamento de voltagem em pacientes com CCC encaminhados para ablação de TV (76,83,84). Uma coorte de 19 pacientes da Colômbia com CCC encaminhados para ablação de TV mostrou que 79% das cicatrizes endocárdicas com uso de voltagem bipolar ($\leq 1,5$ mV) convergiram com cicatrizes epicárdicas ($\leq 1,0$ mV) (83). Além disso, as voltagens endocárdicas unipolares do VE ≤ 4 mV e $\leq 8,3$ mV proporcionaram a melhor precisão diagnóstica, identificando cicatrizes epicárdicas em áreas de voltagem endocárdica normal e baixa, respectivamente. Nesse estudo, 15 dos 19 pacientes necessitaram de uma ablação endocárdica e epicárdica combinada (endo/epi) para a resolução da TV (83). Além disso, Henz et al. (75) demonstraram sucesso agudo em 14 de 17 pacientes (83%) usando uma abordagem combinada de modificação de substrato para ablação de TV, identificando a duração do eletrograma bipolar endocárdico ≥ 46 ms como um preditor de miocárdio epicárdico anormal. Além disso, o mapeamento da voltagem eletroanatômica mostrou uma área de baixa voltagem maior na superfície epicárdica do que na superfície endocárdica (112 ± 74 cm² vs. 61 ± 22 cm²; $p = 0,01$) (76). Conforme observado anteriormente, como os estudos de RMC frequentemente demonstraram áreas de cicatriz transmural na CCC, uma abordagem endo/epi combinada inicial é atraente para acesso ao substrato arritmogênico, incluindo endocárdio, epicárdio e áreas adjacentes de cicatriz transmural. Recentemente, o papel de uma

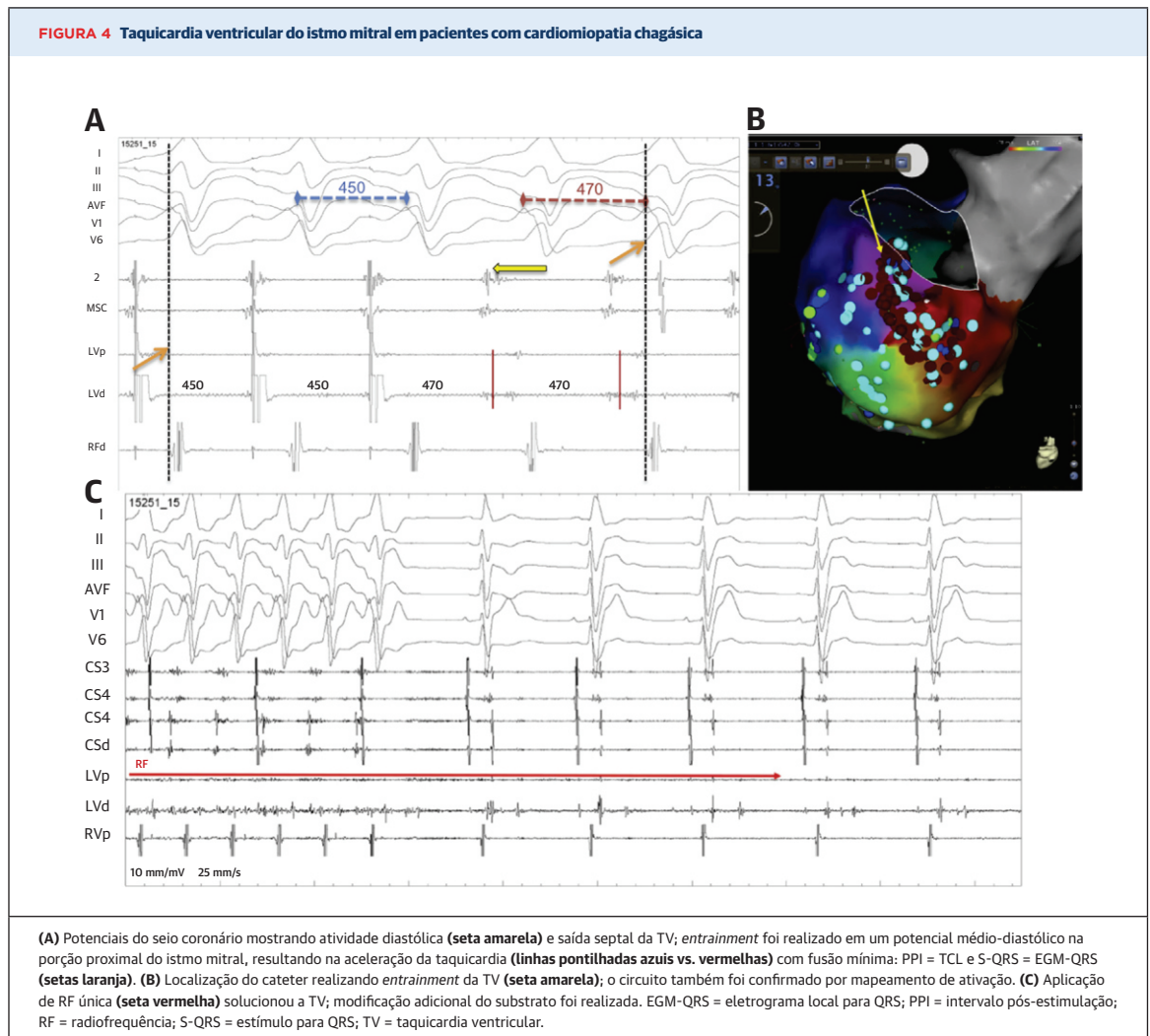
FIGURA 3 Mapeamento eletroanatômico durante a taquicardia ventricular por cateter de ablação demonstrando substrato epicárdico



(A) (Esquerda) Mapa de voltagem bipolar endocárdica em paciente com doença de Chagas apresentando pequena cicatriz apical, na qual aplicações de radiofrequência (RF) endocárdica foram realizadas nas áreas de potenciais ventriculares anormais, sem eliminação da taquicardia ventricular (TV); **(Direita)** mapa de voltagem unipolar sugeriu um substrato epicárdico mais extenso. **(B)** Mapa de voltagem bipolar epicárdica mostrando grande cicatriz com potenciais fragmentados e tardios; aplicação de RF epicárdica resultou na resolução de TV. **(C)** O conjunto final de lesões de RF epicárdicas e endocárdicas resultou em não indutibilidade de TV e ausência de recorrência de TV após um acompanhamento de 595 dias. Bi = mapa de tensão bipolar; ENDO = mapa de voltagem endocárdica; EPI = mapa de voltagem epicárdica; RF = radiofrequência; Uni = unipolar.

estratégia inicial endo/epi em comparação com uma estratégia endocárdica inicial (endo) usando cateteres irrigados e de força de contato foi avaliado em um ensaio clínico controlado randomizado (84). Pisani et al. (84) randomizaram pacientes com CCC e TV na proporção de 1:1 para mapeamento endo e ablação ou mapeamento endo/epi e ablação combinados. Os desfechos de eficácia foram medidos pela indutibilidade de TV e recorrência de todas as AVs em 2 anos de acompanhamento. A segurança foi avaliada pela taxa de complicações periprocedimento (84). Um total de 30 pacientes foram recrutados com idade mediana de 63 anos. A FEVE foi de $33,0 \pm 9,5\%$ para o grupo endo e de $35,2 \pm 11,5\%$ para o grupo endo/epi. O sucesso agudo (não reintutibilidade de TV clínica) foi obtido

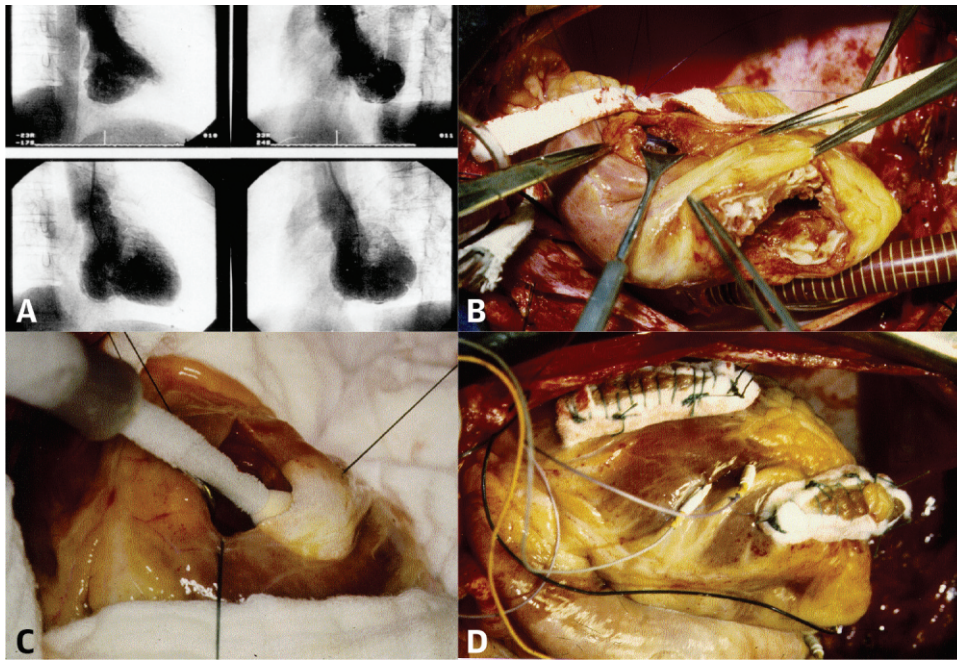
em seis pacientes (40%) no grupo somente endo, e em 13 pacientes (86%) no grupo endo/epi ($p = 0,021$). Havia 12 pacientes (80%) no grupo somente endo, e seis pacientes (40%) no grupo endo/epi com recorrência de TV ($p = 0,02$ por intenção de tratar) (Figura 6) (84). A ablação epicárdica foi realizada em nove pacientes (60%) do grupo endo devido à ausência de cicatriz endocárdica ou manutenção da indutibilidade de TV. Não houve diferença nas complicações entre os grupos. Consequentemente, esse estudo finalmente demonstrou que a ablação por cateter de TV endo/epi em pacientes com cardiomiopatia chagásica aumentou significativamente a ausência de curto e longo prazo de todas as AVs (84). Além disso, uma metanálise recente também sugeriu que uma ablação endo/epi combinada



está associada a um menor risco de recorrência de TV e mortalidade subsequente em pacientes com TV relacionada à cicatriz (p. ex., CMI, CMNI, cardiomiopatia ventricular direita arritmogênica [CVDA]) (85). Essa metanálise consistiu em 17 estudos, incluindo 975 pacientes (CMNI em 36,6%, CMI em 32,8% e CVDA em 30,6%). Após um acompanhamento médio de 27 meses, a ablação endo/epi foi associada a uma redução de risco de 35% na recorrência de TV em comparação com a ablação endocárdica sozinha (RR: 0,65; IC 95%: 0,55 a 0,78; $p < 0,001$). A análise de sensibilidade mostrou menor risco de recorrência de TV em CMI (RR: 0,43; IC 95%: 0,28 a 0,67; $p = 0,0002$) e CVDA (RR: 0,59; IC 95%: 0,43 a 0,82; $p = 0,0002$), com uma tendência de aumento de CMNI (RR: 0,87; IC 95%: 0,70 a 1,08; $p = 0,20$). A ablação endo/epi em comparação com a ablação endocárdica foi associada com redução da mortalidade por todas as causas (RR: 0,56; IC 95%: 0,32 a 0,97; $p = 0,04$).

SEGURANÇA DO MAPEAMENTO EPICÁRDICO E DA ABLAÇÃO. Embora tenha sido especulado que os riscos de acesso epicárdico, mapeamento e ablação sejam altos, no ensaio clínico randomizado de Pisani et al. (84) não houve complicações graves relacionadas ao acesso epicárdico. Um paciente do grupo endo apresentou dissecação de aorta relacionada à manipulação do cateter, o que levou à interrupção do procedimento e não construção do mapa endocárdico. Nesse paciente, o tratamento foi conservador, e a TV não foi ablacionada. Outro paciente do grupo endo que foi submetido a um segundo procedimento com mapeamento epicárdico e estratégia de ablação apresentou fístula esofagopleural 1 semana após a ablação, sendo tratado endoscopicamente (86). Um paciente do grupo endo/epi apresentou bloqueio atrioventricular completo relacionado à ablação endocárdica septal durante TV; felizmente, o paciente já tinha um CDI. Um paciente do grupo endo/

FIGURA 5 Cirurgia de taquicardia ventricular

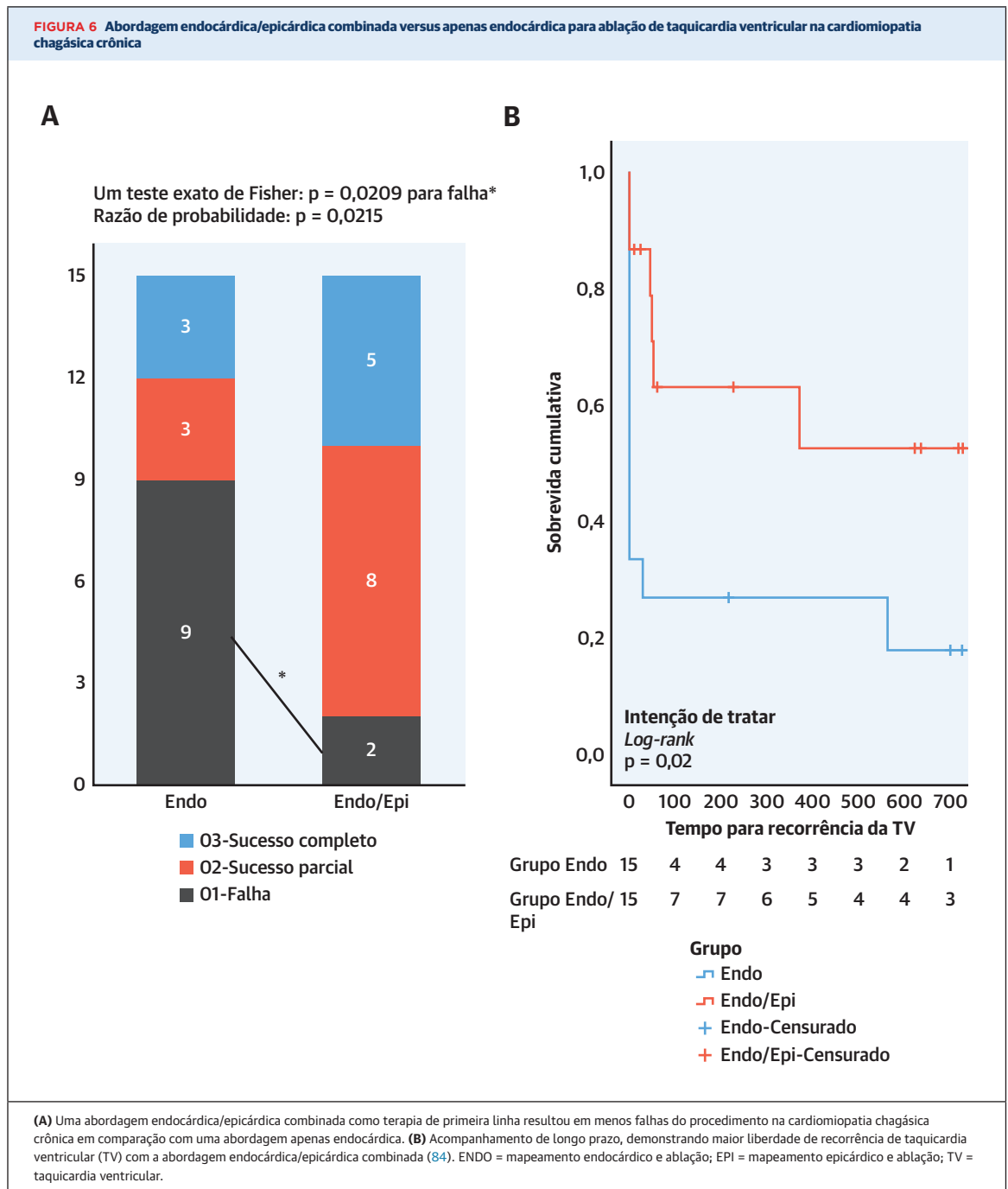


(A) Ventriculograma esquerdo mostrando um aneurisma em paciente com doença de Chagas encaminhado para (B) cirurgia cardíaca aberta. (C) Depois que o ventrículo esquerdo foi aberto cirurgicamente, um aneurisma translúcido (devido às paredes finas) pôde ser observado. (D) O aneurisma foi ressecado, e a estimulação ventricular programada foi realizada para avaliar a eliminação completa do substrato da taquicardia ventricular.

epi apresentou atividade elétrica sem pulso que foi revertida com 2 minutos de ressuscitação cardiopulmonar, sendo que provavelmente estava relacionada a um tempo de ablação prolongado durante a TV que levou à instabilidade hemodinâmica. Além disso, houve três (20%) punções do VD durante a abordagem epicárdica no grupo endo/epi e quatro (44,4%) no grupo endo que foi submetido a um segundo procedimento com mapeamento epicárdico e estratégia de ablação porque a ablação com endo falhou ($p = 0,36$). Na maioria dos casos, a quantidade de sangue drenado não foi significativa, e o dreno foi retirado durante o procedimento ou no dia seguinte. Em apenas um caso, o dreno foi retirado 2 dias após a ablação. Mais importante, nenhum paciente necessitou de cirurgia cardíaca aberta para tratar essas perfurações do VD. Dois pacientes de cada grupo morreram antes da alta hospitalar. Apoiando esses achados, na metanálise mencionada acima, houve uma tendência não significativa em direção a um maior risco de complicações no grupo de ablação endo/epi em comparação com o grupo de ablação endo (RR: 2,62; IC 95%: 0,91 a 7,52; $p = 0,07$). Vale ressaltar que as complicações mais comumente associadas ao acesso epicárdico foram derrame pericárdico, tamponamento pericárdico e

punção do VD (85). Uma limitação do acesso epicárdico é quando o paciente apresenta megacólon relacionado ao envolvimento intestinal da doença de Chagas; nessa situação, uma janela epicárdica cirúrgica pode ser alcançada com segurança, permitindo o mapeamento epicárdico e a ablação (Figura 7).

O planejamento pré-procedimento com RMC/tomografia computadorizada cardíaca pode ser valioso para identificar o substrato arritmogênico, delinear a anatomia cardíaca e minimizar complicações. Além disso, essas modalidades de imagem podem revelar aneurismas basais ou apicais do VE, que são de suma importância ao fornecer ablação por radiofrequência de alta potência e longa duração. Da mesma forma, estar ciente do aumento significativo do VD, bem como da dilatação das vísceras abdominais adjacentes (p. ex., cólon transverso e fundo do estômago) durante a obtenção de acesso epicárdico pode ajudar a reduzir o risco de perfuração inadvertida dessas estruturas. A fusão do mapeamento eletroanatômico com a tomografia computadorizada cardíaca pode ser útil para delinear a posição das artérias coronárias e evitar lesão inadvertida desses vasos durante a ablação epicárdica (87).



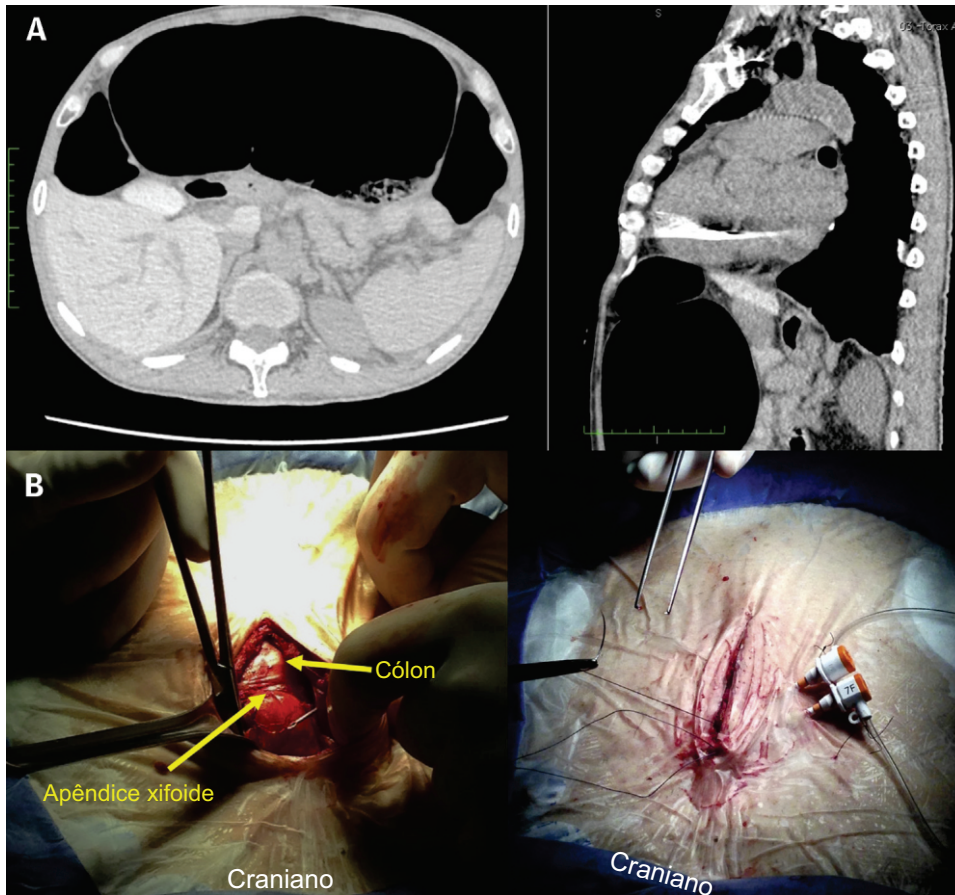
MODULAÇÃO AUTÔNOMICA

SIMPATECTOMIA CERVICOTORÁCICA BILATERAL.

Dados limitados mostraram um papel potencial para a denervação simpática como terapia adjuvante quando a ablação da TV é contraindicada (p. ex., trombo de VE) ou malsucedida. A simpatectomia cardíaca bilateral é realizada sob anestesia geral, com o uso de cirurgia

torácica videoassistida e deflação pulmonar ipsilateral para remover a metade inferior ou terço dos gânglios estrelados e os gânglios T2-T4 (Ilustração Central, Figura 8) (88). A simpatectomia do lado esquerdo é realizada primeiro, caso o lado direito não possa ser realizado devido à instabilidade hemodinâmica. Uma seção congelada de tecido dissecado geralmente é enviada para realização de exame patológico para confirmação. Uma

FIGURA 7 Megacólon complicando o acesso epicárdico para a ablação com taquicardia ventricular na doença de Chagas

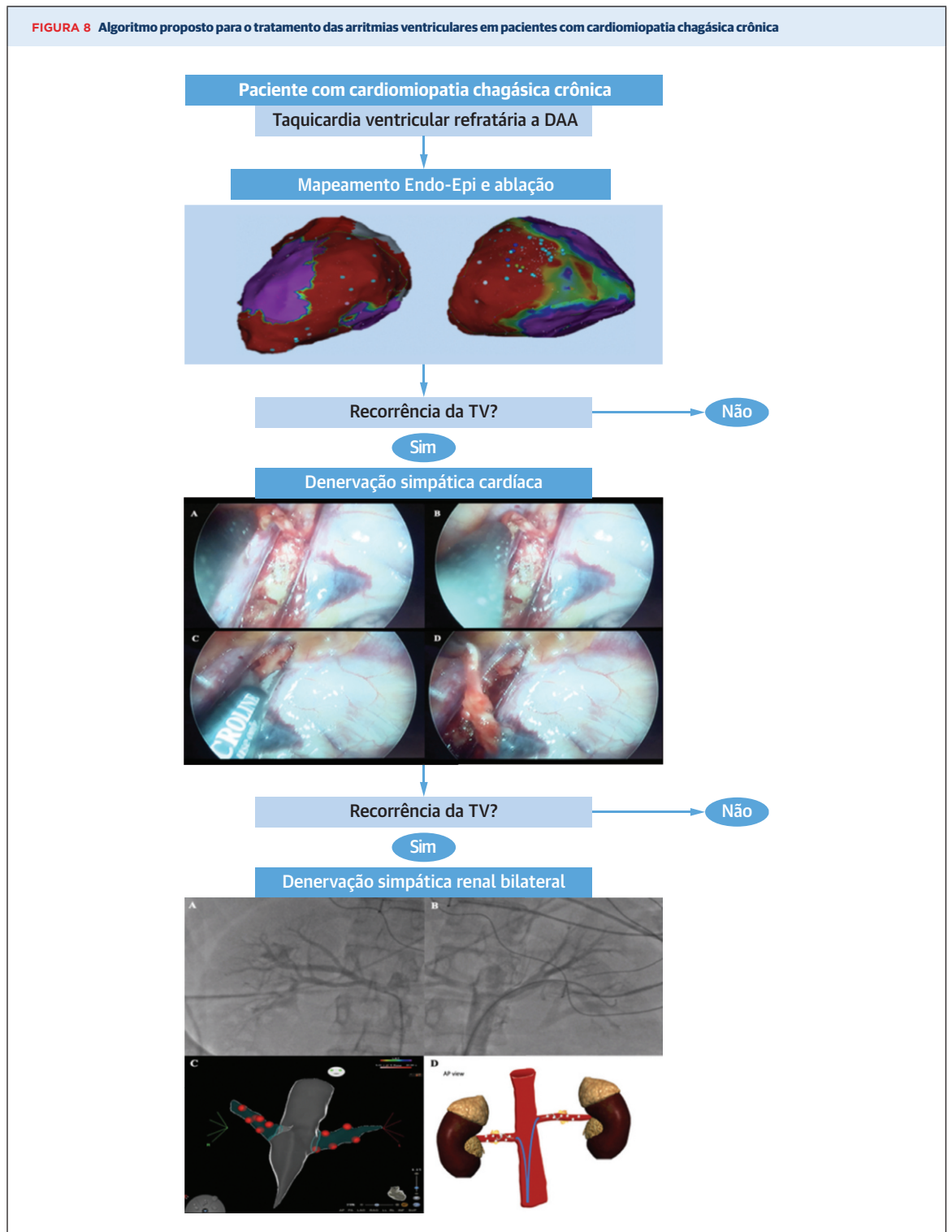


(A) Tomografia computadorizada de abdome de um grande megacólon em um paciente com doença de Chagas próximo ao ápice do coração. (B) O acesso epicárdico foi realizado por meio de janela cirúrgica, e as bainhas epicárdicas foram posicionadas por visualização direta do epicárdio.

coorte de sete pacientes com CCC com tempestade de TV ou TV refratária à ablação com choques recorrentes de CDI seguidos por uma mediana de 7 meses mostrou redução de choques de uma mediana de 4 (variação de 2 a 30) a 0 (variação de 0 a 2) (89). Notavelmente, o único paciente que não teve uma ablação de TV anterior, devido a trombo do VE, foi o único que recebeu um choque no acompanhamento e foi submetido a ablação de TV epicárdica sem recorrência de TV em 1 mês. O único efeito colateral relatado foi um paciente com hiperalgesia torácica por 4 meses. Uma segunda série com cinco pacientes com CCC apresentando tempestade de TV e quatro pacientes com TV refratária não relatou recorrência de tempestade de TV e um choque único no seguimento de 3 meses (90). Todos os cinco pacientes tinham história de ablação de TV anterior.

DENERVAÇÃO RENAL. Embora inicialmente concebida para o tratamento da hipertensão, a denervação

simpática renal (DSR) surgiu como uma opção terapêutica para pacientes com AVs refratárias. A DSR pode ser obtida por meio de uma abordagem arterial percutânea devido à proximidade dos nervos simpáticos ao longo da parede das artérias renais (Ilustração Central, Figura 8). O primeiro sistema de cateter usado (Symplicity Flex, Medtronic, Minneapolis, Minnesota, EUA) consiste em um cateter flexível de eletrodo único 4-F que é girado para criar lesões de radiofrequência de baixo nível de forma helicoidal (91). Vários sistemas de cateter para DSR estão em diferentes estágios de desenvolvimento, incluindo uma matriz flexível de quatro eletrodos para criar lesões em padrão helicoidal (Symplicity Spiral, Medtronic), uma ponta defletível em forma de cesta com quatro eletrodos (EnligHTN, St. Jude Medical, Minneapolis, Minnesota, EUA) e um balão com múltiplos eletrodos bipolares (Vessix Denervation System; Boston Scientific Corporation,



Continua na próxima página

Natick, Massachusetts, EUA), entre outros (91). A DSR também foi descrita usando calor gerado de energia de ultrassom criada a partir de um cristal piezoelétrico dentro de um cateter intra-arterial (sistema

de ultrassom Paradise, Recor Medical, Palo Alto, Califórnia, EUA) (92). Um relatório inicial descreveu a DSR em pacientes com CMNI e tempestade elétrica com eliminação completa da AV (93). Posteriormente, essa

TABELA 1 Resumo dos principais estudos que avaliam terapias avançadas para taquicardia ventricular na cardiomiopatia chagásica crônica

Primeiro autor, ano (Nº de ref.)	Tratamento testado	Evidências de suporte	Nº de pacientes	Acompanhamento	Resultados
Pisani et al., 2020 (84)	Ablação endocárdica/epicárdica combinada vs. ablação endocárdica somente	Ensaio clínico randomizado	30 pacientes com TV recorrente em tratamento clínico	584 dias	Sucesso agudo: 86% vs. 40%; p = 0,021 Recidiva da TV: 40% vs. 80%; p = 0,02
Saenz et al., 2016 (89)	Simpatectomia cervicotórácica	Casuística	Sete pacientes com TV refratária e/ou tempestade de TV	7 meses	Redução do número médio de choques de CDI no acompanhamento de quatro (variação 2-30) para 0 (variação 0-2)
Tellez et al., 2019 (90)	Simpatectomia cervicotórácica	Casuística	Cinco pacientes com tempestade de TV e quatro pacientes com TV refratária	3 meses	Resolução da tempestade de TV em todos os pacientes, um choque de CDI
Armaganijan et al., 2015 (96)	Denervação renal	Casuística	Seis pacientes com TV refratária	6 meses	Episódios de TV/EAT/choques reduzidos de uma mediana de 28,5/20,5/8 nos 6 meses anteriores para 1/0/0

CDI = cardioversor-desfibrilador implantável; EAT = estimulação antitaquicardia; TV = taquicardia ventricular.

estratégia foi usada em pacientes com infarto do miocárdio e demonstrou eliminação bem-sucedida da AV em 6 meses de acompanhamento (94). Remo et al. (95) descreveram a primeira série de casos em que a DSR foi usada como terapia adjuvante em quatro pacientes com TV refratária com cardiomiopatia subjacente (dois com CMNI e dois com CMI). O número de episódios de TV por mês diminuiu de $11,0 \pm 4,2$ (faixa de 5,0 a 14,0) para $0,3 \pm 0,1$ (faixa de 0,2 a 0,4) após a DSR. A resposta clínica à DSR foi semelhante para pacientes isquêmicos e não isquêmicos (95). Além disso, Armaganijan et al. (96) realizaram um estudo de DSR baseado em cateter em 10 pacientes com TV (seis com CCC) refratários à terapia médica ou nos quais a ablação não pôde ser realizada devido a arritmias instáveis ou trombo do VE. Em sete pacientes, o procedimento foi realizado com um cateter de ablação cardíaca de ponta irrigada, e, nos três restantes, um cateter multieletrodo foi usado para criar lesões múltiplas simultâneas (Sistema EnlightN). No acompanhamento de 6 meses, houve uma redução da carga da TV de uma mediana de 28,5 episódios para um episódio. A estimulação antitaquicardia e os choques de CDI foram quase completamente eliminados. Dois pacientes morreram de causas não arrítmicas, e a DSR não pôde ser concluída em um paciente devido a múltiplas artérias renais acessórias.

TRANSPLANTE CARDÍACO

O transplante cardíaco é uma opção para pacientes com insuficiência cardíaca refratária e AVs vinculadas à CCC. Uma coorte de 285 pacientes com CCC submetidos a transplante no Brasil relatou 47% do uso de inotrópicos ou dispositivo de assistência ventricular no momento do transplante, e a principal indicação do transplante consistiu em arritmia refratária ao tratamento clínico (97). Uma coorte mais contemporânea de 11 pacientes no sul da Califórnia relatou uma história de TV em 46% dos pacientes, sendo que 73% necessitaram de inotrópicos ou dispositivos de assistência ventricular no momento do transplante (98). O risco de reativação de uma infecção de Chagas após o transplante varia de 27% a 90%, com uma média do número de episódios de reativação de $2,5 \pm 2,2$ por paciente, possivelmente, variando de acordo com a potência do regime imunossupressor (99,100). No entanto, a taxa de sobrevivência de pacientes com CCC e transplante cardíaco está associada a uma melhor taxa de sobrevivência do que em pacientes com CMI ou cardiomiopatia idiopática (46% vs. 32% em 12 anos, respectivamente) (101). Embora a morte de curto prazo por causas arritmogênicas seja quase inexistente, mais estudos avaliando a recorrência da TV após o transplante cardíaco são necessários.

FIGURA 8 Continuação

(Topo) O tratamento de primeira linha proposto para taquicardia ventricular (TV) refratária a medicamentos antiarrítmicos em pacientes com cardiomiopatia chagásica crônica é o mapeamento epicárdico e endocárdico e a ablação. Se for observada recorrência de TV, a denervação cardíaca bilateral **(centro)** é recomendada. Uma abordagem assistida por robô minimamente invasiva é executada. **(A,B)** A pleura sobre a cadeia simpática é incisada, e uma simpatectomia T1-T4 é realizada, ressecando especificamente o terço inferior até metade do gânglio estrelado. **(C,D)** A dissecação roma suave é usada para dissecação superior à segunda costela, e a transecção do gânglio estrelado é realizada com tesoura endoscópica para evitar lesão do nervo no gânglio estrelado remanescente. Isso é seguido pela secção das fibras nervosas de Kuntz, que é obtida pela secção da pleura parietal ao longo da borda superior da segunda costela por uma distância de aproximadamente 5 cm de onde a cadeia simpática foi ressecada. Se a TV ainda não estiver controlada, a denervação simpática renal **(embaixo)** pode ser uma opção. **(A,B)** Um aortograma abdominal é realizado com um cateter duplo J 5-F. Posteriormente, é realizada angiografia seletiva das artérias renais. Em seguida, uma baihna de destino 8-F (Terumo Inc., Tóquio, Japão) é inserida na artéria renal distal imediatamente proximal à bifurcação. Um cateter de ablação irrigado aberto de 3,5 mm é inserido através da baihna até esse local. **(C,D)** Lesões de ablação de radiofrequência são realizadas a 10 W por 60 s. Os conjuntos de lesões são administrados alternando-se a deflexão superior e inferior do cateter de ablação conforme ele é retirado da bifurcação da artéria renal para o óstio da artéria renal, com tentativas de evitar lesões sobrepostas. Um mapa eletroanatômico das artérias renais (NavX, Abbott Medical, Minneapolis, Minnesota, EUA) é obtido para monitorar a localização da lesão e evitar a sobreposição da lesão. AP = ântero-posterior; DAA = drogas antiarrítmicas; TV = taquicardia ventricular.

CONCLUSÕES

As AVs são uma fonte comum de morbidade e mortalidade em pacientes com CCC. Áreas dispersas de fibrose, disfunção autonômica e inflamação crônica contribuem para o desenvolvimento de TV. Mais da metade dos pacientes apresentam recorrência de TV, apesar da terapia antiarrítmica, destacando a necessidade de ablação da TV para melhorar os desfechos clínicos. O grande substrato transmural/epicárdico observado na CCC favorece uma estratégia inicial endo/epi ao realizar a ablação em pacientes com CCC. A abordagem endo/epi combinada mostrou resultados de segurança semelhantes em comparação com a abordagem convencional apenas endo. Dados preliminares com denervação simpática cardíaca e DSR demonstraram um benefício potencial quando a TV recorre após ablação por cateter por radiofrequência, e o transplante cardíaco é uma opção em pacientes com cardiomiopatia refratária e arritmias (Tabela 1).

Propomos o algoritmo de tratamento mostrado na Figura 8, embora mais dados sejam necessários para apoiar essa estratégia.

APOIO FINANCEIRO E DECLARAÇÕES DOS AUTORES

Os Drs. Pisani e Scanavacca atuam como palestrantes da Biosense Webster. O Dr. Natale é consultor da Boston Scientific, Biosense Webster, St. Jude Medical, Biotronik e Medtronic. O Dr. Di Biase é consultor da Biosense Webster e Stereotaxis; e recebeu honorários de palestrante/financiamento para viagens da Biosense Webster, St. Jude Medical (agora Abbott), Boston Scientific, Medtronic, Biotronik, Pfizer e Bristol Myers Squibb. Todos os demais autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

CORRESPONDÊNCIA: Dr. Luigi Di Biase, Chefe de Seção, Eletrofisiologia, Centro de Arritmia Cardíaca, Montefiore-Einstein Center for Heart and Vascular Care, 111 East 210 Street, Bronx, Nova Iorque, 10467, EUA. E-mail: dibbia@gmail.com.

REFERÊNCIAS

- Bern C. Chagas' disease. *N Engl J Med* 2015;373:456-66.
- Velasco A, Morillo CA. Chagas heart disease: a contemporary review. *J Nucl Cardiol* 2020;27:445-51.
- Andrade JP, Marin-Neto JA, Paola AA, et al. [Latin American guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas cardiomyopathy]. *Arq Bras Cardiol* 2011;97:1-48.
- Munoz-Saravia SG, Haberland A, Wallukat G, Schimke I. Chronic Chagas' heart disease: a disease on its way to becoming a worldwide health problem: epidemiology, etiopathology, treatment, pathogenesis and laboratory medicine. *Heart Fail Rev* 2012;17:45-64.
- Perez-Molina JA, Molina I. Chagas disease. *Lancet* 2018;391:82-94.
- Bittencourt AL, Sadigursky M, Barbosa HS. [Congenital Chagas' disease. Study of 29 cases]. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1975;17:146-59.
- Coura JR, de Abreu LL, Pereira JB, Willcox HP. [Morbidity in Chagas' disease. IV. Longitudinal study of 10 years in Pains and Iguatama, Minas Gerais, Brazil]. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1985;80:73-80.
- Rassi A Jr., Rassi A, Little WC, et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med* 2006;355:799-808.
- Bestetti RB, Cardinali-Neto A. Sudden cardiac death in Chagas' heart disease in the contemporary era. *Int J Cardiol* 2008;131:9-17.
- Bestetti RB, Freitas OC, Muccillo G, Oliveira JS. Clinical and morphological characteristics associated with sudden cardiac death in patients with Chagas' disease. *Eur Heart J* 1993;14:1610-4.
- Stein C, Migliavaca CB, Colpani V, et al. Amiodarone for arrhythmia in patients with Chagas disease: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* 2018;12:e0006742.
- Russo AM, Stainback RF, Bailey SR, et al. ACCF/HRS/AHA/ASE/HFSA/SCAI/SCCT/SCMR 2013 appropriate use criteria for implantable cardioverter-defibrillators and cardiac resynchronization therapy: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, Heart Rhythm Society, American Heart Association, American Society of Echocardiography, Heart Failure Society of America, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1318-68.
- Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:e91-220.
- Sosa E, Scanavacca M, d'Avila A, Pilleggi F. A new technique to perform epicardial mapping in the electrophysiology laboratory. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996;7:531-6.
- Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. *Wkly Epidemiol Rec* 2015;90:33-43.
- Bern C, Montgomery SP. An estimate of the burden of Chagas disease in the United States. *Clin Infect Dis* 2009;49:e52-4.
- Kapelusznik L, Varela D, Montgomery SP, et al. Chagas disease in Latin American immigrants with dilated cardiomyopathy in New York City. *Clin Infect Dis* 2013;57:e7.
- Traina MI, Sanchez DR, Hernandez S, et al. Prevalence and impact of Chagas disease among latin american immigrants with nonischemic cardiomyopathy in Los Angeles, California. *Circ Heart Fail* 2015;8:938-43.
- Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simoes MV. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. *Circulation* 2007;115:1109-23.
- Nunes MCP, Beaton A, Acquatella H, et al. Chagas cardiomyopathy: an update of current clinical knowledge and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2018;138:e169-209.
- Sabino EC, Ribeiro AL, Salemi VM, et al. Ten-year incidence of Chagas cardiomyopathy among asymptomatic *Trypanosoma cruzi*-seropositive former blood donors. *Circulation* 2013;127:1105-15.
- Ribeiro AL, Nunes MP, Teixeira MM, Rocha MO. Diagnosis and management of Chagas disease and cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol* 2012;9:576-89.
- Torres FW, Acquatella H, Condado JA, Dinsmore R, Palacios IF. Coronary vascular reactivity is abnormal in patients with Chagas' heart disease. *Am Heart J* 1995;129:995-1001.
- Marin-Neto JA, Simoes MV, Rassi Junior A. Pathogenesis of chronic Chagas cardiomyopathy: the role of coronary microvascular derangements. *Rev Soc Bras Med Trop* 2013;46:536-41.
- Sambiase NV, Higuchi ML, Benvenuti LA. Narrowed lumen of the right coronary artery in chronic Chagasic patients is associated with ischemic lesions of segmental thinnings of ventricles. *Invest Clin* 2010;51:531-9.
- Sarabanda AV, Sosa E, Simoes MV, Figueiredo GL, Pintya AO, Marin-Neto JA. Ventricular tachycardia in Chagas' disease: a comparison of clinical, angiographic, electrophysiologic and myocardial perfusion disturbances between

- patients presenting with either sustained or non-sustained forms. *Int J Cardiol* 2005;102:9-19.
27. Hiss FC, Lascala TF, Maciel BC, Marin-Neto JA, Simoes MV. Changes in myocardial perfusion correlate with deterioration of left ventricular systolic function in chronic Chagas' cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol Img* 2009;2:164-72.
28. Higuchi MdL, Fukasawa S, de Brito T, Parzianello LC, Bellotti G, Ramires JAF. Different microcirculatory and interstitial matrix patterns in idiopathic dilated cardiomyopathy and Chagas' disease: a three dimensional confocal microscopy study. *Heart* 1999;82:279-85.
29. Milei J, Pesce R, Valero E, Muratore C, Beigelman R, Ferrans VJ. Electrophysiologic-structural correlations in chagasic aneurysms causing malignant arrhythmias. *Int J Cardiol* 1991;32:65-73.
30. Senra T, Ianni BM, Costa ACP, et al. Long-term prognostic value of myocardial fibrosis in patients with Chagas cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2577-87.
31. Volpe GJ, Moreira HT, Trad HS, et al. Left ventricular scar and prognosis in chronic chagas cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2567-76.
32. Regueiro A, Garcia-Alvarez A, Sitges M, et al. Myocardial involvement in Chagas disease: insights from cardiac magnetic resonance. *Int J Cardiol* 2013;165:107-12.
33. Rochitte CE, Oliveira PF, Andrade JM, et al. Myocardial delayed enhancement by magnetic resonance imaging in patients with Chagas' disease: a marker of disease severity. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1553-8.
34. Mello RP, Szarf G, Schwartzman PR, et al. Delayed enhancement cardiac magnetic resonance imaging can identify the risk for ventricular tachycardia in chronic Chagas' heart disease. *Arq Bras Cardiol* 2012;98:421-30.
35. Lee-Felker SA, Thomas M, Felker ER, et al. Value of cardiac MRI for evaluation of chronic Chagas disease cardiomyopathy. *Clin Radiol* 2016;71:618.e1-7.
36. Mott KE, Hagstrom JW. The pathologic lesions of the cardiac autonomic nervous system in chronic Chagas' myocarditis. *Circulation* 1965;31:273-86.
37. Machado CR, Camargos ER, Guerra LB, Moreira MC. Cardiac autonomic denervation in congestive heart failure: comparison of Chagas' heart disease with other dilated cardiomyopathy. *Hum Pathol* 2000;31:3-10.
38. Ribeiro dos Santos R, Marquez JO, Von Gal Furtado CC, Ramos de Oliveira JC, Martins AR, Koberle F. Antibodies against neurons in chronic Chagas' disease. *Tropenmed Parasitol* 1979;30:19-23.
39. Villar JC, Leon H, Morillo CA. Cardiovascular autonomic function testing in asymptomatic *T. cruzi* carriers: a sensitive method to identify subclinical Chagas' disease. *Int J Cardiol* 2004;93:189-95.
40. Ribeiro AL, Moraes RS, Ribeiro JP, et al. Parasympathetic dysautonomia precedes left ventricular systolic dysfunction in Chagas disease. *Am Heart J* 2001;141:260-5.
41. Borda ES, Sterin-Borda L. Antiadrenergic and muscarinic receptor antibodies in Chagas' cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1996;54:149-56.
42. Simoes MV, Pintya AO, Bromberg-Marin G, et al. Relation of regional sympathetic denervation and myocardial perfusion disturbance to wall motion impairment in Chagas' cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2000;86:975-81.
43. Gadioli LP, Miranda CH, Pintya AO, et al. The severity of ventricular arrhythmia correlates with the extent of myocardial sympathetic denervation, but not with myocardial fibrosis extent in chronic Chagas cardiomyopathy: Chagas disease, denervation and arrhythmia. *J Nucl Cardiol* 2018;25:75-83.
44. Santos AM, Scanavacca MI, Darrieux F, et al. Baroreflex sensitivity and its association with arrhythmic events in Chagas disease. *Arq Bras Cardiol* 2014;102:579-87.
45. Baroldi G, Oliveira SJ, Silver MD. Sudden and unexpected death in clinically "silent" Chagas' disease. A hypothesis. *Int J Cardiol* 1997;58:263-8.
46. Olivares-Villagomez D, McCurley TL, Vnencak-Jones CL, Correa-Oliveira R, Colley DG, Carter CE. Polymerase chain reaction amplification of three different *Trypanosoma cruzi* DNA sequences from human chagasic cardiac tissue. *Am J Trop Med Hyg* 1998;59:563-70.
47. Higuchi ML, De Moraes CF, Pereira Barreto AC, et al. The role of active myocarditis in the development of heart failure in chronic Chagas' disease: a study based on endomyocardial biopsies. *Clin Cardiol* 1987;10:665-70.
48. Bellotti G, Bocchi EA, de Moraes AV, et al. In vivo detection of *Trypanosoma cruzi* antigens in hearts of patients with chronic Chagas' heart disease. *Am Heart J* 1996;131:301-7.
49. Palomino SA, Aiello VD, Higuchi ML. Systematic mapping of hearts from chronic chagasic patients: the association between the occurrence of histopathological lesions and *Trypanosoma cruzi* antigens. *Ann Trop Med Parasitol* 2000;94:571-9.
50. Bocchi EA, Bestetti RB, Scanavacca MI, Cunha Neto E, Issa VS. Chronic Chagas heart disease management: from etiology to cardiomyopathy treatment. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1510-24.
51. Cunha-Neto E, Bilate AM, Hyland KV, Fonseca SG, Kalil J, Engman DM. Induction of cardiac autoimmunity in Chagas heart disease: a case for molecular mimicry. *Autoimmunity* 2006;39:41-54.
52. Shapiro H, Meymandi S, Shivkumar K, Bradfield JS. Cardiac inflammation and ventricular tachycardia in Chagas disease. *HeartRhythm Case Rep* 2017;3:392-5.
53. Rassi A Jr., Rassi SG, Rassi A. Sudden death in Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol* 2001;76:75-96.
54. Marcolino MS, Palhares DM, Benjamin EJ, Ribeiro AL. Atrial fibrillation: prevalence in a large database of primary care patients in Brazil. *Europace* 2015;17:1787-90.
55. Martinelli Filho M, Sosa E, Nishioka S, Scanavacca M, Bellotti G, Pileggi F. Clinical and electrophysiologic features of syncope in chronic chagasic heart disease. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994;5:563-70.
56. Marcolino MS, Palhares DM, Ferreira LR, Ribeiro AL. Electrocardiogram and Chagas disease: a large population database of primary care patients. *Global Heart* 2015;10:167-72.
57. Carrasco HA, Guerrero L, Parada H, Molina C, Vegas E, Huecos R. Ventricular arrhythmias and left ventricular myocardial function in chronic chagasic patients. *Int J Cardiol* 1990;28:35-41.
58. Sternick EB, Martinelli M, Sampaio R, et al. Sudden cardiac death in patients with chagas heart disease and preserved left ventricular function. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:113-6.
59. Scanavacca MI, Sosa EA, Lee JH, Bellotti G, Pileggi F. [Empiric therapy with amiodarone in patients with chronic Chagas cardiomyopathy and sustained ventricular tachycardia]. *Arq Bras Cardiol* 1990;54:367-71.
60. Leite LR, Fenelon G, Simoes A Jr., Silva GG, Friedman PA, de Paola AA. Clinical usefulness of electrophysiologic testing in patients with ventricular tachycardia and chronic chagasic cardiomyopathy treated with amiodarone or sotalol. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:567-73.
61. Moroi MK, Ruzieh M, Aboujamous NM, et al. Dataset for amiodarone adverse events compared to placebo using data from randomized controlled trials. *Data Brief* 2020;28:104835.
62. Robert RR, Martinez EE, Andrade JL, et al. Chagas cardiomyopathy and captopril. *Eur Heart J* 1992;13:966-70.
63. Issa VS, Amaral AF, Cruz FD, et al. b-Blocker therapy and mortality of patients with chagas cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2010;3:82-8.
64. Botoni FA, Poole-Wilson PA, Ribeiro ALP, et al. A randomized trial of carvedilol after renin-angiotensin system inhibition in chronic Chagas cardiomyopathy. *Am Heart J* 2007;153:544.e1-8.
65. Ramires FJA, Martinez F, Gómez EA, et al. Post hoc analyses of SHIFT and PARADIGM-HF highlight the importance of chronic Chagas' cardiomyopathy. Comment on: "Safety profile and efficacy of ivabradine in heart failure due to Chagas heart disease: a post hoc analysis of the SHIFT trial" by Bocchi et al. *ESC Heart Fail* 2018;5:1069-71.
66. Bocchi EA, Rassi S, Guimaraes GV. Safety profile and efficacy of ivabradine in heart failure due to Chagas heart disease: a post hoc analysis of the SHIFT trial. *ESC Heart Fail* 2018;5:249-56.
67. Morillo CA, Marin-Neto JA, Avezum A, et al. Randomized trial of benidazole for chronic Chagas' cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2015;373:1295-306.
68. Pereira IR, Vilar-Pereira G, Marques V, et al. A Human type 5 adenovirus-based *Trypanosoma cruzi* therapeutic vaccine re-programs immune response and reverses chronic cardiomyopathy. *PLoS Pathog* 2015;11:e1004594.
69. Santiago HdC, Barry MA, Versteeg L, et al. A therapeutic vaccine prototype induces protective immunity and reduces cardiac fibrosis in a mouse model of chronic *Trypanosoma cruzi* infection. *PLoS Negl Trop Dis* 2019;13:e0007413.
70. Healy C, Viles-Gonzalez JF, Saenz LC, Soto M, Ramirez JD, d'Avila A. Arrhythmias in chagasic cardiomyopathy. *Card Electrophysiol Clin* 2015;7:251-68.
71. Martinelli M, Rassi A Jr., Marin-Neto JA, et al. Chronic use of Amiodarone aGAINSt Implantable cardioverter-defibrillator therapy for primary prevention of death in patients with Chagas cardiomyopathy Study: rationale and design of a randomized clinical trial. *Am Heart J* 2013;166:976-82.e4.
72. Martinelli Filho M, De Siqueira SF, Moreira H, et al. Probability of occurrence of life-threatening ventricular arrhythmias in Chagas' disease versus

- non-Chagas' disease. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:1944-6.
73. Rassi FM, Minohara L, Rassi A Jr., et al. Systematic review and meta-analysis of clinical outcome after implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with Chagas HEART DISEASE. *J Am Coll Cardiol EP* 2019;5:1213-23.
74. Gali WL, Sarabanda AV, Baggio JM, et al. Implantable cardioverter-defibrillators for treatment of sustained ventricular arrhythmias in patients with Chagas' heart disease: comparison with a control group treated with amiodarone alone. *Europace* 2014;16:674-80.
75. Sosa E, Scanavacca M, d'Ávila A, et al. Endocardial and epicardial ablation guided by nonsurgical transthoracic epicardial mapping to treat recurrent ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:229-39.
76. Henz BD, do Nascimento TA, Dietrich Cde O, et al. Simultaneous epicardial and endocardial substrate mapping and radiofrequency catheter ablation as first-line treatment for ventricular tachycardia and frequent ICD shocks in chronic chagasic cardiomyopathy. *J Interv Card Electrophysiol* 2009;26:195-205.
77. Scanavacca M, Sosa E, d'Ávila A, de Lourdes Higuchi M. Radiofrequency ablation of sustained ventricular tachycardia related to the mitral isthmus in Chagas' disease. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25:368-71.
78. Scanavacca M, Sosa E. Epicardial ablation of ventricular tachycardia in Chagas HEART DISEASE. *Card Electrophysiol Clin* 2010;2:55-67.
79. Sarabanda AV, Gali WL, Gomes GG. Bundle branch reentry: a novel mechanism for sustained ventricular tachycardia in Chagas heart disease. *HeartRhythm Case Rep* 2018;4:293-7.
80. d'Ávila A, Splinter R, Svenson RH, et al. New perspectives on catheter-based ablation of ventricular tachycardia complicating Chagas' disease: experimental evidence of the efficacy of near infrared lasers for catheter ablation of Chagas' VT. *J Interv Card Electrophysiol* 2002;7:23-38.
81. Sosa E, Marcial MB, Pileggi F, et al. [Ventricular tachycardia-directed surgical treatment. Initial experience]. *Arq Bras Cardiol* 1982;38:449-54.
82. Romero J, Shivkumar K, Di Biase L, et al. Mastering the art of epicardial access in cardiac electrophysiology. *Heart Rhythm* 2019;16:1738-49.
83. Soto-Becerra R, Bazan V, Bautista W, et al. Ventricular tachycardia in the setting of chagasic cardiomyopathy: use of voltage mapping to characterize endocardial nonischemic scar distribution. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017;10(11):e004950.
84. Pisani CF, Romero J, Lara S, et al. Efficacy and safety of combined endocardial/epicardial catheter ablation for ventricular tachycardia in Chagas disease: a randomized controlled study. *Heart Rhythm* 2020;17:1510-8.
85. Romero J, Cerrud-Rodríguez RC, Di Biase L, et al. Combined endocardial-epicardial versus endocardial catheter ablation alone for ventricular tachycardia in structural heart disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol EP* 2019;5:13-24.
86. Pisani CF, de Medeiros Lopes MAA, Bellotti H, Kopel L, Lage SG, Scanavacca MI. Oesophagopleural fistula following epicardial ventricular tachycardia catheter ablation. *Europace* 2018;20:672.
87. Valdígem BP, da Silva NJC, Dietrich CO, et al. Accuracy of epicardial electroanatomic mapping and ablation of sustained ventricular tachycardia merged with heart CT scan in chronic Chagasic cardiomyopathy. *J Interv Card Electrophysiol* 2010;29:119-25.
88. Vaseghi M, Barwad P, Malavassi Corrales FJ, et al. Cardiac sympathetic denervation for refractory ventricular arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:3070-80.
89. Saenz LC, Corrales FM, Bautista W, et al. Cardiac sympathetic denervation for intractable ventricular arrhythmias in Chagas disease. *Heart Rhythm* 2016;13:1388-94.
90. Tellez LJ, Garzon JC, Vinck EE, Castellanos JD. Video-assisted thoracoscopic cardiac denervation of refractory ventricular arrhythmias and electrical storms: a single-center series. *J Cardiothorac Surg* 2019;14:17.
91. Weber MA, Mahfoud F, Schmieder RE, et al. Renal denervation for treating hypertension: current scientific and clinical evidence. *J Am Coll Cardiol Intv* 2019;12:1095-105.
92. Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, et al. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial. *Lancet* 2018;391:2335-45.
93. Ukena C, Bauer A, Mahfoud F, et al. Renal sympathetic denervation for treatment of electrical storm: first-in-man experience. *Clin Res Cardiol* 2012;101:63-7.
94. SwHoffmann BA, Steven D, Willems S, Sydow K. Renal sympathetic denervation as an adjunct to catheter ablation for the treatment of ventricular electrical storm in the setting of acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013;24:1175-8.
95. Remo BF, Preminger M, Bradfield J, et al. Safety and efficacy of renal denervation as a novel treatment of ventricular tachycardia storm in patients with cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2014;11:541-6.
96. Armaganijan LV, Staico R, Moreira DA, et al. 6-Month outcomes in patients with implantable cardioverter-defibrillators undergoing renal sympathetic denervation for the treatment of refractory ventricular arrhythmias. *J Am Coll Cardiol Intv* 2015;8:984-90.
97. Fiorelli AI, Stolf NAG, Honorato R, et al. Later evolution after cardiac transplantation in Chagas' disease. *Transplant Proc* 2005;37:2793-8.
98. Kransdorf EP, Czer LSC, Luthringer DJ, et al. Heart transplantation for Chagas cardiomyopathy in the United States. *Am J Transplant* 2013;13:3262-8.
99. Campos SV, Strabelli TM, Amato Neto V, et al. Risk factors for Chagas' disease reactivation after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:597-602.
100. Bestetti RB, Theodoropoulos TA. A systematic review of studies on heart transplantation for patients with end-stage Chagas' heart disease. *J Card Fail* 2009;15:249-55.
101. Bocchi EA, Fiorelli A. The paradox of survival results after heart transplantation for cardiomyopathy caused by *Trypanosoma cruzi*. First Guidelines Group for Heart Transplantation of the Brazilian Society of Cardiology. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1833-8.
102. World Health Organization. Global distribution of Chagas Disease, based on official estimates 2018. Available at: <https://www.who.int/docs/default-source/ntds/chagas-disease/chagas-2018-cases.pdf>. Accessed September 13, 2020.
103. Scanavacca M. Epicardial ablation for ventricular tachycardia in chronic Chagas heart disease. *Arq Bras Cardiol* 2014;102:524-8.

PALAVRAS-CHAVE denervação cardíaca, doença de Chagas, ablação epicárdica, cardiomiopatia não isquêmica, denervação renal, taquicardia ventricular

COMENTÁRIO EDITORIAL



Avanços terapêuticos para as arritmias ventriculares na doença de Chagas: o que há de novo para a prática clínica

Henrique Turin Moreira, MD, PhD*

INTRODUÇÃO

A pesar das iniciativas de controle da transmissão do *Trypanosoma cruzi*, a prevalência da doença de Chagas nos países endêmicos ainda é bastante elevada. Embora a patogênese da doença não seja completamente compreendida, a inflamação relacionada à persistência parasitária e à autoimunidade por reações cruzadas com antígenos parasitários parecem exercer papel central na injúria e fibrose miocárdicas (1). Distúrbios microvasculares e denervação autonômica cardíaca atuam como mecanismos ancilares nesse processo, levando à cardiomiopatia dilatada e arritmogênica. As arritmias ventriculares são frequentes nos pacientes com doença de Chagas e proporcionam risco aumentado de morte súbita, sobretudo em pacientes com cardiomiopatia, podendo ocorrer também em indivíduos assintomáticos e sem disfunção sistólica ventricular (2). Diante disso, a abordagem das arritmias ventriculares é tema de grande interesse não apenas aos especialistas em arritmias cardíacas, mas a todos os cardiologistas que atuam nos cuidados aos pacientes com doença de Chagas em sua rotina clínica.

RESUMO DO ARTIGO

Esta edição em língua portuguesa do *Journal of the American College of Cardiology* apresenta uma atualizada revisão sobre o tratamento de arritmias ventriculares em pacientes com cardiomiopatia chagásica (3). Nesse artigo, Romero e colaboradores colocam em perspectiva o arsenal terapêutico disponível, analisam as estratégias tipicamente utilizadas e detalham outras inovações promissoras.

Tradicionalmente, a amiodarona tem sido utilizada como medicação de primeira linha para arritmias ventriculares em pacientes com doença de Chagas. Contudo, como apontam os autores, as evidências de benefício são provenientes de poucas séries de casos, que demonstram redução de episódios de taquicardia ventricular (TV) com o uso desse medicamento. Por outro lado, dados sobre redução de mortalidade e outros desfechos maiores com o uso de amiodarona na doença de Chagas não estão disponíveis na literatura científica. Acrescenta-se ainda os frequentes efeitos indesejados relacionados ao seu uso prolongado.

Adicionalmente, os autores apontam que, embora o papel do cardiodesfibrilador implantável (CDI) esteja consolidado na prevenção de morte súbita em pacientes com outras doenças cardiovasculares, não há ensaios clínicos randomizados voltados para sua aplicação na cardiomiopatia chagásica. A característica arritmogênica da doença de Chagas pode levar a frequentes episódios de tempestade elétrica, desencadeando assim múltiplos choques pelo dispositivo. Uma recente metanálise de pacientes com doença de Chagas e CDI para prevenção secundária revelou taxa de tempestades elétricas de 9% anualmente, enquanto a taxa de choques inapropriados foi de 5% ao ano (4). Outra série de casos encontrou alta incidência de tempestades elétricas em pacientes chagásicos com CDI, embora a ocorrência desses eventos não tenha se associado a pior prognóstico no seguimento médio de aproximadamente 5 anos (5).

Frente a essas incertezas e obstáculos, a ablação de TV por cateter ganhou destaque na revisão, sendo proposta como terapia de escolha em casos refratários ao tratamento medicamentoso. Na doença de Chagas, o substrato arritmogênico é comumente intramural e

* Professor doutor do Departamento de Clínica Médica, Divisão de Cardiologia, da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP, Médico do Ambulatório de Cardiopatia Chagásica do Hospital das Clínicas da FMRP – USP.

com circuitos predominantemente epicárdicos. Consequentemente, a ablação exclusivamente endocárdica não mostra resultados satisfatórios. Já a combinação de ablação endo e epicárdicas têm grande chance de sucesso. Atualmente, a ablação epicárdica é realizada principalmente via percutânea, após grandes avanços técnicos desde a experiência pioneira de Sosa e colaboradores (6). Recentemente, Pisani e colaboradores, em ensaio clínico randomizado incluindo pacientes com cardiomiopatia chagásica, demonstraram a superioridade da ablação endoepicárdica na prevenção secundária de TV, em comparação com abordagem exclusivamente endocárdica, sem diferença significativa de complicações maiores entre as estratégias avaliadas (7).

Como tratamento adjuvante, os autores ressaltam a modulação autonômica como opção de escolha para casos refratários após ablação por cateter, sobretudo a simpatectomia torácica bilateral. Este procedimento é geralmente executado por videotoroscopia, com interrupção ou ressecção da porção inferior do gânglio estrelado até o quarto gânglio torácico, promovendo assim a denervação simpática cardíaca. Sua aplicação em pacientes com cardiomiopatia chagásica foi recentemente avaliada em duas pequenas séries de casos, mostrando redução de recorrências de TV (8, 9). Os autores da revisão destacam ainda a denervação simpática renal percutânea. Inicialmente concebida para o tratamento de hipertensão arterial sistêmica, a ablação por radiofrequência da inervação renal reduz a ativação inapropriada e excessiva do sistema autonômico, diminuindo seus efeitos deletérios sobre o coração. A aplicação desta técnica em pacientes com doença de Chagas foi avaliada em uma pequena série de casos, que demonstrou redução dos episódios

de TV (10). Embora a modulação autonômica tenha mostrado resultados encorajadores na doença de Chagas, o período de acompanhamento dos pacientes foi relativamente curto, menor que 1 ano em todas as investigações citadas.

IMPLICAÇÕES

Enquanto permanece a preocupação quanto à adequada seleção dos pacientes com doença de Chagas que mais se beneficiariam do implante de CDI, os recentes avanços terapêuticos para a prevenção e o tratamento de arritmias ventriculares mostram-se promissores na cardiomiopatia chagásica. Sua indicação deve ser considerada especialmente em casos refratários ao tratamento medicamentoso e como estratégia adjuvante em pacientes com CDI e choques frequentes pelo dispositivo. Não obstante, a ablação endoepicárdica ainda requer planejamento e execução em centros especializados e pode envolver custos relativamente altos, enquanto estudos maiores e de longo prazo são necessários para a melhor compreensão da eficácia da modulação autonômica nesse cenário clínico.

CONCLUSÕES

Os avanços terapêuticos para a abordagem das arritmias ventriculares, particularmente a ablação endoepicárdica e a modulação autonômica, mostram-se promissores em pacientes com cardiomiopatia chagásica e devem ser considerados na prática clínica como estratégias terapêuticas adjuvantes, especialmente em casos refratários ao tratamento medicamentoso e em pacientes com múltiplos choques pelo CDI.

REFERÊNCIAS

1. Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simoes MV. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. *Circulation*. 2007;115(9):1109-23.
2. Volpe GJ, Moreira HT, Trad HS, Wu KC, Braggion-Santos MF, Santos MK, et al. Left Ventricular Scar and Prognosis in Chronic Chagas Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(21):2567-76.
3. Romero J, Velasco A, Pisani CF, Alviz I, Briceno D, Diaz JC, et al. Advanced Therapies for Ventricular Arrhythmias in Patients With Chagasic Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(9):1225-42.
4. Rassi FM, Minohara L, Rassi A, Jr., Correia LCL, Marin-Neto JA, Rassi A, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Outcome After Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy in Patients With Chagas Heart Disease. *JACC Clin Electrophysiol*. 2019;5(10):1213-23.
5. Ribeiro Cury Pavao ML, Arfelli E, Scorzoni-Filho A, Pavao RB, Pazin-Filho A, Marin-Neto JA, et al. Electrical Storm in Chagas Cardiomyopathy: Clinical Predictors, Outcome, and Arrhythmic Characteristics in a Prospective Registry. *JACC Clin Electrophysiol*. 2020;6(10):1238-45.
6. Sosa E, Scanavacca M, d'Avila A, Pilleggi F. A new technique to perform epicardial mapping in the electrophysiology laboratory. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1996;7(6):531-6.
7. Pisani CF, Romero J, Lara S, Hardy C, Chokr M, Sacilotto L, et al. Efficacy and safety of combined endocardial/epicardial catheter ablation for ventricular tachycardia in Chagas disease: A randomized controlled study. *Heart Rhythm*. 2020;17(9):1510-8.
8. Saenz LC, Corrales FM, Bautista W, Traina M, Meymandi S, Rodriguez DA, et al. Cardiac sympathetic denervation for intractable ventricular arrhythmias in Chagas disease. *Heart Rhythm*. 2016;13(7):1388-94.
9. Tellez LJ, Garzon JC, Vinck EE, Castellanos JD. Video-assisted thoracoscopic cardiac denervation of refractory ventricular arrhythmias and electrical storms: a single-center series. *J Cardiothorac Surg*. 2019;14(1):17.
10. Armaganijan LV, Staico R, Moreira DA, Lopes RD, Medeiros PT, Habib R, et al. 6-Month Outcomes in Patients With Implantable Cardioverter-Defibrillators Undergoing Renal Sympathetic Denervation for the Treatment of Refractory Ventricular Arrhythmias. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(7):984-90.

O PRESENTE E O FUTURO

REVISÃO DO ESTADO DA ARTE DO JACC

Abordagem clínica à toxicidade cardiovascular de agentes antineoplásicos orais



Revisão do Estado da Arte do JACC

Vijay U. Rao, MD, PHD,^a David J. Reeves, PHARM D,^b Atul R. Chugh, MD,^a Rupal O'Quinn, MD,^c Michael G. Fradley, MD,^c Meghana Raghavendra, MD,^d Susan Dent, MD,^e Ana Barac, MD, PHD,^f Daniel Lenihan, MD^g

RESUMO

A medicina de precisão trouxe uma nova era de tratamentos direcionados a inúmeras malignidades, levando a melhorias na sobrevida global. Ao contrário da quimioterapia tradicional, muitos agentes antineoplásicos de alvo molecular estão disponíveis em formulação oral, levando a uma maior comodidade do paciente e a uma percepção de risco reduzido dos efeitos adversos. Ainda que, em geral, os agentes antineoplásicos orais sejam bem tolerados, toxicidades cardiovasculares são relatadas com uma frequência crescente, em parte devido ao monitoramento cardíaco recomendado pela *Food and Drug Administration* e pelo fabricante. As estratégias de monitoramento têm se concentrado na disfunção ventricular esquerda, na hipertensão e no prolongamento do intervalo QT/arritmias. Devido ao ritmo rápido de desenvolvimento e disponibilidade de novos agentes antineoplásicos orais, o objetivo desta revisão é fornecer aos médicos uma abordagem prática atualizada para o monitoramento e o manejo de toxicidades cardiovasculares com o objetivo de melhorar os desfechos gerais de pacientes com câncer. (J Am Coll Cardiol 2021;77:2693-716) © 2021 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/>).

Historicamente, as antraciclina foram os primeiros agentes quimioterápicos que demonstraram efeitos colaterais cardiovasculares (CV) graves. Disfunção ventricular esquerda (VE) e insuficiência cardíaca (IC) foram observadas em uma relação dose-resposta (1). A introdução de trastuzumabe no tratamento do câncer de mama, embora seja uma mudança de paradigma no tratamento da doença, foi associada a disfunção VE e IC, principalmente em

pacientes tratadas com antraciclina concomitantes (2). Como resultado, os oncologistas modificaram os regimes de quimioterapia e expandiram os cuidados aos pacientes ao estabelecer algoritmos de monitoramento CV para prevenir a cardiotoxicidade. O panorama atual dos cuidados oncológicos passou por uma revolução ao capacitar a realização rotineira da tipagem do tumor, identificando, assim, as principais vias de sinalização celular responsáveis pela transformação oncológica. Os



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

^aCentro Cardio-Oncológico Franciscano, Indiana Heart Physicians, Franciscan Health, Indianapolis, Indiana, EUA; ^bDivisão de Oncologia, Franciscan Health and Butler University College of Pharmacy and Health Sciences, Indianapolis, Indiana, EUA; ^cCentro Cardio-Oncológico de Excelência, Divisão de Cardiologia, Departamento de Medicina, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, EUA; ^dCentro Cardio-Oncológico Franciscano, Especialistas em Oncologia e Hematologia, Franciscan Health, Indianapolis, Indiana, EUA; ^eInstituto do Câncer de Duke, Duke University, Durham, North Carolina, EUA; ^fInstituto Cardíaco e Vascular Medstar, Georgetown University, Washington, DC, EUA; e ^gCentro Cardio-Oncológico Franciscano, Washington University in St. Louis, St. Louis, Missouri, EUA.

Os autores informam que estão em conformidade com os comitês de estudos com humanos e com os regulamentos de bem-estar animal das instituições a que estão vinculados e com as diretrizes da agência norte-americana *Food and Drug Administration*, incluindo o consentimento dos pacientes quando apropriado. Para obter mais informações, acesse o [Author Center](#).

Manuscrito recebido em 19 de janeiro de 2021; manuscrito revisado em 30 de março de 2021 e aceito em 6 de abril de 2021.

**ABREVIATURAS
E ACRÔNIMOS**

2D = bidimensional
BCCD = bloqueador dos canais de cálcio diidropiridínico
BRA = bloqueador dos receptores de angiotensina
BTK = tirosina quinase de Bruton
CCRM = carcinoma de células renais metastático
CV = cardiovascular
DCRTA = disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer
ECG = eletrocardiograma
FA = fibrilação atrial
FDA = *Food and Drug Administration*
FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo
HAB = hipertensão do aortal branco
IC = insuficiência cardíaca
ITQ = inibidor de tirosina quinase
PA = pressão arterial
RMC = ressonância magnética cardíaca
SLG = *strain* longitudinal global
TdP = *torsade de pointes*
VE = ventrículo esquerdo
VEGFR = receptor do fator de crescimento endotelial vascular

medicamentos especificamente direcionados a essas vias, como os inibidores de tirosina quinase (ITQs), melhoraram drasticamente as taxas de sobrevida geral ao câncer. Porém, essas mesmas vias são vitais para a função fisiológica normal de muitos órgãos, incluindo o sistema cardiovascular.

Apesar do maior reconhecimento dos efeitos colaterais CV da terapia do câncer, os cuidados clínicos aos pacientes continuam sendo um desafio resultante da falta de orientação/informação acessível e recomendações claras de monitoramento CV. Vários novos periódicos com foco em cardio-oncologia foram lançados recentemente e fornecem algumas orientações. No entanto, em termos práticos para os médicos, as pesquisas na internet geralmente são o ponto de partida para entender quais são as cardiotoxicidades existentes para um novo agente antineoplásico. Os rótulos dos medicamentos aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA representam análises abrangentes dos dados existentes em relação à eficácia e segurança de medicamentos individuais, proporcionando estrutura para a compreensão e o monitoramento de toxicidades CV.

Apresentamos uma abordagem sintetizada e simplificada para o monitoramento cardiovascular de agentes antineoplásicos orais aprovados pela FDA. Nosso objetivo é abordar “qual” monitoramento de CV deve ser conduzido com base na rotulagem dos medicamentos aprovados pela FDA e “como” realizar o monitoramento CV, além de sugerir estratégias de gerenciamento quando a toxicidade CV estiver presente (*Ilustração Central*).

MÉTODOS/ROTULAGEM DOS MEDICAMENTOS PELA FDA

Devido à extensa verificação associada à aprovação da FDA de rotulagem para medicamentos, utilizamos esses documentos para compilar as recomendações de monitoramento para efeitos adversos cardíacos associados a agentes antineoplásicos orais. A rotulagem da FDA para medicamentos aprovados antes de julho de 2020 foi revisada quanto a efeitos adversos cardíacos e recomendações de monitoramento associadas. Em geral, 56 dos 85 medicamentos revisados (66%) recomendam alguma forma de monitoramento cardíaco. A *Tabela 1* apresenta uma lista abrangente de agentes orais agrupados por alvo do medicamento, cânceres tratados, dosagem típica e toxicidades CV com base na incidência do medicamento. Esses agentes

DESTAQUES

- A detecção precoce, o manejo e a prevenção de toxicidades CV com agentes antineoplásicos orais de alvo molecular são áreas de necessidades clínicas não atendidas.
- Os agentes orais estão associados a toxicidades CV (disfunção VE, hipertensão e arritmia/prolongamento do intervalo QT).
- É justificável o julgamento de eventos adversos CV em ensaios clínicos oncológicos para demonstrar o benefício geral de uma abordagem de monitoramento CV multidisciplinar.

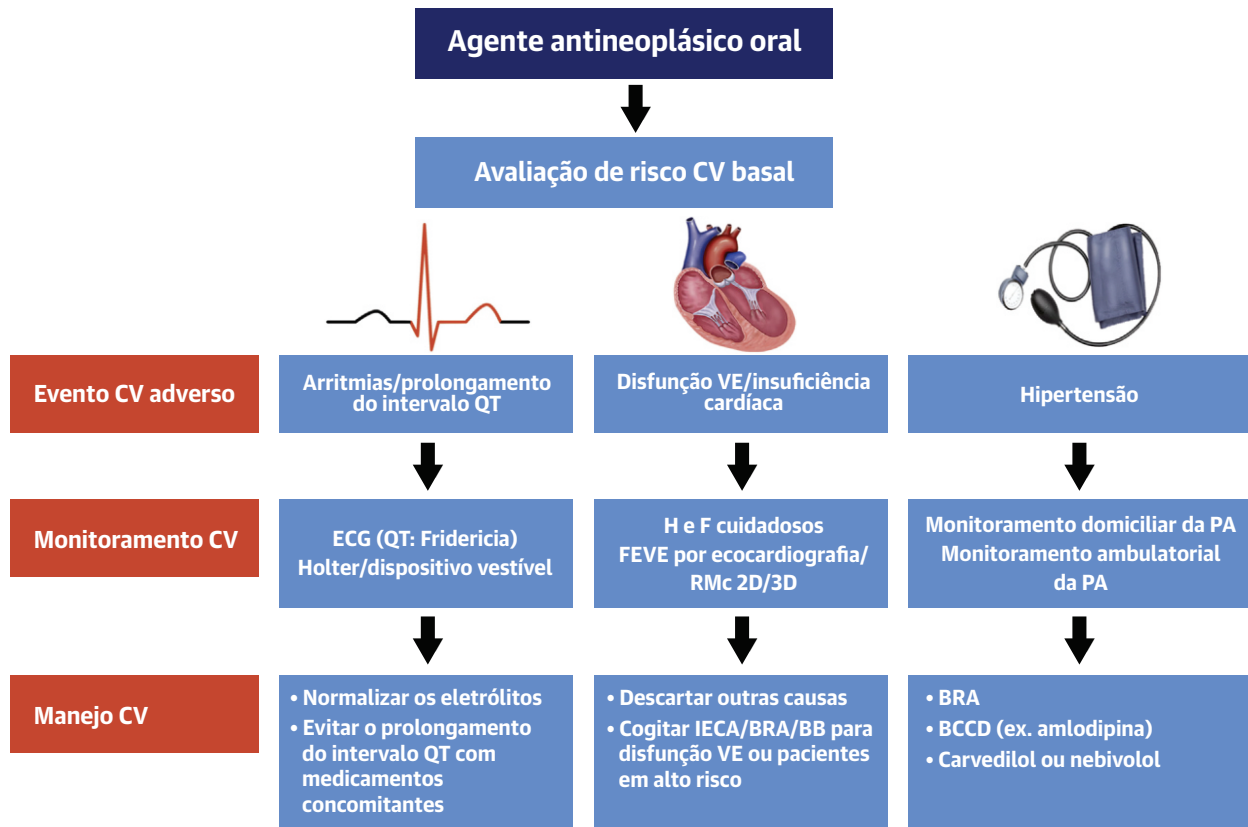
também estão agrupados por toxicidade CV específica nas *Tabelas Suplementares 1 a 5*. A *Tabela 2* resume as recomendações razoáveis para os testes basais e as estratégias de monitoramento subsequentes com base em nossa síntese das recomendações de rótulos da FDA, em protocolos de ensaios clínicos de fase III e em nossa própria experiência clínica. Tentamos encontrar um equilíbrio entre o risco do excesso de testes, que pode levar à suspensão inadequada de terapias antineoplásicas que salvam vidas, com a falta de identificação de toxicidade CV, que pode impactar os desfechos gerais para pacientes com câncer.

Embora vários agentes orais estejam associados a um risco aumentado de infarto do miocárdio e tromboembolismo venoso e/ou arterial (*Tabela 1*), faltam recomendações de monitoramento da rotulagem da FDA que vão além da triagem de sinais/sintomas para os efeitos adversos importantes. Recomendações de profilaxia e tratamento para tromboembolismo venoso/arterial foram publicadas recentemente (3). Nós recomendamos um painel lipídico em jejum basal e a cogitação de terapia com estatinas e aspirina nos agentes com potencial para levar à progressão da aterosclerose, como os inibidores de BCR-ABL (nilotinibe e ponatinibe) e terapias hormonais (anastrozol, apalutamida, darolutamida e enzalutamida). Por fim, foi observada hipertensão arterial pulmonar clinicamente significativa com dasatinibe, a qual é revisada em outro ponto (4).

AVALIAÇÃO DO RISCO CV BASAL

A avaliação inicial de um paciente recebendo um agente antineoplásico oral com potencial para toxicidade CV deve conter uma avaliação completa dos fatores de risco CV basais. Diversas revisões abordaram especificamente a importância de definir o perfil de risco CV nesse cenário (5,6). É importante ressaltar que os fatores de risco CV basais incluem idade >60 anos, histórico de doença arterial coronariana ou infarto

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Toxicidade cardiovascular, monitoramento e estratégias de manejo do agente antineoplásico oral direcionado



Rao, V.U. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(21):2693-716.

Ilustração gráfica de como realizar o monitoramento e o manejo de disfunção VE, arritmia/prolongamento do intervalo QT e hipertensão devido a agentes antineoplásicos orais. 2D/3D = bidimensional/tridimensional; BB = betabloqueador; BCCD = bloqueador dos canais de cálcio diidropiridínico; BRA = bloqueador dos receptores de angiotensina; CV = cardiovascular; ECG = eletrocardiograma; FEVE = fração de ejeção ventricular esquerda; H e F = histórico e físico; IECA = inibidor da enzima conversora da angiotensina; VE = ventricular esquerda; PA = pressão arterial; RMc = ressonância magnética cardíaca.

do miocárdio, fibrilação atrial (FA), histórico de IC, tabagismo, hiperlipidemia, hipertensão, diabetes e obesidade. Pacientes com algum desses fatores de risco, juntamente com terapia para câncer bucal potencialmente cardiotoxicidade, estão classificados no estágio A de IC do *American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)*, e medidas devem ser tomadas para prevenir a progressão para o estágio B da IC (2,7). A otimização dos fatores de risco CV é imperativa em todos os estágios do tratamento do câncer – antes do início de um agente antineoplásico oral, durante o tratamento do câncer e na sobrevivência – para se obter os melhores desfechos possíveis. Foram desenvolvidos vários modelos que integram o risco CV basal com o risco de toxicidade CV relacionado à quimioterapia (8,9). Para a maioria dos agentes orais com potencial para toxicidade CV, uma abordagem razoável inclui a realização de eletrocardiograma (ECG) basal, bem como

a obtenção do perfil lipídico de jejum sérico e da hemoglobina A1C (6). Por fim, muitos pacientes com câncer realizaram exames de imagem do tórax, possibilitando a identificação de aterosclerose, o que pode ajudar a estabelecer indicações para terapias com aspirina e/ou estatinas (10).

DISFUNÇÃO VE: MONITORAMENTO E MANEJO

A disfunção VE no contexto da terapia do câncer é referida como disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer (DCRТА). A definição mais amplamente aceita é um declínio na fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) basal de >10% e/ou um valor <53% (11). Vários medicamentos utilizados na oncologia podem levar à disfunção VE, com as antraciclinas e o trastuzumabe sendo as terapias mais comuns. Ainda que as

TABELA 1 Efeitos adversos cardiovasculares de agentes antineoplásicos orais										
Classificação	Medicamento	Indicações oncológicas	Dosagem usual	Selecionar efeitos adversos cardíacos						
				Prolongamento do intervalo QT	Hipertensão	Bradicardia	Taquicardia	Fibrilação atrial	Disfunção ventricular esquerda	Outro
ALK	Alectinibe (Alecensa)	CPCNP	600 mg 2x dia			++				
	Brigatinibe (Alunbrig)	CPCNP	90-180 mg/dia		+++	++				
	Ceritinibe (Zykadia)	CPCNP	450 mg/dia	++		++				
	Crizotinibe (Xalkori)	CPCNP	250 mg 2x dia	++		+++				
	Lorlatinibe (Lorbrena)	CPCNP	100 mg/dia							Bloqueio AV: ++
BCR-ABL	Bosutinibe (Bosulif)	LMC	400-600 mg/dia	+					++	
	Dasatinibe (Sprycel)	LMC, LLA	100-140 mg/dia	++					++	HAP: ++
	Imatinibe (Gleevec)	LMC, LLA, SMD, leucemia eosinofílica crônica, dermatofibrosarcoma protuberans, GIST	400-800 mg/dia		+				++	HAP: +
	Nilotinibe (Tasigna)	LMC	300-400 mg/dia	+						IM*/TVA: +++
	Ponatinibe (Iclusig)	LMC, LLA	45 mg/dia	+	+++	+	+	++	+++	IM*/TVA: +++
BRAF	Dabrafenibe (Tafinlar)	Melanoma, CPCNP, câncer anaplásico de tireoide	150 mg 2x dia	+					++	
	Encorafenibe (Braftovi)	Melanoma, câncer colorretal	300-450 mg/dia	+						
	Vemurafenibe (Zelboraf)	Melanoma	960 mg 2x dia	++	+++					
BTK	Acalabrutinibe (Calquence)	Linfoma de células do manto, LLC	100 mg 2x dia					++		
	Ibrutinibe (Imbruvica)	Linfoma de células do manto, LLC, macroglobulinemia de Waldenström, linfoma de zona marginal	420-560 mg/dia		+++			+++		Arritmia ventricular: +
	Zanubrutinibe (Brukinsa)	Linfoma de células do manto	160 mg BID ou 320 mg/dia					++		
RFCE/HER2	Lapatinibe (Tykerb)	Câncer de mama	1.250-1.500 mg/dia	+					++	
	Osimertinibe (Tagrisso)	CPCNP	80 mg/dia	+					++	
FLT3	Gilteritinibe (Xospata)	LMA	120 mg/dia	++						
	Midostaurina (Rydapt)	LMA, leucemia de mastócitos	50-100 mg 2x dia	++						

Continua na próxima página

antraciclinas possam causar disfunção VE irreversível, inclusive muitos anos após o tratamento, não há dados atuais que sugiram que os agentes orais causem disfunção VE permanente. Os mecanismos da disfunção VE observados com agentes orais não estão bem caracterizados, mas potencialmente incluem efeitos diretos (por exemplo, osimertinibe por meio da inibição do receptor do fator de crescimento epidérmico [RFCE] e das vias do receptor do fator de crescimento epidérmico

humano-2 [HER2] [12]), além de efeitos indiretos, como hipertensão e arritmias.

Os agentes orais que podem causar disfunção VE estão resumidos na Tabela 1 e na Tabela Suplementar 1. As recomendações de monitoramento da rotulagem da FDA para esses agentes estão resumidas na Tabela 2. Para agentes orais com menor incidência de disfunção VE (<10%), recomendamos uma FEVE basal e a repetição da avaliação se o paciente desenvolver sinais ou

TABELA 1 Continuação				Selecionar efeitos adversos cardíacos						
Classificação	Medicamento	Indicações oncológicas	Dosagem usual	Prolongamento do intervalo QT	Hipertensão	Bradicardia	Taquicardia	Fibrilação atrial	Disfunção ventricular esquerda	Outro
HDAC	Panobinostat (Farydak)	Mieloma múltiplo	20 mg 3 vezes/semana durante as semanas 1 e 2 de cada ciclo de 21 dias	++						IM: ++
	Vorinostat (Zolinza)	LCCT	400 mg/dia	++						TVA: ++
Terapia hormonal	Abiraterona (Zytiga)	Câncer de próstata	1.000 mg/dia		+++					
	Anastrozol (Arimidex)	Câncer de mama	1 mg/dia							IM*: ++
	Apalutamida (Erleada)	Câncer de próstata	240 mg/dia		+++				++	IM*: +
	Bicalutamida (Casodex)	Câncer de próstata	50 mg/dia		++				++	IM*: ++
	Darolutamida (Nubeqa)	Câncer de próstata	600 mg 2x dia		+				++	IM*: ++
	Enzalutamida (Xtandi)	Câncer de próstata	160 mg/dia		++					IM*: ++
	Exemestano (Aromasin)	Câncer de mama	25 mg/dia							IM: ++
	Flutamida (Eulexin)	Câncer de próstata	250 mg 3x dia		++					IM*: +
	Letrozol (Femara)	Câncer de mama	2,5 mg/dia							IM*: ++
Nilutamida (Nilandron)	Câncer de próstata	150-300 mg/dia		++				++		
Imunomodulador	Lenalidomida (Revlimid)	Mieloma múltiplo, SMD, linfoma de células do manto, linfoma folicular, linfoma de zona marginal	10 mg/dia ou 20-25 mg/dia durante 21 dias a cada ciclo de 28 dias						++	TVA: +++
	Pomalidomida (Pomalyst)	Mieloma múltiplo, sarcoma de Kaposi	4-5 mg/dia durante 21 dias a cada ciclo de 28 dias						+	TVA: ++
	Talidomida (Thalomid)	Mieloma múltiplo	200 mg/dia		+++	+			+	TVA/IM: +++
MEK	Binimetinibe (Mektovi)	Melanoma	45 mg 2x dia						++	TVA: ++
	Cobimetinibe (Cotellic)	Melanoma	60 mg/dia durante 21 dias a cada ciclo de 28 dias		+++				+++	
	Trametinibe (Mekinist)	Melanoma, CPCNP, câncer anaplásico de tireoide	2 mg/dia						++	TVA: ++

Continua na próxima página

sintomas de IC. Porém, para agentes orais com uma alta incidência de disfunção VE (>10%) (por exemplo, inibidores de BRAF em combinação com inibidores de MEK), recomendamos a avaliação periódica da FEVE a cada 3 meses durante a terapia. Os algoritmos de monitoramento para agentes orais específicos ainda são uma área de pesquisa ativa e, portanto, essas recomendações estão sujeitas a alterações conforme mais estudos do mundo real são realizados.

EXAMES DE IMAGEM

Atualmente, há uma falta de orientação específica da FDA para indicações nos medicamento sobre qual

modalidade usar para triar a disfunção VE. Historicamente, foram utilizadas varreduras de aquisição *multigate* para avaliar a FEVE devido à alta disponibilidade e capacidade de desempenho em pacientes com obesidade e janelas acústicas fracas (13). No entanto, há limitações como reprodutibilidade incerta, exposição à radiação (especialmente com testes em série) e visualização limitada de estruturas não ventriculares (14). Atualmente, a ecocardiografia bidimensional (2D) é a modalidade de exame por imagem mais utilizada para a avaliação da FEVE (15), apresentando vantagens sobre a aquisição *multigate* devido à ausência de exposição à radiação e devido à capacidade de avaliação de valvopatia e doença pericárdica. No entanto, as desvantagens incluem a

TABELA 1 Continuação				Selecionar efeitos adversos cardíacos						
Classificação	Medicamento	Indicações oncológicas	Dosagem usual	Prolongamento do intervalo QT	Hipertensão	Bradycardia	Taquicardia	Fibrilação atrial	Disfunção ventricular esquerda	Outro
VEGFR										
	Axitinibe (Inlyta)	CCR	5 mg 2x dia		+++				++	IM/TVA: ++
	Cabozantinibe (Cabometyx)	CCR, CHC	60 mg/dia		+++				++	IM/TVA: ++
	Lenvatinibe (Lenvima)	Câncer diferenciado de tireoide, CHC, câncer de endométrio, CCR	8-24 mg/dia	++	+++				++	IM/TVA: ++
	Pazopanibe (Votrient)	CCR, sarcoma de tecido mole	800 mg/dia	++	+++				+++	IM/TVA: ++
	Regorafenibe (Stivarga)	Câncer colorretal, GIST, CCR	160 mg/dia durante 21 dias a cada ciclo de 28 dias		+++					IM: +
	Sorafenibe (Nexavar)	CHC, CCR, câncer diferenciado de tireoide	400 mg 2x dia	+	+++				++	IM: ++
	Sunitinibe (Sutent)	GIST, CCR, PNET	37,5 mg/dia ou 50 mg/dia durante 4 dias a cada ciclo de 6 semanas	+	+++				+++	IM: +
	Vandetanibe (Caprelsa)	Câncer medular de tireoide	300 mg/dia	++	+++				+	
Agentes diversos (medicamento-alvo)										
	Entrectinibe (Rozlytrek) (TRK, ROS1)	CPCNP, tumores sólidos com fusão do gene NTRK	600 mg/dia	+					++	
	Everolimo (Afinitor) (mTOR)	Câncer de mama, PNET, CCR	10 mg/dia		+++					
	Fedratinibe (Inrebic) (JAK2, FKT3)	Mielofibrose	400 mg/dia						++	
	Glasdegib (Daurismo) (Via Hedgehog)	LMA	100 mg/dia	++						
	Ivosidenib (Tibsovo) (IDH1)	LMA	500 mg/dia	++						
	Niraparibe (Zejula) (PARP)	Câncer de ovário	200-300 mg/dia		+++		++			
	Ribociclib (Kisqali) (CDK 4/6)	Câncer de mama	600 mg/dia, 21 dias com/7 dias sem	++						
	Ripretinibe (Qinlock) (KIT, PDGFRA)	GIST	150 mg/dia		+++				++	
	Selpercatinibe (Retevmo) (RET)	CPCNP, câncer de tireoide	120-160 mg 2x dia	++	+++					
	Tretinoína (Vesanoid) (derivado de ácido retinoico)	LPA	45 mg/m ² /dia dividido por 2x dia		+++	+++			++	TVA: ++
<p>A representação da incidência retrata todos os efeitos adversos de grau para as toxicidades listadas, exceto para o prolongamento do intervalo QT. A representação da incidência para o prolongamento do intervalo QT retrata a incidência de QT >500 ms. Todos os dados foram extraídos da rotulagem de medicamentos aprovados pela FDA. *Associado à progressão da aterosclerose, que pode levar a infarto do miocárdio.</p> <p>+ = raro; incidência do efeito adverso <1%; ++ = incomum; incidência do efeito adverso de 1 a 10%; +++ = frequente; incidência do efeito adverso >10%; ALK = quinase do linfoma anaplásico; AV = atrioventricular; BTK = tirosina quinase de Bruton; CCR = carcinoma de células renais; CDK = quinase dependente de ciclina; CHC = carcinoma hepatocelular; CPCNP = câncer pulmonar de células não pequenas; CV = cardiovascular; CYP = citocromo P450; FDA = Food and Drug Administration; FLT3 = tirosina quinase 3 semelhante a FMS; GIST = tumor estromal gastrointestinal; HAP = hipertensão arterial pulmonar; HDAC = histona desacetilase; HER2 = receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano; IDH1 = isocitrato desidrogenase 1; IM = tromboembolismo arterial/ evento cardiovascular isquêmico; JAK2 = Janus quinase; LCCT = linfoma cutâneo de células T; KIT = receptor de fator de células-tronco; LLA = leucemia linfocítica aguda; LLC = leucemia linfocítica crônica; LMA = leucemia mieloide aguda; LMC = leucemia mieloide crônica; LPA = leucemia promielocítica aguda; MEK = proteína quinase ativada por mitógeno; MET = receptor de fator de crescimento de hepatócitos; mTOR = alvo mamífero da rapamicina; NTRK = receptor neurotrófico tirosina quinase; RFCE = receptor do fator de crescimento epidérmico; SMD = síndrome mielodisplásica; PARP = poli (ADP-ribose) polimerase; PDGFRA = receptor alfa do fator de crescimento derivado de plaquetas; PNET = tumores neuroectodérmicos primitivos; Ret = reorganizado durante a transfecção; ROS1 = espécies que reagem ao oxigênio; TRK = quinase do receptor da tropomiosina; TVA = trombose venosa e/ou arterial; VEGFR = receptor do fator de crescimento endotelial vascular.</p>										

TABELA 2 Recomendações para o monitoramento da toxicidade cardiovascular de agentes antineoplásicos orais

Alvo do medicamento	Medicamento	Monitoramento recomendado pelo fabricante no rótulo e aprovado pela FDA	Monitoramento conduzido em ensaios clínicos de fase III publicados	Recomendações para a prática clínica*	
				Monitoramento cardíaco básico	Monitoramento cardíaco durante o tratamento
ALK					
	Alectinibe (Alecensa)	Bradicardia: monitorar periodicamente	FC: semanas 0, 4, 8; depois a cada 8 semanas	FC	FC: monitoramento domiciliar diário; correlacionar com consultas presenciais
	Brigatinibe (Alunbrig)	Hipertensão: PA após 2 semanas, depois mensalmente Bradicardia: monitorar regularmente		PA/FC	PA/FC: monitoramento domiciliar diário, correlacionar com consultas presenciais FEVE: se a hipertensão se desenvolver para auxiliar no manejo
	Ceritinibe (Zykadia)	Bradicardia: monitorar periodicamente Prolongamento do intervalo QT: ECG em pacientes em risco	FC: ciclo 1, dias 1, 2, 8, 15; depois dias 1 e 15 durante ciclos subsequentes ECG: ciclo 1, dia 1; depois a cada ciclo e fim da terapia	FC ECG	FC: monitoramento domiciliar diário; correlacionar com consultas presenciais ECG: após 14 dias, depois conforme clinicamente indicado para aqueles em risco† para prolongamento do intervalo QT
	Crizotinibe (Xalkori)	Bradicardia: monitorar periodicamente Prolongamento do intervalo QT: ECG em pacientes em risco	FC: semanas 0, 4, 8; depois a cada 8 semanas ECG: dia 1 dos ciclos 1-3	FC ECG	FC: monitoramento domiciliar diário; correlacionar com consultas presenciais ECG: após 14 dias, depois conforme clinicamente indicado para aqueles em risco† para prolongamento do intervalo QT
	Lorlatinibe (Lorbrena)	Bloqueio AV: ECG na linha de base e periodicamente	ECG: ciclo 1, dias 1, 8, 15; depois, com cada ciclo até o ciclo 5	ECG	ECG: após 14 dias; depois, se o paciente desenvolver sintomas de bradicardia (fadiga, tontura, síncope etc.)
BCR-ABL					
	Bosutinibe (Bosulif)	Uma dose com cetoconazol não aumentou o QT, mas foi demonstrada em baixa frequência em ensaios clínicos Monitorar s/sx de insuficiência cardíaca	ECG: linha de base; depois a cada 4 semanas × 3 (1,5% com prolongamento do intervalo QT no estudo) FEVE: linha de base; depois conforme indicado clinicamente	ECG FEVE	ECG: após 14 dias; depois conforme clinicamente indicado para aqueles em risco† para prolongamento do intervalo QT FEVE: se s/sx da insuficiência cardíaca‡
	Dasatinibe (Sprycel)	Pode aumentar o risco de prolongamento do intervalo QT Monitorar os pacientes quanto a s/sx de disfunção cardíaca	ECG: linha de base, semana 4 e conforme indicação clínica	ECG FEVE	ECG: após 14 dias; depois conforme clinicamente indicado para aqueles em risco† para prolongamento do intervalo QT FEVE: se s/sx da insuficiência cardíaca‡ Em pacientes com dispneia, cogitar a obtenção de uma radiografia de tórax para descartar efusão pleural A hipertensão pulmonar pode contribuir para a dispneia
	Imatinibe (Gleevec)	Monitorar a insuficiência cardíaca	FEVE: linha de base, mês 3 e mês 12 (opcional)	PA FEVE	PA: monitoramento domiciliar diário, correlacionar com consultas presenciais FEVE: se s/sx da insuficiência cardíaca‡
	Nilotinibe (Tasigna)	ECG: na linha de base, no dia 8, depois periodicamente	ECG: linha de base; ciclo 1, dia 8; fim dos ciclos 3, 6, 9 e 12	ECG Painel lipídico em jejum§	ECG: após 14 dias; depois conforme clinicamente indicado para aqueles em risco† para prolongamento do intervalo QT Painel lipídico em jejum: a cada 6 meses§
	Ponatinibe (Iclusig)	PA: monitorar durante a terapia Monitorar s/sx consistente com insuficiência cardíaca	ECG: linha de base; ciclo 2, dia 1; e ciclo 3, dia 28 FEVE: linha de base e ciclo 3, dia 28	FC/PA ECG FEVE Painel lipídico em jejum§	FC/PA: monitoramento domiciliar diário; correlacionar com consultas presenciais ECG: se s/sx de arritmias FEVE: se s/sx da insuficiência cardíaca‡ Painel lipídico em jejum: a cada 6 meses§
BRAF					
	Dabrafenibe (Tafinlar)	FEVE: linha de base; em 1 mês; depois a cada 2 a 3 meses	ECG: linha de base, depois nos meses 1, 3, 6, 9, 12 FEVE: linha de base, depois nos meses 1, 3, 6, 9, 12	ECG FEVE	ECG: após 14 dias; depois conforme clinicamente indicado para aqueles em risco† para prolongamento do intervalo QT FEVE: após 1 mês e a cada 3 meses quando usado em combinação com um inibidor de MEK
	Encorafenibe (Braftovi)	Prolongamento do intervalo QT: ECG em pacientes em risco	ECG: linha de base; 1,5 h após combinação com binimetinibe; ciclo 2, dia 1; depois a cada 12 semanas	ECG FEVE	ECG: após 14 dias; depois conforme clinicamente indicado para aqueles em risco† para prolongamento do intervalo QT FEVE: após 1 mês e a cada 3 meses quando usado em combinação com um inibidor de MEK
	Vemurafenibe (Zelboraf)	Prolongamento do intervalo QT: ECG na linha de base, no dia 15, depois mensalmente × 3 meses e, depois, a cada 3 meses		FC/PA ECG FEVE	FC/PA: monitoramento domiciliar diário; correlacionar com consultas presenciais ECG: após 14 dias, depois conforme clinicamente indicado para aqueles em risco† para prolongamento do intervalo QT FEVE: após 1 mês e, então, a cada 3 meses quando usado em combinação com um inibidor de MEK
BTK					
	Acalabrutinibe (Calquence)	Monitorar quanto a fibrilação atrial e flutter atrial		ECG	ECG: se s/sx de arritmias FC: monitoramento domiciliar diário; correlacionar com consultas presenciais
	Ibrutinibe (Imbruvica)	PA: monitorar durante a terapia Monitorar pacientes clinicamente quanto a arritmias cardíacas		PA ECG	PA/FC: monitoramento domiciliar diário; correlacionar com consultas presenciais FEVE: se a hipertensão se desenvolver para auxiliar no manejo ECG: se s/sx de arritmias
	Zanubrutinibe (Brukinsa)	Monitorar quanto a fibrilação atrial e flutter atrial		ECG	ECG: se s/sx de arritmias FC: monitoramento domiciliar diário; correlacionar com consultas presenciais

Continua na próxima página

TABELA 2 Continuação					
Alvo do medicamento	Medicamento	Monitoramento recomendado pelo fabricante no rótulo e aprovado pela FDA	Monitoramento conduzido em ensaios clínicos de fase III publicados	Recomendações para a prática clínica*	
				Monitoramento cardíaco básico	Monitoramento cardíaco durante o tratamento
RFCE/HER2					
	Lapatinibe (Tykerb)	Prolongamento do intervalo QT: cogitar ECG em pacientes em risco FEVE: linha de base e durante o tratamento - monitorado em intervalos de 8 semanas nos ensaios clínicos		ECG FEVE	ECG: após 14 dias, depois conforme clinicamente indicado para aqueles em risco† para prolongamento do intervalo QT FEVE: se s/sx da insuficiência cardíaca‡
	Osimertinib (Tagrisso)	Prolongamento do intervalo QT: ECG em pacientes em risco FEVE: na linha de base e durante o tratamento em pacientes com fatores de risco cardíaco ou se desenvolver s/sx	ECG: ciclo 1, dias 1, 8 e 15; dia 1 dos ciclos 2 a 6; depois a cada 6 semanas FEVE: ciclo 1, dia 1; depois a cada 12 semanas	ECG FEVE	ECG: após 14 dias; depois conforme clinicamente indicado para aqueles em risco† para prolongamento do intervalo QT FEVE: se s/sx da insuficiência cardíaca‡
FLT3					
	Gilteritinibe (Xospata)	Prolongamento do intervalo QT: ECG na linha de base; nos dias 1 e 8 do ciclo 1; depois no dia 1 dos ciclos 2 e 3		ECG	ECG: após 14 dias, depois conforme clinicamente indicado para aqueles em risco† para prolongamento do intervalo QT
	Midostaurina (Rydapt)	Prolongamento do intervalo QT: ECG se realizado simultaneamente com medicamentos que podem prolongar o intervalo QT	ECG: antes do medicamento nos dias 1, 3 e 14 de cada ciclo de indução e consolidação e dia 1 de cada ciclo de terapia de continuação	ECG	ECG: após 14 dias, depois conforme clinicamente indicado para aqueles em risco† para prolongamento do intervalo QT
HDAC					
	Panobinostat (Farydak)	Prolongamento do intervalo QT: ECG na linha de base, depois periodicamente	ECG: ao longo dos primeiros 8 ciclos	ECG	ECG: após 14 dias, depois conforme clinicamente indicado para aqueles em risco† para prolongamento do intervalo QT
	Vorinostat (Zolinza)	Prolongamento do intervalo QT: aumentos do QT demonstrados em estudos clínicos Bula canadense: ECG na linha de base, depois periodicamente	ECG: linha de base e dia 15 do ciclo 1; realizar mais rotineiramente conforme indicação clínica	ECG	ECG: após 14 dias, depois conforme clinicamente indicado para aqueles em risco† para prolongamento do intervalo QT
Terapia hormonal					
	Abiraterona (Zytiga)	Excesso de mineralocorticoide: monitorar a pressão arterial pelo menos uma vez por mês		PA PAINEL lipídico em jejum§	PA: monitoramento domiciliar diário; correlacionar com consultas presenciais FEVE: se a hipertensão se desenvolver para auxiliar no manejo PAINEL lipídico em jejum a cada 6 meses§
	Apalutamida (Erleada)	Efeitos cardíacos descritos; nenhuma recomendação de monitoramento fornecida		PA FEVE PAINEL lipídico em jejum§	PA: monitoramento domiciliar diário; correlacionar com consultas presenciais FEVE: se s/sx da insuficiência cardíaca‡ PAINEL lipídico em jejum a cada 6 meses§
	Bicalutamida (Casodex)	Efeitos cardíacos descritos; nenhuma recomendação de monitoramento fornecida		PA FEVE PAINEL lipídico em jejum§	PA: monitoramento domiciliar diário; correlacionar com consultas presenciais FEVE: se s/sx da insuficiência cardíaca‡ PAINEL lipídico em jejum a cada 6 meses§
	Darolutamida (Nubeqa)	Efeitos cardíacos descritos; nenhuma recomendação de monitoramento fornecida		PA FEVE PAINEL lipídico em jejum§	PA: monitoramento domiciliar diário; correlacionar com consultas presenciais FEVE: se s/sx da insuficiência cardíaca‡ PAINEL lipídico em jejum a cada 6 meses§
	Enzalutamida (Xtandi)	Efeitos cardíacos descritos; nenhuma recomendação de monitoramento fornecida		PA PAINEL lipídico em jejum§	PA: monitoramento domiciliar diário; correlacionar com consultas presenciais FEVE: se a hipertensão se desenvolver para auxiliar no manejo PAINEL lipídico em jejum a cada 6 meses§
	Flutamida (Eulexin)	Efeitos cardíacos descritos; nenhuma recomendação de monitoramento fornecida		PA PAINEL lipídico em jejum§	PA: monitoramento domiciliar diário; correlacionar com consultas presenciais FEVE: se a hipertensão se desenvolver para auxiliar no manejo PAINEL lipídico em jejum a cada 6 meses§
	Nilutamida (Nilandron)	Efeitos cardíacos descritos; nenhuma recomendação de monitoramento fornecida		PA FEVE PAINEL lipídico em jejum§	PA: monitoramento domiciliar diário; correlacionar com consultas presenciais FEVE: se s/sx da insuficiência cardíaca‡ PAINEL lipídico em jejum a cada 6 meses§

Continua na próxima página

baixa qualidade de imagem em pessoas com hábitos corporais complexos, variabilidade interobservador significativa e insensibilidade para detectar pequenas mudanças na FEVE (16), reprodutibilidade subideal (17) e grande influência das condições de carga na medição da FEVE. O método recomendado do volume VE e da

quantificação da FEVE em ecocardiografia 2D é a técnica de Simpson do biplano modificado (método dos discos) (15,18). Agentes de realce ultrassônico como o Definity (Lantheus, North Billerica, Massachusetts, EUA) podem melhorar a definição endocárdica e devem ser utilizados quando dois segmentos contíguos do VE não puderem

TABELA 2 Continuação					
Alvo do medicamento	Medicamento	Monitoramento recomendado pelo fabricante no rótulo e aprovado pela FDA	Monitoramento conduzido em ensaios clínicos de fase III publicados	Recomendações para a prática clínica*	
				Monitoramento cardíaco básico	Monitoramento cardíaco durante o tratamento
Imunomoduladores					
	Lenalidomida (Revlimid)	Efeitos cardíacos descritos; nenhuma recomendação de monitoramento fornecida	FEVE: de acordo com a decisão do médico	FEVE	FEVE: se s/sx da insuficiência cardíaca‡ Monitorar s/sx da trombose venosa/arterial
	Pomalidomida (Pomalyst)	Efeitos cardíacos descritos, mas sem recomendações de monitoramento		FEVE	FEVE: se s/sx da insuficiência cardíaca‡ Monitorar s/sx da trombose venosa/arterial
	Talidomida (Thalomid)	Efeitos cardíacos descritos, mas sem recomendações de monitoramento		FC/PA FEVE	FC/PA: monitoramento domiciliar diário, correlacionar com consultas presenciais FEVE: se s/sx da insuficiência cardíaca‡ Monitorar s/sx da trombose venosa/arterial
MEK					
	Binimetinibe (Mektovi)	FEVE: na linha de base, após 1 mês e depois a cada 2 a 3 meses		FEVE	FEVE: após 1 mês, depois a cada 3 meses
	Cobimetinibe (Cotellic)	FEVE: antes do tratamento, após 1 mês e, posteriormente, a cada 3 meses; após uma redução ou interrupção da dose em 2, 4, 10 e 16 semanas; depois conforme indicado clinicamente		PA FEVE	PA: monitoramento domiciliar diário; correlacionar com consultas presenciais FEVE: após 1 mês, depois a cada 3 meses
	Trametinibe (Mekinist)	FEVE: na linha de base, em 1 mês e depois a cada 2 a 3 meses		FEVE	FEVE: após 1 mês, depois a cada 3 meses
VEGFR					
	Axitinibe (Inlyta)	Hipertensão: monitorar conforme necessário Monitorar s/sx da insuficiência cardíaca	PA: linha de base, semanas 2 e 4 e depois a cada 4 semanas	PA FEVE	PA: monitoramento domiciliar diário; correlacionar com consultas presenciais FEVE: se s/sx da insuficiência cardíaca‡
	Cabozantinibe (Cabometyx)	Hipertensão: monitorar regularmente	SV: linha de base; semanas 3, 5, 7 e 9; depois a cada 4 semanas	PA FEVE	PA: monitoramento domiciliar diário; correlacionar com consultas presenciais FEVE: se s/sx da insuficiência cardíaca‡
	Lenvatinibe (Lenvima)	Hipertensão: monitorar na semana 1; depois a cada 2 semanas x 2 meses; depois mensalmente Prolongamento do intervalo QT: ECG em pacientes em risco Monitorar s/sx da disfunção cardíaca	ECG: dia 1 de cada ciclo FEVE: na linha de base; depois a cada 16 semanas ou antes, se clinicamente indicado	PA ECG FEVE	PA: monitoramento domiciliar diário; correlacionar com consultas presenciais ECG: após 14 dias, depois conforme clinicamente indicado para aqueles em risco† para prolongamento do intervalo QT FEVE: se s/sx da insuficiência cardíaca‡
	Pazopanibe (Votrient)	Hipertensão: monitorar na linha de base e dentro de 1 semana após o início, depois frequentemente Prolongamento do intervalo QT: ECG na linha de base e monitoramento periódico FEVE: avaliação basal e periódica em pacientes em risco	PA: dias 1, 14, 28 e 42 dos ciclos de 1 a 4 (ciclos de 6 semanas); dias 28 e 42 do ciclo 5+ ECG: dia 1 do ciclo 1, depois dia 28 de cada ciclo par (ciclos de 6 semanas) FEVE: dia 1 do ciclo 1; depois dia 28 do ciclo 3; depois conforme indicado clinicamente	PA ECG FEVE	PA: monitoramento domiciliar diário; correlacionar com consultas presenciais ECG: após 14 dias, depois conforme clinicamente indicado para aqueles em risco† para prolongamento do intervalo QT FEVE: se s/sx da insuficiência cardíaca‡
	Regorafenibe (Stivarga)	Hipertensão: monitorar semanalmente durante as primeiras 6 semanas; depois, a cada ciclo		PA	PA: monitoramento domiciliar diário, correlacionar com consultas presenciais FEVE: se a hipertensão se desenvolver para auxiliar no manejo
	Sorafenibe (Nexavar)	Hipertensão: monitorar semanalmente durante as primeiras 6 semanas; depois, periodicamente Prolongamento do intervalo QT: ECG em pacientes em risco	ECG conforme necessário na linha de base e no dia 1 de cada ciclo	PA ECG FEVE	PA: monitoramento domiciliar diário; correlacionar com consultas presenciais ECG: após 14 dias, depois conforme clinicamente indicado para aqueles em risco† para prolongamento do intervalo QT FEVE: se s/sx da insuficiência cardíaca‡
	Sunitinibe (Sutent)	Hipertensão: monitorar Avaliações basais e periódicas do prolongamento do intervalo QT: cogitar o monitoramento periódico do ECG em todos os pacientes; recomendar o monitoramento se estiver em risco A FEVE deve ser cogitada na linha de base e periodicamente conforme indicado clinicamente durante a terapia	PA: dia 1 de todos os ciclos ECG: linha de base e dia 28 do ciclo 1; dia 1 dos ciclos subsequentes FEVE: linha de base, dia 1 dos ciclos subsequentes	PA ECG FEVE	PA: monitoramento domiciliar diário; correlacionar com consultas presenciais ECG: após 14 dias, depois conforme clinicamente indicado para aqueles em risco† para prolongamento do intervalo QT FEVE: se s/sx da insuficiência cardíaca‡
	Vandetanibe (Caprelsa)	Hipertensão: monitorar Prolongamento do intervalo QT: ECG na linha de base, após 2 a 4 semanas, após 8 a 12 semanas, depois a cada 3 meses Monitorar s/sx da insuficiência cardíaca		PA ECG FEVE	PA: monitoramento domiciliar diário; correlacionar com consultas presenciais ECG: após 14 dias, depois conforme clinicamente indicado para aqueles em risco† para prolongamento do intervalo QT FEVE: se s/sx da insuficiência cardíaca‡

TABELA 2 Continuação

Alvo do medicamento	Medicamento	Monitoramento recomendado pelo fabricante no rótulo e aprovado pela FDA	Monitoramento conduzido em ensaios clínicos de fase III publicados	Recomendações para a prática clínica*	
				Monitoramento cardíaco básico	Monitoramento cardíaco durante o tratamento
Terapias diversas					
	Entrectinibe (Rozlytrek)	Prolongamento do intervalo QT: ECG na linha de base e periodicamente se em risco FEVE: linha de base em pacientes em risco; depois, se o paciente desenvolver s/sx		ECG FEVE	ECG: após 14 dias; depois conforme clinicamente indicado para aqueles em risco [†] para prolongamento do intervalo QT FEVE: se s/sx da insuficiência cardíaca [‡]
	Everolimo (Afinitor)	Hipertensão: sem recomendações de monitoramento		PA Painel lipídico em jejum [§]	PA: monitoramento domiciliar diário; correlacionar com consultas presenciais FEVE: se a hipertensão se desenvolver para auxiliar no manejo Painel lipídico em jejum a cada 6 meses [§]
	Fedratinibe (Inrebic)	Incidência de 5% de insuficiência cardíaca, mas sem recomendações de monitoramento		FEVE	FEVE: se s/sx de insuficiência cardíaca [‡]
	Glasdegib (Daurismo)	Prolongamento do intervalo QT: ECG na linha de base, na semana 1 e depois mensalmente × 2 meses; cogite monitorar com mais frequência em pacientes em risco		ECG	ECG: após 14 dias, depois conforme clinicamente indicado para aqueles em risco [†] para prolongamento do intervalo QT
	Ivosidenib (Tibsovo)	Prolongamento do intervalo QT: ECG semanalmente nas primeiras 3 semanas, depois mensalmente		ECG	ECG: após 14 dias, depois conforme clinicamente indicado para aqueles em risco [†] para prolongamento do intervalo QT
	Niraparibe (Zejula)	Monitorar FC/PA mensalmente × 1 ano e periodicamente a partir de então		FC/PA	FC/PA: monitoramento domiciliar diário; correlacionar com consultas presenciais FEVE: se a hipertensão se desenvolver para auxiliar no manejo
	Ribociclibe (Kisqali)	Prolongamento do intervalo QT: ECG na linha de base e, aproximadamente, no dia 14 do primeiro ciclo; depois, no início do segundo ciclo		ECG	ECG: após 14 dias, depois conforme clinicamente indicado para aqueles em risco [†] para prolongamento do intervalo QT
	Ripretinibe (Qinlock)	PA: monitorar regularmente durante o tratamento FEVE: linha de base e conforme indicação clínica	FEVE: linha de base e a cada terceiro ciclo	PA FEVE	PA: monitoramento domiciliar diário; correlacionar com consultas presenciais FEVE: se s/sx da insuficiência cardíaca [‡]
	Selpercatinibe (Retevmo)	PA: linha de base, após 1 semana e, depois, pelo menos mensalmente Prolongamento do intervalo QT: ECG na linha de base e periodicamente em pacientes com risco de prolongamento do intervalo QT; monitoramento mais frequente com inibidores do CYP3A concomitantes	Não disponível	PA ECG	PA: monitoramento domiciliar diário; correlacionar com consultas presenciais FEVE: se a hipertensão se desenvolver para auxiliar no manejo ECG: após 14 dias, depois conforme clinicamente indicado para aqueles em risco [†] para prolongamento do intervalo QT
	Tretinoína (Vesanoid)	Insuficiência cardíaca descrita, mas sem recomendações de monitoramento		FC/PA FEVE	FC/PA: monitoramento domiciliar diário, correlacionar com consultas presenciais FEVE: se s/sx da insuficiência cardíaca [‡]

* As recomendações parecem razoáveis com base na avaliação de rotulagem da FDA, no monitoramento em ensaios clínicos de fase III publicados e na experiência clínica. [†] Entre os pacientes com risco de prolongamento do QT, estão aqueles com síndrome congênita do QT longo ou QT ≥ 480 ms no sexo feminino ou 470 ms no sexo masculino na linha de base; insuficiência cardíaca congestiva; bradiarritmias; anormalidades eletrolíticas; ou aqueles em medicamentos concomitantes conhecidos por prolongar o intervalo QT. [‡] O monitoramento da FEVE é recomendado para qualquer paciente que desenvolva sintomas de insuficiência cardíaca, como dispnéia, edema, agravamento da fadiga, distensão venosa jugular etc. [§] O uso de aspirina é razoável, a menos que contraindicado, em pacientes com aterosclerose.
AV = atrioventricular; PA = pressão arterial; ECG = eletrocardiograma; FC = frequência cardíaca; FEVE = fração de ejeção ventricular esquerda; s/sx = sinais ou sintomas; SV = sinais vitais; outras abreviaturas conforme a Tabela 1.

ser visualizados de uma vista apical (19,20). A ecocardiografia tridimensional (3D) de alta qualidade oferece melhor reprodutibilidade (15,17,21) e variabilidade intra e interobservador e teste-reteste (22) porque não sofre suposições geométricas e minimiza o encurtamento. No entanto, há uma curva de aprendizado na aquisição e análise dos exames por imagem (21), e a ecocardiografia 3D é mais cara e apresenta menor disponibilidade do que a ecocardiografia 2D.

Vários estudos descobriram que o *strain* longitudinal global (SLG) ecocardiográfico do VE pode

detectar disfunção subclínica do VE precocemente em pacientes que receberam antraciclina e/ou trastuzumabe (23,24). O SLG também demonstrou ser superior na predição de mortalidade por todas as causas em comparação à FEVE (25), além de fornecer melhor estratificação de risco em indivíduos com IC (26). No entanto, o SLG depende da qualidade da imagem e do *software* do fornecedor e é influenciado pelas condições de carregamento (15). Uma revisão recente conduzida por Liu et al. (27) detalha quando e como usar o SLG na cardio-oncologia.

A ressonância magnética cardíaca (RMC) é considerada o padrão-ouro na medição da FEVE (28), com resolução espacial significativamente melhor em comparação à ecocardiografia 2D (29), que possibilita medições altamente precisas e reprodutíveis da FEVE, dos volumes e da massa ventricular (30,31). Ela possibilita uma varredura de vários planos e não faz suposições geométricas como a ecocardiografia 2D nem depende de janelas acústicas ideais. Com base nessas vantagens, o documento de consenso de especialistas da *American Society of Echocardiography/European Association of Cardiovascular* recomenda que a RMC seja cogitada se a FEVE calculada estiver próxima do limite de 53%, se a interrupção da quimioterapia estiver sendo cogitada ou se a qualidade da imagem da ecocardiografia for subideal (15). A RMC também dá informações sobre a caracterização do tecido, como a presença de fibrose miocárdica, por meio de técnicas de mapeamento T1 e T2, cálculo da fração de volume extracelular ou alterações seriadas na deformação miocárdica que podem auxiliar na detecção de DCRTA subclínica (32-34). Como desvantagens, a RMC apresenta disponibilidade reduzida, claustrofobia do paciente e contra-indicação em pacientes com dispositivos ferromagnéticos, como expansores de tecido mamário (15).

BIOMARCADORES CARDÍACOS

Os biomarcadores têm o potencial de identificar a cardiotoxicidade subclínica antes do início da IC. A troponina I é sensível e específica para lesão miocárdica (35) e se mostrou elevada em indivíduos em quimioterapia tradicional, como antraciclina e trastuzumabe, bem como em agentes mais novos, como ITQs (36-40). A troponina de alta sensibilidade tem um alto valor preditivo negativo para o declínio da FEVE, identificando, assim, pacientes que podem ter baixo risco para DCRTA (15). Um estudo sugeriu que o SLG acoplado à troponina ultrasensível aumentou a sensibilidade na detecção de DCRTA (38). São necessárias mais pesquisas em relação ao tempo de extração de troponina, aos pontos de corte ideais para melhorar o desempenho diagnóstico e às maneiras de aumentar a especificidade de um valor de troponina positivo. Ainda que as indicações da FDA não mencionem especificamente a medição de biomarcadores cardíacos no contexto de agentes orais que possam causar disfunção VE, um número crescente de relatórios publicados corrobora o seu uso em pacientes com alto risco CV basal, bem como o monitoramento em série em pacientes que necessitam de quimioterapia de longo prazo para reduzir a carga/custo do exame de imagem cardíaca nesse contexto (41).

MANEJO DA DISFUNÇÃO VE

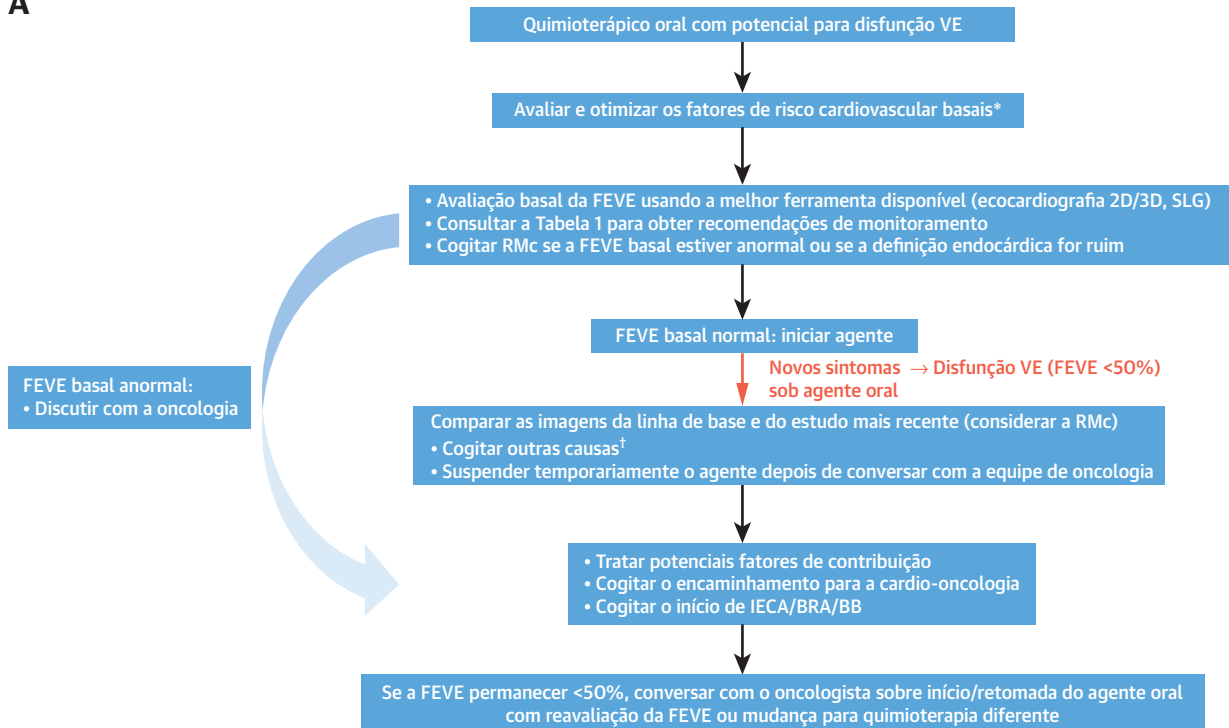
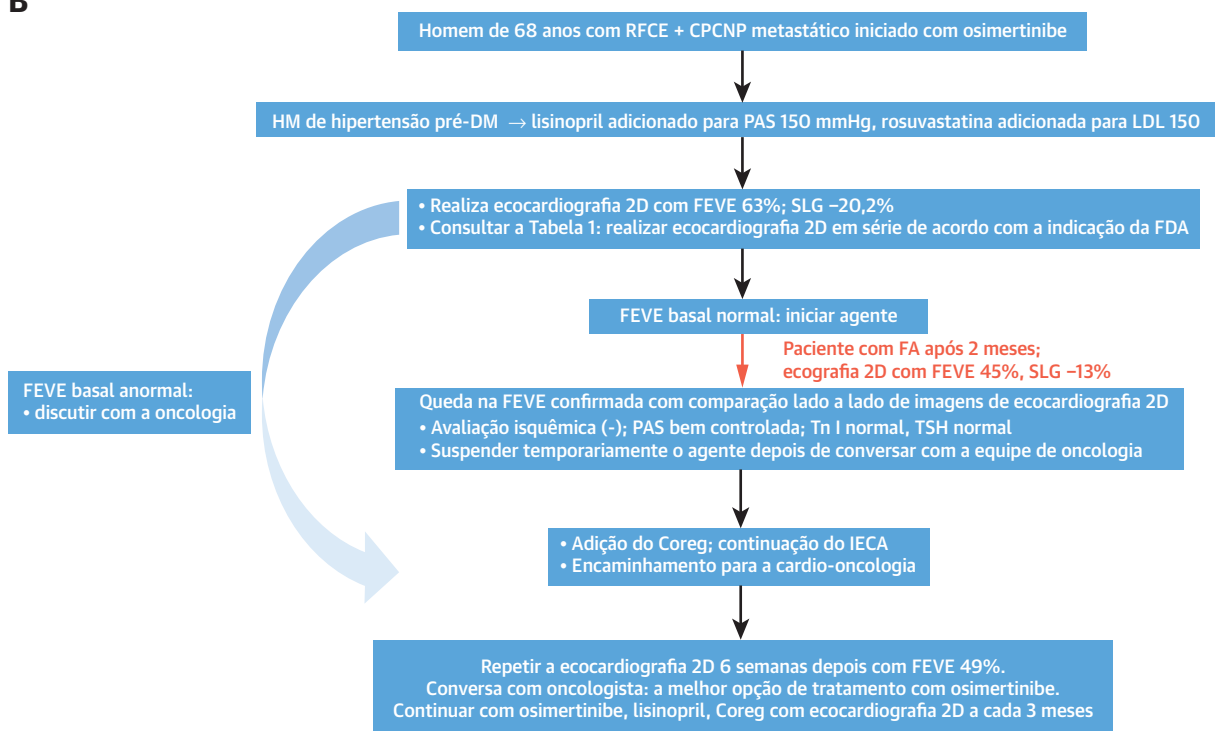
É importante verificar a diminuição da FEVE, mesmo que assintomática, porque o tratamento com betabloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina ou bloqueadores do receptor de angiotensina (BRAs) mostrou melhorar a FEVE e os sintomas de IC, bem como prevenir o aparecimento de sintomas antes de eles ocorrerem (42). No cenário de disfunção VE, a implementação dessas terapias é uma indicação de Classe I, de acordo com as diretrizes do ACC/AHA (42). Alguns estudos menores também demonstraram o benefício desses medicamentos, incluindo sacubitril/valsartana, no cenário de exposição a antraciclina e/ou trastuzumabe (43-45). Embora faltem dados com agentes orais, a utilização dessas terapias cardioprotetoras também pode ter um papel na prevenção e no tratamento da disfunção VE nesse contexto.

A Figura 1 mostra uma proposta de algoritmo de monitoramento da função VE e um caso clínico destacando as estratégias de manejo. As pérolas clínicas para a disfunção VE são apresentadas na Tabela 3. Além de fornecer os cuidados adequados para a IC, a colaboração multidisciplinar contínua entre a equipe de oncologia e CV é importante para determinar o risco/benefício de continuar a terapia contra o câncer. A interrupção da terapia oncológica pode ter implicações significativas na mortalidade por câncer, conforme mostrado por um estudo recente que demonstrou aumento do risco de recorrência do câncer de mama com a interrupção do trastuzumabe (46). No entanto, a continuação do trastuzumabe também foi recentemente demonstrada segura em pacientes com disfunção VE assintomática, desde que estivessem sendo tratados com medicamentos cardioprotetores apropriados e monitorados de perto por um cardiologista (47,48). Por fim, ao iniciar agentes orais, as diretrizes recentes recomendam uma abordagem semelhante à do início de antraciclina ou trastuzumabe, incluindo modificação agressiva do fator de risco e cogitação da troca da terapia anti-hipertensiva basal para medicamentos potencialmente cardioprotetores, como betabloqueadores e moduladores neuro-hormonais, até que mais dados estejam disponíveis (6,49).

ARRITMIAS E PROLONGAMENTO DO INTERVALO QT: MONITORAMENTO E MANEJO

TAQUIARRITMIAS ATRIAIS E VENTRICULARES.

Pacientes com câncer frequentemente apresentam taquicardia devido a vários fatores. Muitas vezes, é uma taquicardia sinusal, que pode ser uma manifestação da disfunção autonômica da terapêutica do câncer ou uma consequência de outro problema

FIGURA 1 Disfunção VE devido a agentes antineoplásicos orais**A****B**

médico (como embolia pulmonar, desidratação, dor ou infecção). Vários agentes orais têm sido associados a taquiarritmias atriais e ventriculares, ainda que a incidência exata para muitos desses tratamentos não seja conhecida (Tabela 1, Tabela Suplementar 2) (50). É necessária uma abordagem mais sistemática para a avaliação de arritmia para quantificar melhor a carga e para ajudar a desenvolver o tratamento adequado e as estratégias de prevenção. Em geral, pacientes com câncer com taquicardia devem ser encaminhados para um ECG.

O ibrutinibe é um inibidor de pequena molécula da tirosina quinase de Bruton (BTK) utilizado no tratamento de várias malignidades de células B e tem sido associado a arritmias atriais e ventriculares. As taxas de FA associada ao ibrutinibe variam de 5 a 15%, com várias revisões sistemáticas e metanálises relatando risco relativo entre 3,5 e 8,8 (51-53). O manejo da FA associada ao ibrutinibe pode ser complexo. Em geral, os bloqueadores dos canais de cálcio não diidropirídnicos (BCCND) devem ser evitados devido às interações com o citocromo P450 (CYP3A4), as quais podem levar ao aumento das concentrações de ibrutinibe. De modo semelhante, a digoxina também deve ser usada com cautela, visto que os níveis podem aumentar no contexto de uso do ibrutinibe devido à inibição da glicoproteína-p por esse último medicamento. A maioria dos medicamentos antiarrítmicos apresenta interações semelhantes com essas vias metabólicas. Em geral, os betabloqueadores são considerados relativamente seguros. Além disso, o uso de anticoagulação para minimizar o risco de tromboembolismo no contexto da FA é complexo, uma vez que o ibrutinibe aumenta o risco de sangramento devido aos seus efeitos inibitórios na função plaquetária. Os antagonistas da vitamina K não devem ser usados devido ao aumento das taxas de hematomas subdurais relatado em estudos de linfoma de células do manto. Os agentes anticoagulantes orais diretos parecem ser relativamente seguros, embora faltem estudos dedicados nessa população e as interações com o CYP3A4 e a glicoproteína-p possam levar ao aumento das concentrações do medicamento e a sangramentos. O envolvimento da farmácia pode ajudar significativamente na determinação do tratamento ideal (54,55).

TABELA 3 Pérolas clínicas: disfunção VE devido a agentes antineoplásicos orais

Obter a FEVE basal com a melhor técnica disponível (na maioria das vezes, ecocardiografia 2D com medição volumétrica pelo biplano de Simpson) antes do início da terapia oral cardioprotóxica. Repetir os exames de imagem usando a mesma modalidade em caso de novos sintomas do paciente ou mudança no quadro clínico. As imagens do estudo devem ser revisadas e comparadas com as imagens basais para garantir que as variações da FEVE estejam realmente presentes.

Cogitar RMC se houver discrepâncias na FEVE sequencial, se for observada uma FEVE limítrofe ou se as janelas de imagem do ecocardiograma forem fracas, apesar da administração de contraste.

Quando for observada disfunção VE (na linha de base ou após o início da terapia), recomenda-se descartar causas isquêmicas e não isquêmicas reversíveis. Cogitar encaminhar para a cardio-oncologia no início da disfunção VE ou antes disso.

O inibidor da ECA/BRA/BB usado para tratar outras formas de insuficiência cardíaca com FEVE reduzida também deve ser iniciado em caso de disfunção VE com agentes orais.

A abordagem multidisciplinar é essencial quando ocorre disfunção VE, comparando o risco e o benefício de continuar com a quimioterapia oral.

2D = bidimensional; BB = betabloqueador; BRA = bloqueador dos receptores de angiotensina; ECA = enzima conversora de angiotensina; FEVE = fração de ejeção ventricular esquerda; RMC = ressonância magnética cardíaca; VE = ventricular esquerda.

Mais recentemente, também foram relatadas arritmias ventriculares com ibrutinibe, embora a incidência seja significativamente menor que a de FA (56). A incidência de arritmias ventriculares foi estimada em 596 por 100.000 pessoas-ano (57). As arritmias ventriculares não estão relacionadas ao prolongamento do intervalo QT e, de fato, os dados sugerem encurtamento do intervalo QT com ibrutinibe (58). O mecanismo da arritmogênese associado ao ibrutinibe não está bem estabelecido, mas pode estar relacionado à inibição no alvo da BTK cardíaca, inibição fora do alvo da via da fosfoinositídeo 3-quinase (PI3K) ou SRC quinase C-terminal ou automação aumentada de efeitos na manipulação dos canais de cálcio (59,60).

BRADIARRITMIAS. Embora a bradicardia possa ocorrer com agentes orais, é rara a ocorrência de doença de condução grave ou sintomática que exija o implante de marca-passo. A bradicardia está mais associada aos inibidores da quinase do linfoma anaplásico (ALK) crizotinibe e ceritinibe, que são usados para tratar câncer pulmonar de células não pequenas. Na maioria dos casos, os pacientes são assintomáticos, porém, em casos raros, é preciso reduzir a dose (61). De modo mais comum, a bradicardia resulta de interações medicamentosas, como BCCND e agentes quimioterápicos, que impactam o sistema CYP3A4. De modo semelhante, o imatinibe (usado para tratar

FIGURA 1 Disfunção VE devido a agentes antineoplásicos orais

(A) Algoritmo de monitoramento e manejo da disfunção VE para agentes antineoplásicos orais. (B) Cenário clínico para disfunção VE devido a um agente antineoplásico oral. *Fatores de risco basais: histórico familiar de doenças cardiovasculares, tolerância a exercícios, hipertensão, lipídios, glicose, tabaco, obesidade. †Causas: isquemia, hipertensão, arritmia, miocardite, anormalidades da tireoide, genética. 2D/3D = bidimensional/tridimensional; BB = betabloqueador; BRA = bloqueador dos receptores de angiotensina; CPCNP = câncer pulmonar de células não pequenas; DM = diabetes melito; FA = falta de ar; FDA = Food and Drug Administration; FEVE = fração de ejeção ventricular esquerda; HM = histórico médico; IECA = inibidor da enzima conversora da angiotensina; LDL = lipoproteína de baixa densidade; PAS = pressão arterial sistólica; RMC = ressonância magnética cardíaca; RFCE = receptor do fator de crescimento epidérmico; SLG = strain longitudinal global; Tn I = troponina I; VE = ventricular esquerda; TSH = hormônio estimulante da tireoide.

TABELA 4 Medicamentos a serem evitados (se possível) em pacientes em uso de agentes antineoplásicos orais com potencial de prolongamento do intervalo QT

Agentes anti-infecciosos	Antieméticos	Antidepressivos	Agentes neurolépticos	Agentes antiarrítmicos	Outro
Fluoroquinolonas Ciprofloxacino Levofloxacina Moxifloxacina Antibióticos macrolídeos Azitromicina Clarithromicina Eritromicina Antifúngicos azólicos Fluconazol Itraconazol Cetoconazol Voriconazol Antimaláricos Cloroquina Hidroxicloroquina Mefloquina	Domperidona Droperidol Ondansetrona	ISRS Citalopram Escitalopram Fluoxetina Paroxetina Sertralina Trazodona IRSN Venlafaxina ATCs Amitriptilina Clomipramina Desipramina Doxepina Imipramina Nortriptilina	Clozapina Tioridazina Haloperidol Quetiapina Risperidona Ziprasidona	Amiodarona Disopiramida Dofetilida Dronedarona Ibutilida Procainamida Quinidina Sotalol	Fosfenitoína Metadona Metilfenidato Fenitoína

ATC = antidepressivo tricíclico; IRSN = inibidor de recaptação da serotonina e noradrenalina; ISRS = inibidor seletivo da recaptação da serotonina.

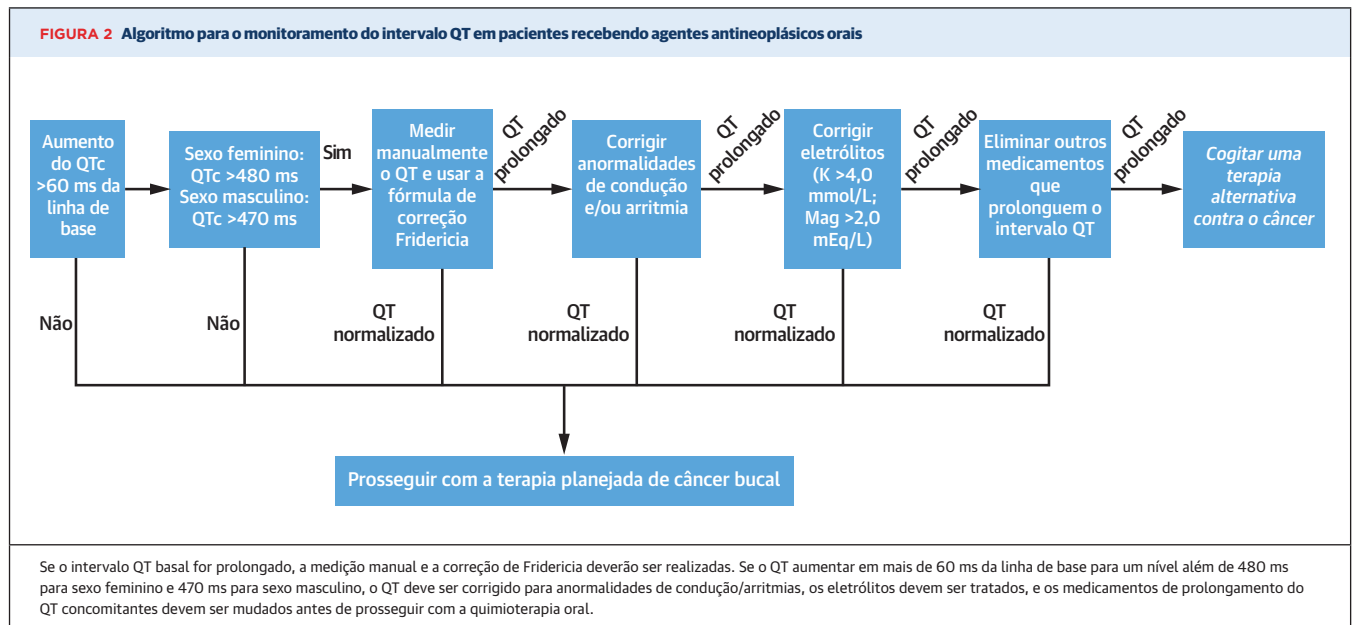
a leucemia mieloide crônica) e a abiraterona (antiandrogênio para câncer de próstata metastático) têm impacto no metabolismo do CYP2D6, que pode aumentar as concentrações de betabloqueadores, levando à bradicardia (62,63). Também deve ser reconhecido que condições médicas como hipotireoidismo, apneia obstrutiva do sono e aumento do tônus vagal por vômitos podem levar à bradicardia e devem ser considerados no diferencial de um paciente com baixa frequência cardíaca (64).

PROLONGAMENTO DO INTERVALO QT. Outras anormalidades eletrofisiológicas, como o prolongamento do intervalo QT, também estão frequentemente presentes com agentes antineoplásicos orais (Tabela 1, Tabela Suplementar 3) (50). A heterogeneidade na repolarização ventricular pode levar à predisposição de arritmia ventricular com *torsade de pointes* (TdP) com risco de vida. Sabe-se bem que o intervalo QT é um substituto relativamente ruim para identificar esse fenômeno. No entanto, são poucas as outras alternativas facilmente mensuráveis e, portanto, o intervalo QT tem sido amplamente adotado para avaliar o risco.

A avaliação precisa do intervalo QT pode ser complexa, e a confiança excessiva no QT corrigido (QTc) eletrônico registrado pela máquina de ECG pode levar a valores imprecisos e afetar adversamente os cuidados ao paciente (Tabela Suplementar 6) (65). Por essas razões, recomenda-se que os oncologistas consultem um cardiologista/cardio-oncologista para ajudar na medição e no manejo adequados do intervalo QT. A fórmula de Bazett (QTcB) é o algoritmo usado com mais frequência para a avaliação eletrocardiográfica eletrônica do intervalo QT e, portanto, é conhecida pela maioria dos médicos. Infelizmente, a QTcB também é a fórmula de correção mais propensa a erros, uma vez que realiza

hipercorreções significativas em frequências cardíacas mais rápidas e correções insuficientes em frequências cardíacas mais lentas. Como alternativa, a fórmula de Fridericia (QTcF) fornece valores mais precisos durante a taquicardia ou bradicardia. Embora esses métodos não tenham sido diretamente comparados para determinar qual é o mais preciso para a predição de TdP, geralmente é recomendado o uso da QTcF ao avaliar pacientes com câncer (66,67).

O prolongamento do intervalo QT frequentemente resulta dos efeitos no alvo ou fora do alvo de vários fármacos oncológicos e não oncológicos. Mais comumente, isso se deve à inibição direta dos canais de potássio IKr; no entanto, os efeitos nos canais de sódio ou nas vias de sinalização intracelular, como a via PI3K, também podem levar ao prolongamento da repolarização (68). O arsênio é a terapia contra o câncer mais associada ao prolongamento do intervalo QT, embora muitos agentes orais também possam afetar a repolarização cardíaca (69). Entre os agentes orais, nilotinibe, vandetanibe e ribociclibe são notáveis por seus efeitos de prolongamento do intervalo QT. O nilotinibe, um ITQ usado para tratar leucemia mieloide crônica, possui um aviso da FDA em tarja preta sobre o prolongamento do intervalo QT e morte cardíaca súbita, embora a taxa real de eventos seja de aproximadamente 0,3%, com um prolongamento médio do QTc de apenas 5 a 15 ms (70). O prolongamento do intervalo QT ocorre com mais frequência com vandetanibe (16 a 18%), com uma incidência ponderada de intervalo QT >500 ms a 2,6% (71). Apesar do seu potencial de prolongamento do intervalo QT, uma metanálise recente de quimioterápicos demonstrou que esses efeitos de prolongamento do intervalo QT não eram preditivos de um risco aumentado de arritmias ventriculares (71).



Pacientes com câncer correm um risco específico para os efeitos aditivos de vários medicamentos de prolongamento do intervalo QT administrados simultaneamente, incluindo agentes quimioterápicos orais, antibióticos, antifúngicos, medicamentos psiquiátricos e antieméticos. Como os agentes oncológicos são essenciais e não podem ser facilmente alterados, tratamentos alternativos que não prolongam o intervalo QT devem ser cogitados para outras condições concomitantes (Tabela 4). Se esses agentes forem essenciais, o monitoramento cuidadoso do prolongamento do intervalo QT é essencial (67).

O manejo do prolongamento do intervalo QT requer uma abordagem diferenciada, com foco na modificação do tratamento e na abordagem de comorbidades (Figura 2). As pérolas clínicas para o prolongamento do intervalo QT são apresentadas na Tabela 5. A colaboração com cardiologistas, oncologistas e farmacêuticos é essencial para minimizar o risco de eventos adversos graves e evitar interações medicamentosas desnecessárias. As anomalias eletrolíticas devem ser corrigidas: o magnésio deve ser mantido a um nível >2,0 mEq/L, e o potássio, a >4,0 mmol/L. Se um paciente desenvolver TdP sustentado, o suporte cardíaco avançado de vida deve ser iniciado rapidamente com desfibrilação imediata. Além disso, o magnésio deve ser infundido, e os mecanismos para aumentar a frequência cardíaca devem ser iniciados (ou seja, agentes cronotrópicos, como dopamina ou estimulação excessiva).

A falta de uma definição padronizada do prolongamento do intervalo QT para a terapêutica do câncer torna complexa a implementação de programas de triagem e monitoramento. Nesse ponto, é necessário confiar nas recomendações de rotulagem de medicamentos da FDA. Para agentes orais que podem prolongar o intervalo QT, recomendamos a realização de um ECG basal, um ECG em 14 dias e repetir o ECG conforme indicado clinicamente para aqueles em risco (Tabela 2). Se possível, seria importante programar os equipamentos de ECG para calcular a fórmula de Fridericia como primeiro passo. Por fim, se o QT permanecer prolongado, o paciente deve ser encaminhado a um cardio-oncologista ou eletrofisiologista para avaliação e tratamento adicionais.

MONITORAMENTO DE ARRITMIA E QT. Tradicionalmente, o monitoramento de arritmia e QT tem exigido o uso de ECG de 12 derivações em momentos específicos ou quando os sintomas exigem avaliação. No atual cenário de COVID-19, no qual o distanciamento social e a minimização de interações diretas são frequentemente necessários, é prudente estabelecer algoritmos de monitoramento que mantenham a segurança do paciente e minimizem o excesso de testes. Além disso, o aproveitamento de novas tecnologias, incluindo o uso de monitores de *patch*, gravadores de eventos implantáveis e dispositivos vestíveis, está se tornando cada vez mais atraente no monitoramento de complicações arritmicas, incluindo o prolongamento do intervalo QT. O Apple Watch (Apple, Cupertino, Califórnia, EUA) pode

TABELA 5 Pérolas clínicas: impacto dos agentes antineoplásicos orais no intervalo QT e nas arritmias

A fórmula de Fridericia (QTcF) é recomendada para avaliar o intervalo QT em pacientes com câncer.
Embora vários agentes antineoplásicos orais possam prolongar o intervalo QT, o risco de <i>torsade de pointes</i> é baixo.
As definições de variáveis para o prolongamento do intervalo QT em ensaios clínicos oncológicos continuam sendo uma barreira para a implementação de protocolos de monitoramento padronizados.
A taquicardia em um paciente com câncer deve ser um sinal para solicitar um eletrocardiograma, uma vez que pode representar arritmia sinusal ou arritmia atrial ou ventricular verdadeira.
A fibrilação atrial e a taquicardia ventricular são complicações arritmicas conhecidas do ibrutinibe e requerem uma abordagem de manejo diferenciada (ou individualizada).

fornecer dados de ECG de derivação única com uma fidelidade excelente, e o KardiaMobile 6L, desenvolvido pela AliveCor (Mountain View, Califórnia, EUA) para detecção de FA, recentemente recebeu autorização de uso emergencial da FDA para o monitoramento do QT de pacientes com COVID-19. A aplicação desses dispositivos pode ser útil para pacientes cardio-oncológicos que requerem monitoramento de arritmia e QT; no entanto, até o momento, faltam estudos dedicados nessa população (72,73).

HIPERTENSÃO: MONITORAMENTO E MANEJO

Os inibidores da via de sinalização vascular (VSV), incluindo os inibidores do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), foram associados ao desenvolvimento e/ou agravamento da hipertensão (Tabela 1, Tabela Suplementar 4). Além disso, as terapias comumente usadas, como agentes alquilantes (por exemplo, ciclofosfamida), e as terapias orais adjuvantes também acentuam a hipertensão. Esse efeito colateral pode afetar negativamente os desfechos de eficácia do câncer, uma vez que os médicos diminuem a dosagem do agente antineoplásico ou removem esses agentes dos regimes (74).

INCIDÊNCIA DE HIPERTENSÃO COM INIBIDORES DE VSV ORAIS

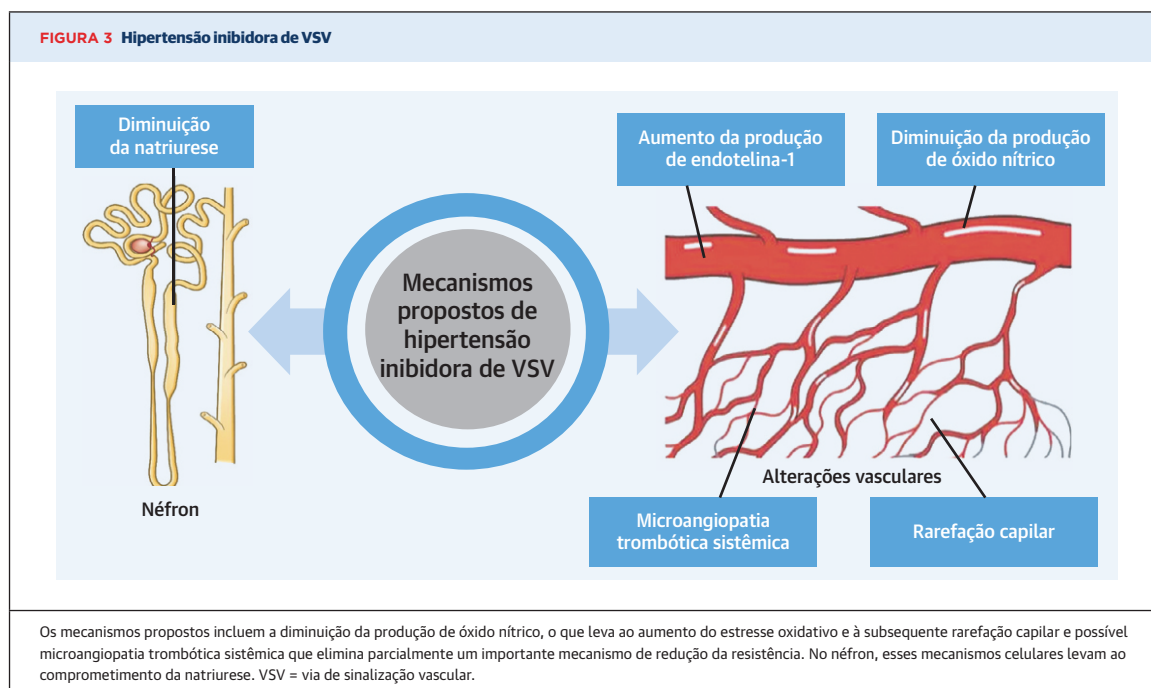
A incidência e prevalência de hipertensão com inibidores de VSV, especificamente ITQs, podem ser imprecisas devido à falta de padronização da classificação de hipertensão e de definições concretas em ensaios clínicos (75). No entanto, a hipertensão induzida por inibidores de VSV foi observada em 30 a 80% dos pacientes (76). Uma metanálise de 77 estudos relatou um número necessário para danos de 6 para o desenvolvimento de hipertensão e de 17 para a hipertensão grave (77). Taxas de incidência mais altas foram observadas em estudos de carcinoma de células renais metastático (CCRM) (78) e com agentes mais potentes, como o

axitinibe (79). Em todos os casos, o efeito hipertensivo não está necessariamente relacionado à dose (80). Em um estudo de pacientes normotensos que receberam sorafenibe para tumores sólidos avançados, os aumentos da dose de sorafenibe não foram associados a elevações na pressão arterial (PA) uniformemente, mas demonstraram que alguns pacientes apresentaram uma resposta hipertensiva, enquanto outros, não, independentemente das concentrações de plasma de sorafenibe. O método de medição da PA varia significativamente entre os ensaios clínicos, complicando nossa capacidade de fazer associações concretas. Essa inconsistência é de grande importância, dada a incidência de hipertensão do avental branco (HAB) observada em pacientes com câncer. Em um estudo retrospectivo comparando medidas de PA realizadas por médicos e enfermeiras em pacientes com câncer de mama, a HAB se apresentou em 59% das pacientes, com maior propensão para HAB diastólica (81). São necessários mais estudos sobre incidência, significância clínica e manejo da HAB em pacientes com câncer. Além disso, essa observação enfatiza a necessidade de medições de PA fora da clínica em vez da dependência total dos valores de PA na clínica.

A ampla variedade de incidência relatada de hipertensão com esses agentes pode ser, em grande parte, devido às diferenças nos métodos de medição, que incluíram medições em consultório, em casa e monitoramento ambulatorial de 24 horas da PA. Entre esses métodos, o monitoramento ambulatorial de 24 horas da PA nos dá uma visão mais detalhada do efeito desses agentes. Em pacientes com CCRm em administração de sunitinibe, houve um aumento médio nas pressões arteriais sistólica e diastólica de 14 mmHg e 11 mmHg, respectivamente. Esse estudo demonstrou que as PAs de alguns pacientes nunca voltaram à linha de base após a conclusão da terapia. Em vez disso, uma nova linha de base foi observada semelhante às PAs registradas após o primeiro ciclo de sunitinibe (82). Isso indica uma mudança mais durável na biologia vascular em certos pacientes após a exposição à inibição de VSV.

MECANISMOS DE HIPERTENSÃO

Certas características do paciente foram associadas ao desenvolvimento de hipertensão com agentes orais. Entre essas características, estão hipertensão preexistente, índice de massa corporal mais alto ($\geq 25 \text{ kg/m}^2$), idade mais alta (≥ 60 anos) e presença de CCRM (83). Os agentes inibidores de VSV aumentam a PA por meio de vários mecanismos, resumidos na Figura 3 (84-88).



HIPERTENSÃO: UM SINAL DE EFICÁCIA?

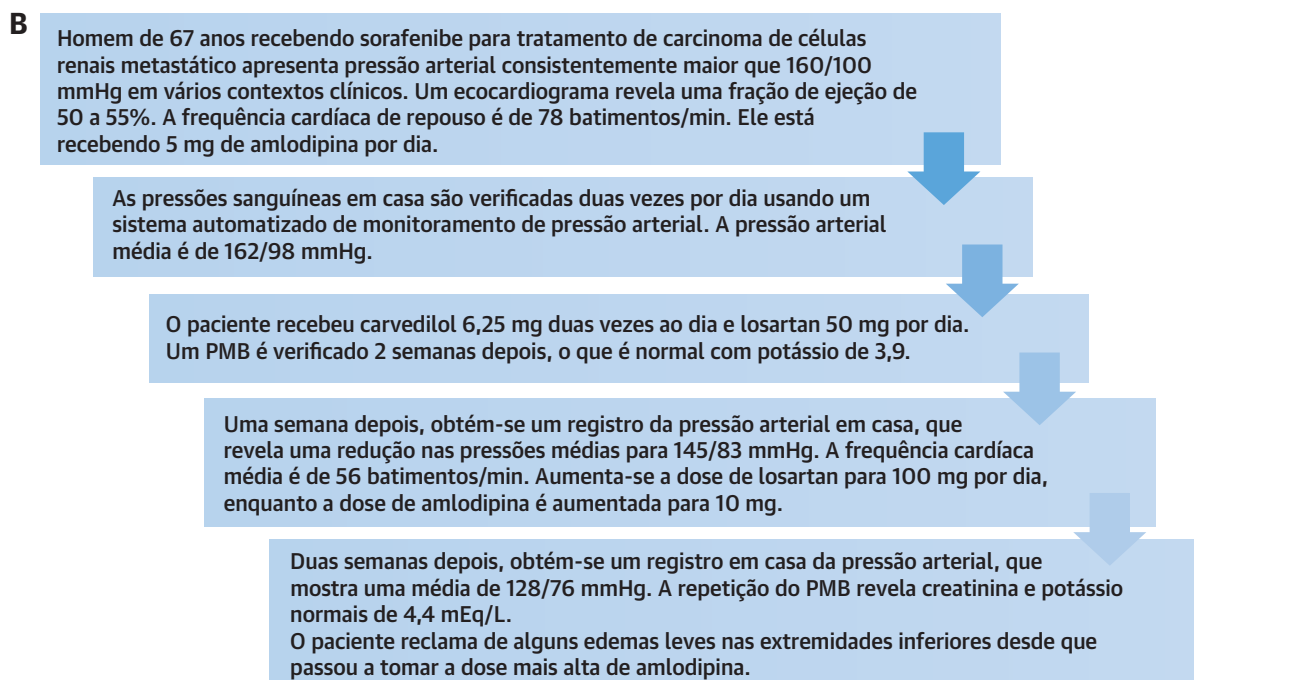
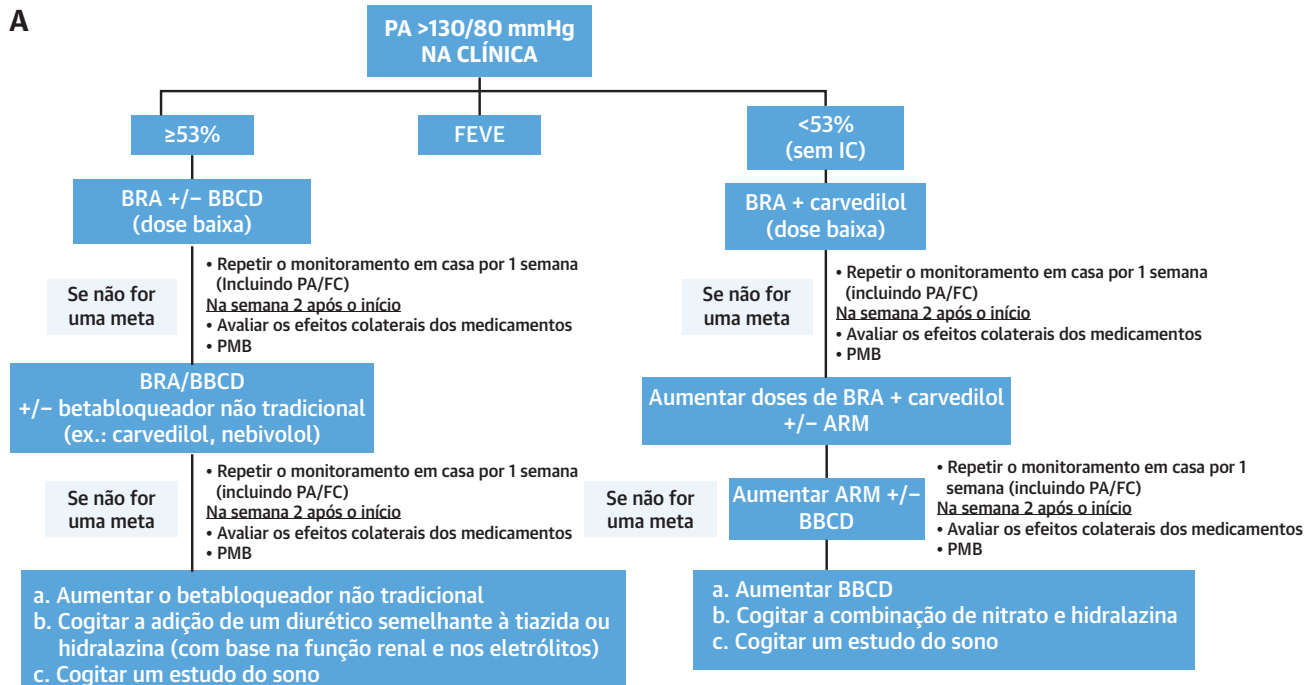
Como os mecanismos da hipertensão são um resultado direto das vias terapêuticas dos inibidores de VSV, é possível postular a noção de que a própria hipertensão é um biomarcador de eficácia (89). Em um estudo que usou dados agrupados de vários ensaios, foi observada uma associação entre sobrevida global mais longa e a presença de hipertensão em pacientes em tratamento com sunitinibe para CCRm (90). Nesse estudo, a sobrevida global mediana foi de 30,9 meses em pacientes que desenvolveram hipertensão induzida por terapia vs. 7,2 meses em pacientes que não o fizeram. Dos 544 pacientes incluídos na análise de eficácia, 58% apresentavam hipertensão sistólica e 48% apresentavam hipertensão diastólica no final do Ciclo 1, enquanto 80% apresentavam hipertensão sistólica e 68% apresentavam hipertensão diastólica ao final do Ciclo 2. Embora a sobrevida geral tenha sido maior em pacientes com resposta hipertensiva, foram observados mais efeitos colaterais renais. De modo contrário, em um estudo menor, nenhuma associação significativa foi observada entre o desenvolvimento de nova/piora da hipertensão e a piora da função renal 30 dias após o início de qualquer ITQ para CCRm (91).

Embora não haja nenhuma evidência clara de que o tratamento da hipertensão induzida por ITQ piore a resposta antitumoral, há um indicativo de que os BRAS desempenham um papel sinérgico na eficácia, levando

a benefícios de sobrevida. A justificativa para isso baseia-se nas evidências crescentes de que a angiotensina II pode desempenhar um papel crítico na angiogênese dependente de VEGF. Dados pré-clínicos sugerem que a angiotensina II regula a VEGF e seus receptores após a ligação aos receptores de angiotensina II tipo 1 e tipo II (92). Em uma ampla análise de estudos de fase II e fase III agrupados que envolviam o uso de axitinibe, sorafenibe e sunitinibe, foi examinado o uso de agentes anti-hipertensivos para uma associação com sobrevida e taxas de resposta objetivas (93). A sobrevida global foi maior em pacientes que passaram por terapia com BRA em comparação àqueles que usaram outros agentes anti-hipertensivos. Além disso, a sobrevida livre de progressão foi mais longa em usuários de BRA em comparação àqueles que usaram agentes anti-hipertensivos não BRA. As análises multivariadas destacaram a falta de uso de BRA, a falha em desenvolver hipertensão associada ao tratamento e fatores de risco de câncer individuais como preditores independentes de pior sobrevida global.

MANEJO DA HIPERTENSÃO INDUZIDA POR VSV

DIAGNÓSTICO. Muitas vezes, a primeira indicação de hipertensão induzida por VSV é uma PA elevada na clínica. As dicas para garantir que uma PA precisa seja obtida são analisadas na [Tabela Suplementar 7](#). É

FIGURA 4 Hipertensão induzida por agente antineoplásico oral

(A) Algoritmo de tratamento para hipertensão induzida por agente antineoplásico oral com base na FEVE. Para FEVE $\geq 53\%$, iniciar BRA combinado com BCCD. Para FEVE $< 53\%$ sem sinais de sintomas de IC, iniciar BRA combinado com carvedilol. (B) Cenário clínico: manejo da hipertensão induzida por agente antineoplásico. ARM = antagonista do receptor de mineralocorticoide (ex.: espironolactona); BCCD = bloqueador dos canais de cálcio diidropiridínico (ex. amlodipina); bpm = batimentos por minuto; FC = frequência cardíaca; IC = insuficiência cardíaca; PMB = painel metabólico básico; outras abreviaturas conforme a Figura 1.

compreensível que essas etapas rigorosas não sejam realizadas na maioria das clínicas com grande quantidade de atendimentos, levando a PAs falsamente altas no consultório. Além disso, foi proposto que as taxas de HAB sejam mais altas na população com câncer (94). Uma maior dependência de PAs fora da clínica pode levar a um melhor entendimento sobre se o paciente é realmente hipertenso. Uma população especial cuja menção é interessante inclui pacientes que foram submetidas a mastectomia unilateral ou bilateral na qual foi realizada a dissecação dos linfonodos axilares. Embora as diretrizes recomendem evitar medições de PA no braço ipsilateral da dissecação dos linfonodos axilares (95), essas medições não demonstraram prolongar o linfedema ou aumentar as taxas de infecção (96,97). O linfedema também não compromete a precisão da medida da PA, desde que seja usado um manguito de tamanho adequado. Algumas clínicas optaram pelo uso de técnicas de manguito de punho ou de dedo para monitorar a PA. Entre as várias limitações desses manguitos, estão: os sensores internos devem ser colocados diretamente sobre a artéria radial para obter uma leitura precisa; o monitor pode mudar com a inflação de pressão, fazendo com que o sensor se desvie de seu ponto-alvo; e foi observado que eles fornecem valores mais baixos do que aqueles obtidos por métodos mais convencionais (98).

Dada a diversidade de questões que confundem a medição precisa da PA na clínica, foi dada maior importância aos valores da PA medida em casa. Os pacientes devem ser instruídos a medir a PA duas vezes ao dia: uma ao se levantar e antes de tomar os medicamentos pela manhã e outra antes de dormir. Os pacientes também são incentivados a comprar um monitor de PA que seja capaz de registrar a frequência cardíaca para auxiliar na detecção de arritmias e ectopia, que podem ser observadas nessa população. Uma PA média diurna medida em casa $\geq 130/80$ mmHg seria considerada como hipertensa (99). A exposição diária a agentes antineoplásicos orais vs. a exposição cíclica a agentes parenterais destaca ainda mais a importância do monitoramento em casa da PA. A adição de anti-inflamatórios não hormonais e corticosteroides, assim como a dor, também podem causar elevação da PA. Em alguns casos, a falta de hipertensão pode indicar problemas de adesão a agentes antineoplásicos e/ou anti-hipertensivos.

TRATAMENTO. Para o tratamento da hipertensão induzida por VSV, especialistas e sociedades médicas propuseram algoritmos de ação (94,100). A Figura 4 mostra um algoritmo e um cenário clínico que descrevem as etapas que podem ser executadas para garantir o gerenciamento ideal no paciente de cardiocirurgia. É importante reconhecer que faltam dados

TABELA 6 Pérolas clínicas: hipertensão devido a agentes antineoplásicos orais

A hipertensão é um efeito adverso comum dos agentes antineoplásicos orais devido às vias moleculares comuns.
As taxas de hipertensão do avental branco podem ser maiores na população com câncer e, portanto, deve ser dada maior atenção às medições da pressão arterial feitas em casa.
Deve ser abordada a identificação de causas secundárias de hipertensão, incluindo apneia obstrutiva do sono não tratada, que pode ser pouco reconhecida nessa população.
O uso de terapia combinada anti-hipertensiva e de baixa dosagem pode ter vantagens inerentes, incluindo maior eficácia com menor perfil de efeitos colaterais.

de ensaios clínicos específicos examinando os agentes ideais para terapia e que boa parte do tratamento da hipertensão induzida por VSV se baseou em benefícios relativamente teóricos. Como resultado, devido ao sinal de eficácia proposto (93,101) e a benefícios renais na atenuação da progressão da proteinúria e disfunção renal, os BRAs têm sido considerados agentes de primeira linha (102). Embora a maioria dos médicos nos Estados Unidos prefira o uso de BRAs genéricos (losartan ou valsartana) (103), existem diferenças intraclasses significativas na redução da PA; portanto, escolher BRAs não genéricos (irbesartana ou olmesartana) pode ser benéfico em determinados pacientes (104) (Tabela Suplementar 8). Os bloqueadores dos canais de cálcio diidropiridínicos (BCCD) (por exemplo, amlodipina, felodipina) também foram adotados como agentes de primeira linha devido aos efeitos vasodilatadores diretos via músculo liso arteriolar (105). Apesar da eficácia, esses agentes podem levar a um efeito colateral de edema nos membros inferiores. Essa é uma característica particularmente complicada, uma vez que muitos agentes quimioterápicos orais (especificamente ITQs) deixarão os pacientes sob maior risco de desenvolver edema nos membros inferiores (106). Individualmente, a frequência do edema BCCD é dependente da dose, e observou-se que ocorre em 5 a 70% dos receptores (107,108). Consequentemente, a estratégia de usar um BRA junto com um BCCD como terapia inicial pode ter certas vantagens. A prática de iniciar doses mais baixas de ambos os agentes (de preferência em formulações de dose fixa) poderia minimizar os efeitos colaterais dependentes da dose e, possivelmente, minimizar o edema nos membros inferiores, pois o efeito venodilatador dos BRAs pode melhorar o fluxo sanguíneo através do sistema circulatório dos membros inferiores (109,110). Além disso, a administração noturna de BCCD também pode minimizar o edema (111). Os diuréticos têm efeito limitado sobre esse edema devido à etiologia vasodilatadora e podem piorar a disfunção renal e as anormalidades eletrolíticas.

Por outro lado, o uso de BCCND (por exemplo, verapamil, diltiazem) deve ser evitado como secundário

a altas interações de CYP450 (mais comumente 3A4) com múltiplos agentes orais, aumentando o potencial de toxicidade do inibidor de VSV (112). Os betabloqueadores não tradicionais podem desempenhar um papel no tratamento da hipertensão relacionada à VSV. O carvedilol, um betabloqueador alfa e beta, apresenta o benefício de ter propriedades de ligação de radicais livres (113). Esse efeito é que foi postulado como justificativa para a eficácia na proteção contra os efeitos cardiotoxicos de outros agentes quimioterápicos, como as antraciclina (114). De modo semelhante, o nebivolol, um betabloqueador cardiosseletivo, possui efeitos vasodilatadores mediados pelo óxido nítrico (115). Esse último efeito pode ser convenientemente atraente para uso contra os efeitos de depleção do óxido nítrico dos agentes inibidores de VSV. São justificáveis os estudos prospectivos para entender se essas vantagens teóricas se traduzem em melhores respostas clínicas. As pérolas clínicas para a hipertensão da VSV são apresentadas na Tabela 6.

PERSPECTIVA DO ONCOLOGISTA

Os pacientes que recebem terapia de câncer intravenosa são monitorados de perto (por exemplo, frequência cardíaca e PA) em um centro de infusão para potencial toxicidade aguda relacionada ao tratamento do câncer. No entanto, a familiaridade e o monitoramento das toxicidades cardiovasculares associadas às terapias orais direcionadas são mais complexas. A *American Society of Clinical Oncology* publicou diretrizes para a prevenção e o monitoramento da disfunção cardíaca em pacientes submetidos à terapia contra o câncer (49). As diretrizes da *National Comprehensive Cancer Network* também recomendam o monitoramento de complicações cardiovasculares como uma parte importante da sobrevivência (116). No entanto, essas diretrizes se concentram principalmente em quimioterápicos parentais, como antraciclina e terapias direcionadas ao HER2. É necessário um esforço multidisciplinar para fornecer orientação sobre as estratégias de monitoramento CV para pacientes com prescrição de agentes orais direcionados, dado o número de novos medicamentos com potencial para toxicidade CV introduzidos na prática clínica a cada ano.

Para os profissionais de saúde CV que procuram estabelecer algoritmos de monitoramento CV para agentes orais, recomendamos 1) enfatizar para o oncologista que o objetivo do monitoramento CV não é interromper a terapia contra o câncer, mas continuá-la com segurança; 2) envolver o farmacêutico oncológico e/ou enfermeiro navegador oncológico para ajudar a estabelecer algoritmos/planos de tratamento de

monitoramento para QT/arritmia, disfunção VE e hipertensão, idealmente incorporados ao prontuário eletrônico; 3) ter um plano de ação quando ocorrer toxicidade CV e comunicar-se prontamente com o oncologista; 4) estabelecer um processo rápido de encaminhamento e/ou consulta eletrônica para permitir um atendimento mais integrado e evitar atrasos no tratamento; 5) participar de comitês oncológicos sobre tumor para mostrar o valor que o cardiologista traz para a equipe de tratamento; e 6) usar a telemedicina quando apropriado para tratar pacientes oncológicos vulneráveis durante a pandemia de COVID-19. Seguir essas etapas permitirá um cuidado contínuo e uma estratégia de minimização de riscos, possibilitará intervenções imediatas em caso de complicações e fornecerá os melhores cuidados aos pacientes com câncer.

CONCLUSÕES/DIRECIONAMENTOS FUTUROS

Os agentes antineoplásicos orais com alvo molecular estão cada vez mais sendo usados nos tratamentos de cânceres. Esses agentes têm como alvo uma variedade de vias moleculares, e seus efeitos colaterais CV são heterogêneos, abrangendo desde hipertensão, disfunção VE, até FA e prolongamento do intervalo QT. Devido à administração ambulatorial e ao uso frequentemente prolongado, em particular no contexto de câncer avançado, a probabilidade de os profissionais de saúde encontrarem pacientes em uso desses agentes em sua prática diária é cada vez maior. Embora o número de declarações de cardio-oncologia e documentos de diretrizes tenham aumentado significativamente nos últimos anos, o crescimento exponencial de novos agentes orais direcionados aprovados continua a gerar desafios únicos.

Em primeiro lugar, pouquíssimos desses agentes tiveram desfechos CV prospectivamente definidos incluídos nos ensaios clínicos que levaram à aprovação deles (117). Isso não é uma surpresa, uma vez que os ensaios clínicos de fase inicial de novas terapêuticas geralmente envolvem pacientes com câncer em estágio avançado que têm expectativas de sobrevida relativamente curtas. Mesmo em ensaios clínicos de registro que são mais longos, há vários desafios com doenças cardiovasculares preexistentes e exposição a vários agentes de câncer, não apenas ao medicamento do ensaio (117). Por fim, há desafios com a definição e o julgamento de efeitos adversos usando os critérios de terminologia comum para eventos adversos do *National Cancer Institute*, que não seguem as definições contemporâneas de doenças cardiovasculares. Juntos, esses desafios resultaram em discrepâncias entre a

interpretação da incidência de eventos CV e as recomendações de sociedades profissionais para avaliação e monitoramento (2).

Em nosso artigo, buscamos fornecer acesso fácil às recomendações da FDA para o monitoramento CV de terapêuticas de câncer bucal que não estão prontamente disponíveis em documentos publicados anteriormente, bem como fornecer uma abordagem prática para o gerenciamento de eventos adversos CV, incluindo disfunção VE, hipertensão e prolongamento do intervalo QT/arritmias. Como a sobrevida em pacientes com câncer continua melhorando, a relevância da detecção precoce, do manejo e/ou da prevenção dos efeitos CV continuará aumentando. O envolvimento de cardio-oncologistas no desenho de ensaios clínicos de oncologia será importante para definições prospectivas de efeitos e desfechos CV clinicamente relevantes, além de um julgamento de efeitos adversos mais preciso. Estamos ansiosos para novas pesquisas que orientarão as recomendações regulatórias e de prática clínica e confirmarão o benefício geral para os resultados clínicos com essa abordagem multidisciplinar.

AGRADECIMENTO. Os autores agradecem a Megan Parcell por seus esforços na preparação do manuscrito.

APOIO FINANCEIRO E DECLARAÇÕES DOS AUTORES

O Dr. Rao atuou no conselho consultivo/gabinete de palestrantes da Novartis. A Dra. O'Quinn recebeu uma bolsa de educação irrestrita da Bracco Diagnostics e participou de um painel educacional sobre LLC para a AstraZeneca. O Dr. Fradley atuou no conselho consultivo da Takeda Inc.; recebeu honorários de consultoria da Abbott; e recebeu uma bolsa de pesquisa da Medtronic. A Dra. Dent recebeu honorários da Novartis e da Eli Lilly e recebeu financiamento da Novartis. A Dra. Barac recebeu honorários pela participação em um conselho consultivo de segurança CV da Takeda Inc. Todos os demais autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

CORRESPONDÊNCIA: Dr. Vijay U. Rao, Franciscan Cardio-Oncology Center, Franciscan Health, 5331 East Stop 11 Road, Indianapolis, Indiana 46237, EUA. E-mail: vijay.rao@franciscanalliance.org. Twitter: [@ijayrao7474](https://twitter.com/ijayrao7474).

REFERÊNCIAS

1. Saleh Y, Abdelkarim O, Herzallah K, Abela GS. Anthracycline-induced cardiotoxicity: mechanisms of action, incidence, risk factors, prevention, and treatment. *Heart Fail Rev* 2020 May 14 [E-pub ahead of print].
2. Kenigsberg B, Wellstein A, Barac A. Left ventricular dysfunction in cancer treatment: is it relevant? *J Am Coll Cardiol HF* 2018;6:87-95.
3. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO Clinical Practice Guideline update. *J Clin Oncol* 2020;38:496-520.
4. El-Dabh A, Acharya D. EXPRESS: pulmonary hypertension with dasatinib and other tyrosine kinase inhibitors. *Pulm Circ* 2019 Jul 5 [E-pub ahead of print].
5. Lyon AR, Dent S, Stanway S, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1945-60.
6. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol* 2020;31:171-90.
7. Jones DN, Jordan JH, Melendez GC, et al. Frequency of transition from stage A to stage B heart failure after initiating potentially cardiotoxic chemotherapy. *J Am Coll Cardiol HF* 2018;6:1023-32.
8. Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, Villarraga HR, Mulvagh SL, Kohli M. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardiooncology. *Mayo Clin Proc* 2014;89:1287-306.
9. Alexandre J, Cautela J, Ederhy S, et al. Cardiovascular toxicity related to cancer treatment: a pragmatic approach to the American and European Cardio-Oncology guidelines. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e018403.
10. Cuddy S, Payne DL, Murphy DJ, et al. Incidental coronary artery calcification in cancer imaging. *J Am Coll Cardiol CardioOnc* 2019;1:135-7.
11. Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet* 2007;370:2011-9.
12. Cross DA, Ashton SE, Ghiorghiu S, et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. *Cancer Discov* 2014;4:1046-61.
13. Gottdiener JS, Mathisen DJ, Borer JS, et al. Doxorubicin cardiotoxicity: assessment of late left ventricular dysfunction by radionuclide cineangiography. *Ann Intern Med* 1981;94:430-5.
14. Huang H, Nijjar PS, Misialek JR, et al. Accuracy of left ventricular ejection fraction by contemporary multiple gated acquisition scanning in patients with cancer: comparison with cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2017;19:34.
15. Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27:911-39.
16. Ewer MS, Herson J. False positive cardiotoxicity events in cancer-related clinical trials: risks related to imperfect noninvasive parameters. *Chemotherapy* 2018;63:324-9.
17. Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T, Plana JC, Popovic ZB, Marwick TH. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:77-84.
18. 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. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440-63.
19. Mulvagh SL, Rakowski H, Vannan MA, et al. American Society of Echocardiography consensus statement on the clinical applications of ultrasonic contrast agents in echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:1179-201.
20. Senior R, Becher H, Monaghan M, et al. Contrast echocardiography: evidence-based recommendations by European Association of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:194-212.
21. Walker J, Bhullar N, Fallah-Rad N, et al. Role of three-dimensional echocardiography in breast cancer: comparison with two-dimensional echocardiography, multiple-gated acquisition scans, and cardiac magnetic resonance imaging. *J*


- Clin Oncol 2010;28:3429-36.
22. Jenkins C, Moir S, Chan J, Rakhit D, Haluska B, Marwick TH. Left ventricular volume measurement with echocardiography: a comparison of left ventricular opacification, three-dimensional echocardiography, or both with magnetic resonance imaging. *Eur Heart J* 2009;30:98-106.
 23. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2751-68.
 24. Negishi K, Negishi T, Hare JL, Haluska BA, Plana JC, Marwick TH. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:493-8.
 25. Stanton T, Leano R, Marwick TH. Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009;2:356-64.
 26. Cho GY, Marwick TH, Kim HS, Kim MK, Hong KS, Oh DJ. Global 2-dimensional strain as a new prognosticator in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:618-24.
 27. Liu JE, Barac A, Thavendiranathan P, Scherrer-Crosbie M. Strain imaging in cardio-oncology. *J Am Coll Cardiol CardioOnc* 2020;2:677-89.
 28. Task Force of the European Society of Cardiology. The clinical role of magnetic resonance in cardiovascular disease. *Eur Heart J* 1998;19:19-39.
 29. Cranney GB, Lotan CS, Dean L, Baxley W, Bouchard A, Pohost GM. Left ventricular volume measurement using cardiac axis nuclear magnetic resonance imaging. Validation by calibrated ventricular angiography. *Circulation* 1990;82:154-63.
 30. Bellenger NG, Davies LC, Francis JM, Coats AJ, Pennell DJ. Reduction in sample size for studies of remodeling in heart failure by the use of cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2000;2:271-8.
 31. Grothues F, Smith GC, Moon JC, et al. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 2002;90:29-34.
 32. Haslbauer JD, Lindner S, Valbuena-Lopez S, et al. CMR imaging biosignature of cardiac involvement due to cancer-related treatment by T1 and T2 mapping. *Int J Cardiol* 2019;275:179-86.
 33. Thavendiranathan P, Amir E, Bedard P, et al. Regional myocardial edema detected by T2 mapping is a feature of cardiotoxicity in breast cancer patients receiving sequential therapy with anthracyclines and trastuzumab. *J Cardiovasc Magn Reson* 2014;16 Suppl 1:P273.
 34. Houbois CP, Nolan M, Somerset E, et al. Serial cardiovascular magnetic resonance strain measurements to identify cardiotoxicity in breast cancer: comparison with echocardiography. *J Am Coll Cardiol Img* 2021;14:962-74.
 35. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* 2009;361:858-67.
 36. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004;109:2749-54.
 37. Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol* 2010;28:3910-6.
 38. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5:596-603.
 39. Schmidinger M, Zielinski CC, Vogl UM, et al. Cardiac toxicity of sunitinib and sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:5204-12.
 40. Michel L, Mincu RI, Mahabadi AA, et al. Troponins and brain natriuretic peptides for the prediction of cardiotoxicity in cancer patients: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2020;22:350-61.
 41. Cardinale DM, Barac A, Torbicki A, Khandheria BK, Lenihan D, Minotti G. Cardiooncological management of patients. *Semin Oncol* 2019;46:408-13.
 42. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:e1-90.
 43. Gregoriotti V, Fernandez TL, Costa D, Chahla EO, Daniele AJ. Use of sacubitril/valsartan in patients with cardio toxicity and heart failure due to chemotherapy. *Cardiooncology* 2020;6:24.
 44. Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB, et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol* 2005;23:7820-6.
 45. Martin-Garcia A, Lopez-Fernandez T, Mitroi C, et al. Effectiveness of sacubitril-valsartan in cancer patients with heart failure. *ESC Heart Fail* 2020;7:763-7.
 46. Gibson J, Ren JY, Davis M, Simmons CE. The impact of mild left ventricular dysfunction on trastuzumab use and oncologic outcomes in early stage breast cancer therapy. *J Clin Oncol* 2017;35 Suppl:e18148.
 47. Barron CC, Alhussein MM, Kaur U, et al. An evaluation of the safety of continuing trastuzumab despite overt left ventricular dysfunction. *Curr Oncol* 2019;26:240-6.
 48. Lynce F, Barac A, Geng X, et al. Prospective evaluation of the cardiac safety of HER2-targeted therapies in patients with HER2-positive breast cancer and compromised heart function: the SAFE-HEaRT study. *Breast Cancer Res Treat* 2019;175:595-603.
 49. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, et al. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2017;35:893-911.
 50. Buza V, Rajagopalan B, Curtis AB. Cancer treatment-induced arrhythmias: focus on chemotherapy and targeted therapies. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017;10:e005443.
 51. Fradley MG, Gliksman M, Emole J, et al. Rates and risk of atrial arrhythmias in patients treated with ibrutinib compared with cytotoxic chemotherapy. *Am J Cardiol* 2019;124:539-44.
 52. Caldeira D, Alves D, Costa J, Ferreira JJ, Pinto FJ. Ibrutinib increases the risk of hypertension and atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2019;14:e0211228.
 53. Ganatra S, Sharma A, Shah S, et al. Ibrutinib-associated atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol EP* 2018;4:1491-500.
 54. Alomar M, Fradley MG. Electrophysiology translational considerations in cardio-oncology: QT and beyond. *J Cardiovasc Transl Res* 2020;13:390-401.
 55. Rhea IB, Lyon AR, Fradley MG. Anticoagulation of cardiovascular conditions in the cancer patient: review of old and new therapies. *Curr Oncol Rep* 2019;21:45.
 56. Salem J-E, Manouchehri A, Bretagne M, et al. Cardiovascular toxicities associated with ibrutinib. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:1667-78.
 57. Guha A, Derbala MH, Zhao Q, et al. Ventricular arrhythmias following ibrutinib initiation for lymphoid malignancies. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:697-8.
 58. Fradley MG, Welter-Frost A, Gliksman M, et al. Electrocardiographic changes associated with ibrutinib exposure. *Cancer Control* 2020;27:1073274820931808.
 59. Chang PC, Wo HT, Lee HL, et al. Role of sarcoplasmic reticulum calcium in development of secondary calcium rise and early afterdepolarizations in long QT syndrome rabbit model. *PLoS One* 2015;10:e0123868.
 60. Jiang L, Li L, Ruan Y, et al. Ibrutinib promotes atrial fibrillation by inducing structural remodeling and calcium dysregulation in the atrium. *Heart Rhythm* 2019;16:1374-82.
 61. Ou SH, Tang Y, Polli A, Wilner KD, Schnell P. Factors associated with sinus bradycardia during crizotinib treatment: a retrospective analysis of two large-scale multinational trials (PROFILE 1005 and 1007). *Cancer Med* 2016;5:617-22.
 62. Jamani R, Lee EK, Berry SR, et al. High prevalence of potential drug-drug interactions in patients with castration-resistant prostate cancer treated with abiraterone acetate. *Eur J Clin Pharmacol* 2016;72:1391-9.
 63. Rhea I, Burgos PH, Fradley MG. Arrhythmogenic anticancer drugs in cardio-oncology. *Cardiol Clin* 2019;37:459-68.
 64. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, et al. 2018 ACC/AHA/HRS guideline on the evaluation and management of patients with bradycardia and cardiac conduction delay: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines, and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:932-87.
 65. Rautaharju PM, Surawicz B, Gettes LS, et al. AHA/ACC/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part IV: the ST segment, T and U waves, and the QT interval: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:982-91.

66. Curigliano G, Spitaleri G, de Braud F, et al. QTc prolongation assessment in anticancer drug development: clinical and methodological issues. *Ecancermedicalscience* 2009;3:130.
67. Fradley MG, Moslehi J. QT prolongation and oncology drug development. *Card Electrophysiol Clin* 2015;7:341-55.
68. Ballou LM, Lin RZ, Cohen IS. Control of cardiac repolarization by phosphoinositide 3-kinase signaling to ion channels. *Circ Res* 2015;116:127-37.
69. Roboz GJ, Ritchie EK, Carlin RF, et al. Prevalence, management, and clinical consequences of QT interval prolongation during treatment with arsenic trioxide. *J Clin Oncol* 2014;32:3723-8.
70. Chandrasekhar S, Fradley MG. QT interval prolongation associated with cytotoxic and targeted cancer therapeutics. *Curr Treat Options Oncol* 2019;20:55.
71. Porta-Sanchez A, Gilbert C, Spears D, et al. Incidence, diagnosis, and management of QT prolongation induced by cancer therapies: a systematic review. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e007724.
72. Giudicessi JR, Noseworthy PA, Friedman PA, Ackerman MJ. Urgent guidance for navigating and circumventing the QTc-prolonging and torsadogenic potential of possible pharmacotherapies for coronavirus disease 19 (COVID-19). *Mayo Clin Proc* 2020;95:1213-21.
73. Brown SA, Rhee JW, Guha A, Rao VU. Innovation in precision cardio-oncology during the coronavirus pandemic and into a post-pandemic world. *Front Cardiovasc Med* 2020;7:145.
74. Rimassa L, Danesi R, Pressiani T, Merle P. Management of adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors: improving outcomes for patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Treat Rev* 2019;77:20-8.
75. Nazer B, Humphreys BD, Moslehi J. Effects of novel angiogenesis inhibitors for the treatment of cancer on the cardiovascular system: focus on hypertension. *Circulation* 2011;124:1687-91.
76. Robinson ES, Khankin EV, Karumanchi SA, Humphreys BD. Hypertension induced by vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibition: mechanisms and potential use as a biomarker. *Semin Nephrol* 2010;30:591-601.
77. Abdel-Qadir H, Ethier JL, Lee DS, Thavendiranathan P, Amir E. Cardiovascular toxicity of angiogenesis inhibitors in treatment of malignancy: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2017;53:120-7.
78. Li Y, Li S, Zhu Y, et al. Incidence and risk of sorafenib-induced hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2014;16:177-85.
79. Qi WX, He AN, Shen Z, Yao Y. Incidence and risk of hypertension with a novel multi-targeted kinase inhibitor axitinib in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2013;76:348-57.
80. Karovic S, Wen Y, Karrison TG, et al. Sorafenib dose escalation is not uniformly associated with blood pressure elevations in normotensive patients with advanced malignancies. *Clin Pharmacol Ther* 2014;96:27-35.
81. Costa LJ, Varella PC, Del Giglio A. White coat effect in breast cancer patients undergoing chemotherapy. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2003;12:372-3.
82. Azizi M, Chedid A, Oudard S. Home blood-pressure monitoring in patients receiving sunitinib. *N Engl J Med* 2008;358:95-7.
83. Hamnvik OP, Choueiri TK, Turchin A, et al. Clinical risk factors for the development of hypertension in patients treated with inhibitors of the VEGF signaling pathway. *Cancer* 2015;121:311-9.
84. van den Meiracker AH, Danser AHJ. Mechanisms of hypertension and renal injury during vascular endothelial growth factor signaling inhibition. *Hypertension* 2016;68:17-23.
85. Lankhorst S, Baelde HJ, Clahsen-van Groningen MC, Smedts FMM, Danser AHJ, van den Meiracker AH. Effect of high salt diet on blood pressure and renal damage during vascular endothelial growth factor inhibition with sunitinib. *Nephrol Dial Transplant* 2015;31:914-21.
86. Chen D-D, Dong Y-G, Yuan H, Chen AF. Endothelin 1 activation of endothelin A receptor/NADPH oxidase pathway and diminished antioxidants critically contribute to endothelial progenitor cell reduction and dysfunction in salt-sensitive hypertension. *Hypertension* 2012;59:1037-43.
87. Bridges JP, Gilbert JS, Colson D, et al. Oxidative stress contributes to soluble fms-like tyrosine kinase-1 induced vascular dysfunction in pregnant rats. *Am J Hypertens* 2009;22:564-8.
88. Kappers MHW, van Esch JHM, Sluiter W, Sleijfer S, Danser AHJ, van den Meiracker AH. Hypertension induced by the tyrosine kinase inhibitor sunitinib is associated with increased circulating endothelin-1 levels. *Hypertension* 2010;56:675-81.
89. Budolfson C, Faber J, Grimm D, et al. Tyrosine kinase inhibitor-induced hypertension: role of hypertension as a biomarker in cancer treatment. *Curr Vasc Pharmacol* 2019;17:618-34.
90. Rini BI, Cohen DP, Lu DR, et al. Hypertension as a biomarker of efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:763-73.
91. Boursiquot BC, Zabor EC, Glezerman IG, Jaimes EA. Hypertension and VEGF (vascular endothelial growth factor) receptor tyrosine kinase inhibition: effects on renal function. *Hypertension* 2017 Jul 24 [E-pub ahead of print].
92. Deshayes F, Nahmias C. Angiotensin receptors: a new role in cancer? *Trends Endocrinol Metab* 2005;16:293-9.
93. McKay RR, Rodriguez GE, Lin X, et al. Angiotensin system inhibitors and survival outcomes in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2015;21:2471-9.
94. Cohen JB, Geara AS, Hogan JJ, Townsend RR. Hypertension in cancer patients and survivors: epidemiology, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol CardioOnc* 2019;1:238-51.
95. National Cancer Institute. Lymphedema (PDQ)-Health Professional Version. 2019. Available at: <https://www.cancer.gov/aboutcancer/treatment/side-effects/lymphedema/lymphedema-hp-pdq>. Accessed December 20, 2020.
96. Ferguson CM, Swaroop MN, Horick N, et al. Impact of ipsilateral blood draws, injections, blood pressure measurements, and air travel on the risk of lymphedema for patients treated for breast cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:691-8.
97. Showalter SL, Brown JC, Cheville AL, Fisher CS, Sataloff D, Schmitz KH. Lifestyle risk factors associated with arm swelling among women with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2013;20:842-9.
98. Muntner P, Shimbo D, Carey RM, et al. Measurement of blood pressure in humans: a Scientific Statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2019;73:e35-66.
99. 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.
100. Maitland ML, Bakris GL, Black HR, et al. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:596-604.
101. Izzedine H, Derosa L, Le Teuff G, Albiges L, Escudier B. Hypertension and angiotensin system inhibitors: impact on outcome in sunitinib-treated patients for metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2015;26:1128-33.
102. Izzedine H, Massard C, Spano JP, Goldwasser F, Khayat D, Soria JC. VEGF signalling inhibition-induced proteinuria: mechanisms, significance and management. *Eur J Cancer* 2010;46:439-48.
103. Vaduganathan M, van Meijgaard J, Mehra MR, Joseph J, O'Donnell CJ, Warraich HJ. Prescription fill patterns for commonly used drugs during the COVID-19 pandemic in the United States. *JAMA* 2020;323:2524-6.
104. Abraham HM, White CM, White WB. The comparative efficacy and safety of the angiotensin receptor blockers in the management of hypertension and other cardiovascular diseases. *Drug Saf* 2015;38:33-54.
105. Mir O, Coriat R, Ropert S, et al. Treatment of bevacizumab-induced hypertension by amlodipine. *Invest New Drugs* 2012;30:702-7.
106. Masiello D, Gorospe G 3rd., Yang AS. The occurrence and management of fluid retention associated with TKI therapy in CML, with a focus on dasatinib. *J Hematol Oncol* 2009;2:46.
107. Toal CB, Mahon WA, Barnes C, Burelle D. Nifedipine gastrointestinal therapeutic system (GITS) for hypertensive patients in a primary care setting: results of the Extended Release Adalat Canadian Trial (EXACT). *Clin Ther* 1997;19:924-35.
108. Kloner RA, Weinberger M, Pool JL, et al. Comparison of Candesartan and Amlodipine for Safety, Tolerability and Efficacy (CASTLE) Study Investigators. Comparative effects of candesartan cilexetil and amlodipine in patients with mild systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2001;87:727-31.
109. Messerli FH, Oparil S, Feng Z. Comparison of efficacy and side effects of combination therapy of angiotensin-converting enzyme inhibitor (benazepril) with calcium antagonist (either nifedipine or amlodipine) versus high-dose calcium antagonist monotherapy for systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2000;86:1182-7.
110. Pedrinelli R, Dell'Omo G, Melillo E, Mariani M. Amlodipine, enalapril, and dependent leg edema in essential hypertension. *Hypertension* 2000;35:621-5.

111. Neutel JM, Alderman M, Anders RJ, Weber MA. Novel delivery system for verapamil designed to achieve maximal blood pressure control during the early morning. *Am Heart J* 1996;132:1202-6.
112. van Erp NP, Gelderblom H, Karlsson MO, et al. Influence of CYP3A4 inhibition on the steady-state pharmacokinetics of imatinib. *Clin Cancer Res* 2007;13:7394-400.
113. Flesch M, Maack C, Cremers B, Baumer AT, Sudkamp M, Bohm M. Effect of beta-blockers on free radical-induced cardiac contractile dysfunction. *Circulation* 1999;100:346-53.
114. Avila MS, Ayub-Ferreira SM, de Barros Wanderley MR Jr., et al. Carvedilol for prevention of chemotherapy-related cardiotoxicity: the CECCY trial. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2281-90.
115. Hilaris O, Ezzo D. Nebivolol (bystolic), a novel beta blocker for hypertension. *P T* 2009;34:188-92.
116. Denlinger CS, Sanft T, Moslehi JJ, et al. NCCN guidelines insights: survivorship, version 2.2020. *J Natl Compr Canc Netw* 2020;18:1016-23.
117. Seltzer JH, Gintant G, Amiri-Kordestani L, et al. Assessing cardiac safety in oncology drug development. *Am Heart J* 2019;214:125-33.
- PALAVRAS-CHAVE** cardio-oncologia, disfunção ventricular esquerda, hipertensão, rotulagem de medicamentos da FDA, medicina de precisão,

prolongamento do intervalo QT, terapia com alvo molecular

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



Acesse <http://www.acc.org/jacc-journals-cme> para realizar o quiz da CME/MOC/ECME sobre esse artigo.

COMENTÁRIO EDITORIAL



Abordagem clínica à toxicidade cardiovascular dos agentes antineoplásicos orais

Prof. Dra. Manuela Fiuza*

Em Portugal, a taxa anual de novos casos de cancro ronda os 60.000 e apresenta uma mortalidade de 23%, um pouco abaixo da média europeia, segundo dados mais recentes da OMS (1). Na comunidade lusófona, os dados disponibilizados pela OMS e organizações nacionais, mostram que a incidência no Brasil, Angola, Moçambique e Cabo Verde anda pelos 625.000, 15.000, 26.000 e 600 novos casos por ano, respectivamente (2-3).

O panorama atual dos tratamentos do cancro sofreu uma revolução com a capacidade de realizar, por rotina, a fenotipagem do tumor, identificando assim as principais vias de sinalização celular responsáveis pela transformação oncológica. Drogas que visam especificamente essas vias, como os inibidores da tirosina quinase (TKIs), melhoraram drasticamente as taxas de sobrevida do cancro. No entanto, essas mesmas vias são fundamentais para a função fisiológica normal de muitos órgãos, incluindo o sistema cardiovascular (CV).

Os agentes antineoplásicos orais, as chamadas terapêuticas alvo ou dirigidas, estão a ser cada vez mais utilizadas no tratamento de diferentes tipos de cancro. Estas terapêuticas têm como alvo uma variedade de vias moleculares e os seus efeitos adversos CV são variados, abrangendo desde a hipertensão arterial, a disfunção ventricular, disritmias como a fibrilhação auricular, e o prolongamento do intervalo QT.

Estas terapêuticas orais, administradas em ambulatório, frequentemente de uso prolongado, em particular no cenário de cancro avançado, coloca importantes desafios na detecção precoce e monitorização dos eventuais efeitos adversos CV.

RESUMO DO ARTIGO

Neste artigo, Rao et al fazem uma revisão do estado da arte das recomendações sobre a monitorização CV e seguimento de doentes em tratamento com agentes antineoplásicos orais, com base nas recomendações da *Food and Drug Administration* (FDA), em protocolos clínicos de fase III e na opinião de peritos (4).

O artigo inclui tabelas com os vários agentes antineoplásicos orais, as suas toxicidades CV e as diretrizes específicas da FDA para a sua monitorização, que se podem resumir em 10 pontos-chave (5-10):

1. A avaliação inicial de um doente com indicação para terapêutica com um agente antineoplásico oral com potencial para toxicidade CV deve incluir uma avaliação completa dos fatores de risco CV (FRCV) basais.
2. A otimização dos fatores de risco CV é fundamental em todos os estágios do tratamento do cancro para diminuir o risco de eventos CV.
3. Doentes sob terapêutica com inibidores de BCR-ABL (nilotinib e ponatinib), bem como terapêuticas hormonais (anastrozol, apalutamida, darolutamida e enzalutamida) apresentam risco de aterosclerose acelerada, devendo ser ponderada terapêutica com aspirina e estatinas, dependendo da existência de FRCV, da avaliação do perfil lipídico e da avaliação com técnicas de imagem (por exemplo, ecocardiograma/Doppler, strain, ressonância magnética, angio-TAC)
4. Para agentes orais com menor incidência de disfunção ventricular esquerda (VE) (<10%), é aconselhado

* Professora de Cardiologia da Faculdade de Medicina de Lisboa; Fellow da Sociedade Europeia de Cardiologia; Coordenadora da Consulta Externa de Cardiologia; Coordenadora da Unidade Funcional Cardio-Oncologia do CCUL; Coordenadora Grupo de Estudo de Cardio-Oncologia da Sociedade Portuguesa de Cardiologia.

- fazer avaliação da fração de ejeção do VE (LVEF) basal. A avaliação deve ser repetida se o doente desenvolver sinais ou sintomas de insuficiência cardíaca.
5. Para a disfunção de VE de alto risco (>10%) como por exemplo, inibidores de BRAF (Dabrafenib; Encorafenib; Vemurafenib) em combinação com inibidores de MEK (Trametinib; Cobimetinib; Binimetinib), é recomendada a avaliação seriada da FEVE a cada 3 meses durante a terapia.
 6. O aparecimento de uma FEVE diminuída, mesmo se assintomática, tem indicação para tratamento com betabloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) ou bloqueadores do receptor da angiotensina (ARA) demonstrou melhorar a função cardíaca e prevenir a progressão para insuficiência cardíaca.
 7. O ibrutinib tem sido associado a arritmias auriculares e ventriculares. Os bloqueadores dos canais de cálcio não dihidropiridínicos, digoxina e varfarina devem ser evitados, dadas as interações com o citocromo P450 (CYP3A4), que podem levar ao aumento das concentrações do ibrutinib. Os anticoagulantes orais diretos parecem ser seguros.
 8. A bradicardia está frequentemente associada aos inibidores ALK (crizotinib e ceritinib), usados no cancro do pulmão de não pequenas células, mas geralmente é bem tolerada.
 9. Nilotinib, vandetanib e ribociclib estão associados ao prolongamento do intervalo QT. O prolongamento QT neste contexto não demonstrou estar associado a um risco aumentado de arritmias ventriculares. No entanto, recomenda-se a realização de um ECG basal, aos 14 dias e repetido quando clinicamente indicado nos doentes de risco.

10. Os inibidores da via de sinalização vascular (VSP), incluindo os inibidores do fator de crescimento endotelial vascular, estão associados ao aparecimento ou agravamento de hipertensão arterial (30%-80%), que não está necessariamente relacionado com a dose. Não está bem definido qual o fármaco ideal para o tratamento da hipertensão induzida por VSP.

IMPLICAÇÕES PARA O MUNDO LUSÓFONO

Os países que constituem o chamado mundo lusófono, são muito heterogêneos, com países de baixo, médio e alto rendimento. Sabemos que nos países de alto rendimento, a incidência de cancro é mais elevada devido aos fatores de risco ambientais e ao estilo de vida que acompanham o desenvolvimento socioeconômico, enquanto nos países de médio e baixo rendimento a incidência é menor, mas a taxa de mortalidade é maior. Isto deve-se à falta de acesso ao diagnóstico e tratamento atempados, podendo dizer-se que quando se trata de saúde pública, o código postal é mais importante que o código genético (11).

As recomendações sugeridas neste importante artigo terão aplicabilidade prática diversa, de acordo com o grau de acesso aos sistemas de saúde na área geográfica da Lusofonia.

CONCLUSÕES

As novas terapêuticas-alvo antineoplásicas administradas por via oral, têm revolucionado o tratamento do cancro. Todavia, apresentam novas toxicidades CV que colocam novos desafios para a sua detecção precoce, monitorização e tratamento. Este artigo fornece uma abordagem prática para o manejo dos eventos adversos CV relacionados com estas novas terapêuticas.

REFERÊNCIAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209-249.
2. World Health Organization (WHO). Global Health Estimates 2020: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2019. WHO; 2020. Accessed June 11, 2021. who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-l...
3. United Nations Development Programme (UNDP). Human Development Report 2019. Beyond Income, Beyond Averages, Beyond Today: Inequalities in Human Development in the 21st Century. UNDP; 2019. Accessed June 11, 2021. hdr.undp.org/en/content/human-development-report-2019.
4. Rao VU, Reeves DJ, Chugh AR, O'Quinn R, Fradley MG, Raghavendra M, Dent S, Barac A, Lenihan D. Clinical Approach to Cardiovascular Toxicity of Oral Antineoplastic Agents: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Jun 1;77(21):2693-2716.
5. Ye JZ, Hansen FB, Mills RW, Lundby A. Oncotherapeutic Protein Kinase Inhibitors Associated With Pro-Arrhythmic Liability. *JACC CardioOncol* 2021; 3:88- 97.
6. Baptiste F, Cautela J, Ancedy Y, et al. High incidence of atrial fibrillation in patients treated with ibrutinib. *Open Heart* 2019;6: e001049.
7. van Dorst DCH, SJH, Neves KB, et al. Hypertension and Prohypertensive Antineoplastic Therapies in Cancer Patients. *Circulation Research*. 2021;128: 1040-1061.
8. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37:2768-801.
9. Lau ES, Paniagua SM, Liu E, et al. Cardiovascular Risk Factors Are Associated With Future Cancer. *J Am Coll Cardiol CardioOnc* 2021;3: 48-58)
10. Dobbin SJH, Cameron AC, Petrie MC, et al. Toxicity of cancer therapy: what the cardiologist needs to know about angiogenesis inhibitors. *Heart* 2018;0: 1-8.
11. Bazargani Y. T., de Boer A., Schellens J. H. M. et al. Selection of oncology medicines in low- and middle-income countries. *Annals of Oncology* 2014; 25: 270-276