



JACC

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY

DEZEMBRO 2021
NÚMERO 18

EDIÇÃO EM PORTUGUÊS / PORTUGUESE EDITION

ARTIGOS ORIGINAIS

- 1 **Melhoria da estratificação de risco para arritmias ventriculares e morte súbita em pacientes com cardiomiopatia dilatada não isquêmica**
Andrea Di Marco, Pamela Frances Brown, et al.
- **COMENTÁRIO EDITORIAL Ressonância magnética do coração de pacientes com miocardiopatia dilatada não isquêmica: uma nova ferramenta para estratificação de morte súbita?**
Alexsandro Alves Fagundes

REVISÕES DE LITERATURA

- 19 **Estado atual e prospecções futuras da substituição da válvula mitral transcater: Revisão do Estado da Arte do JACC**
Alberto Alperi, Juan F. Granada, et al.
- **COMENTÁRIO EDITORIAL Implante transcater de valva mitral: parece impossível - até que seja feito**
Pedro Felipe Gomes Nicz, Jan-Malte Sinning, et al.

- 42 **Fisiopatologia do sistema linfático em pacientes com insuficiência cardíaca: Revisão do Estado da Arte do JACC**
Maxim Itkin, Stanley G. Rockson, et al.
- **COMENTÁRIO EDITORIAL A subestimada importância do sistema linfático na insuficiência cardíaca: mudando conceitos antigos**
Vera Maria Cury Salemi, Silas Ramos Furquim
- 57 **Manejo da obesidade na prática cardiovascular: Seminário Focado do JACC**
Jean-Pierre Després, André C. Carpentier, et al.
- **COMENTÁRIO EDITORIAL Por que os cardiologistas devem estar atentos à obesidade?**
Marianna Dewey Andrade Dracoulakis
- 78 **Avaliação de viabilidade miocárdica antes da revascularização cirúrgica na cardiomiopatia isquêmica: Tópico de revisão semanal do JACC**
Julio A. Panza, Lukasz Chrzanowski, et al.
- **COMENTÁRIO EDITORIAL Um enigma a ser decifrado: doença arterial coronária e aterosclerose**
José Antonio Franchini Ramires



ELSEVIER

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

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

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

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



JACC

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY

**EDITOR-CHEFE**

Valentin Fuster, MD, PhD,
New York, NY

EDITOR EXECUTIVO

Jagat Narula, MD, PhD, New York, NY

EDITOR ADJUNTO

Jonathan L. Halperin, MD, New York, NY

DIRETORES CONVIDADOS

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

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

VICE-PRESIDENTE, EDITORIAL

Kimberly Murphy, Washington, DC

DIRETORA EDITORIAL

Justine Varieur Turco, Washington, DC

CONSELHEIROS INTERNACIONAIS

Jane Armitage, FRCP, Oxford, United Kingdom

Edimar A. Bocchi, MD, São Paulo, Brazil

Antonio Colombo, MD, Milan, Italy

Gerd Heusch, MD, PhD, Essen, Germany

Chang-Sheng Ma, MD, Beijing, China

Gilles Montalescot, MD, PhD, Paris, France

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

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

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

Edimar A. Bocchi, MD

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

CONSELHO EDITORIAL DA EDIÇÃO EM PORTUGUÊS

José Silva-Cardoso

Associate Professor of Cardiology, Porto Medical School

Andrei Carvalho Sposito

Professor in Cardiology, Universidade Estadual de Campinas
(UNICAMP)

Francisco Saraiva

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

Whady Hueb

Heart Institute, São Paulo University Medical School

Maria da Consolação Vieira Moreira

Federal University of Minas Gerais State, Medicine School

EDITORIA DE MÍDIAS SOCIAIS

Monica Samuel Avila

ARTIGO ORIGINAL

Melhoria da estratificação de risco para arritmias ventriculares e morte súbita em pacientes com cardiomiopatia dilatada não isquêmica



Andrea Di Marco, MD, PHD,^{a,b,c} Pamela Frances Brown, MD,^d Joshua Bradley, BSC MRES,^d Gaetano Nucifora, MD, PHD,^d Eduard Claver, MD,^{a,b} Fernando de Frutos, MD,^{a,b} Paolo Domenico Dallaglio, MD,^{a,b} Josep Comin-Colet, MD, PHD,^{a,b} Ignasi Anguera, MD, PHD,^{a,b} Christopher A. Miller, MD, PHD,^{c,e,f} Matthias Schmitt, MD, PHD^{c,d}

RESUMO

CONTEXTO A estratificação de risco para arritmias ventriculares (AVs) e morte súbita na cardiomiopatia dilatada (CMD) não isquêmica continua abaixo do ideal.

OBJETIVOS O objetivo deste estudo foi fornecer um algoritmo de estratificação de risco aprimorado para AV e morte súbita na CMD.

MÉTODOS Trata-se de um estudo de coorte retrospectiva de pacientes com CMD consecutivos submetidos a ressonância magnética cardíaca com realce tardio por gadolínio (RTG) em dois centros terciários de referência. O desfecho arritmico combinado incluiu terapias apropriadas com cardioversor-desfibrilador implantável, taquicardia ventricular sustentada, parada cardíaca ressuscitada e morte súbita.

RESULTADOS Em 1.165 pacientes com mediana de seguimento de 36 meses, o RTG foi um preditor independente e forte do desfecho arritmico (razão de risco: 9,7; $p < 0,001$). Essa associação foi consistente em todos os estratos de fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). O RTG epicárdico, o RTG transmural e o RTG combinado do septo e da parede livre estiveram associados a risco mais elevado. Um algoritmo simples combinando RTG e três estratos de FEVE (isto é, $\leq 20\%$, 21% a 35% , $>35\%$) foi significativamente superior à FEVE com ponto de corte de 35% (estatística C de Harrell: 0,8 vs. 0,69; área sob a curva: 0,82 vs. 0,7; $p < 0,001$) e reclassificou o risco de arritmia de 34% dos pacientes com CMD. Os pacientes com RTG negativo e FEVE de 21% a 35% apresentaram baixo risco (taxa anual de eventos de $0,7\%$), enquanto aqueles com distribuições de RTG de alto risco e FEVE $>35\%$ apresentaram risco significativamente elevado (taxa anual de eventos 3% ; $p = 0,007$).

CONCLUSÕES Em uma grande coorte de pacientes com CMD, o RTG foi considerado um preditor significativo, consistente e forte de AV ou morte súbita. Foram identificadas distribuições específicas de RTG de alto risco. Um novo algoritmo clínico integrando o RTG e a FEVE melhorou significativamente a estratificação de risco para AV e morte súbita, com implicações relevantes para a alocação do cardioversor-desfibrilador implantável. (J Am Coll Cardiol 2021;77:2890-905) © 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 de Cardiologia, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Espanha; ^bBioheart-Cardiovascular Diseases Group, Cardiovascular, Respiratory and Systemic Diseases and Cellular Aging Program, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge-IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Espanha; ^cDivisão de Ciências Cardiovasculares, School of Medical Sciences, Faculty of Biology, Medicine and Health, University of Manchester, Manchester Academic Health Science Centre, Manchester, Reino Unido; ^dDepartamento de Cardiologia, North West Heart Centre, Manchester University NHS Foundation Trust, Wythenshawe Campus, Manchester, Reino Unido; ^eManchester University NHS Foundation Trust, Manchester Academic Health Science Centre, Manchester, Reino Unido; e ^fWellcome Centre for Cell-Matrix Research, Division of Cell-Matrix Biology & Regenerative Medicine, School of Biology, Faculty of Biology, Medicine and Health, University of Manchester, Manchester Academic Health Science Centre, Manchester, Reino Unido.

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, visite o [Author Center](#).

Manuscrito recebido em 2 de fevereiro de 2021; manuscrito revisado em 31 de março de 2021 e aceito em 6 de abril de 2021.

**ABREVIATURAS
E ACRÔNIMOS**

AV = arritmias ventriculares
CDI = cardioversor-desfibrilador implantável
CMD = cardiomiopatia dilatada não isquêmica
FEVD = fração de ejeção do ventrículo direito
FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo
NYHA = *New York Heart Association*
PCr = parada cardíaca ressuscitada
RMC = ressonância magnética cardíaca
RR = razão de risco
RTG = realce tardio por gadolínio
TVMS = taquicardia ventricular monomórfica sustentada
VDFVE = volume diastólico final do ventrículo esquerdo

A estratificação de risco para arritmias ventriculares (AV) e morte súbita em pacientes com cardiomiopatia dilatada não isquêmica (CMD) tem sido tradicionalmente baseada na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). Entretanto, a FEVE isolada não é um preditor muito preciso de desfechos da arritmia, e estudos clínicos randomizados cujos critérios de inclusão exigiam FEVE $\leq 35\%$ falharam repetidamente em detectar um benefício de sobrevivência significativo com o uso de cardioversores-desfibriladores implantáveis (CDIs) para prevenção primária na CMD (1-3).

Nos últimos anos, a fibrose miocárdica localizada, detectada por ressonância magnética cardíaca (RMC) com realce tardio por gadolínio (RTG), emergiu como preditor forte e consistente de AV e morte súbita (4). Entretanto, há poucos dados sobre o impacto prognóstico do RTG em diferentes estratos de

FEVE. Também falta um modelo simples de predição de risco que integre o RTG e a FEVE.

O objetivo do presente estudo foi avaliar o impacto do RTG sobre AV e morte súbita em uma gama de estratos de FEVE e desenvolver um novo algoritmo para a estratificação de risco de AV e morte súbita em pacientes com CMD.

MÉTODOS

DESENHO DO ESTUDO. O estudo RTG-CMD é um estudo observacional de coorte retrospectivo realizado em dois grandes hospitais terciários de referência. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário de Bellvitge e pelo Sistema de Solicitação do Conselho de Revisão Institucional do *North West Heart Centre*.

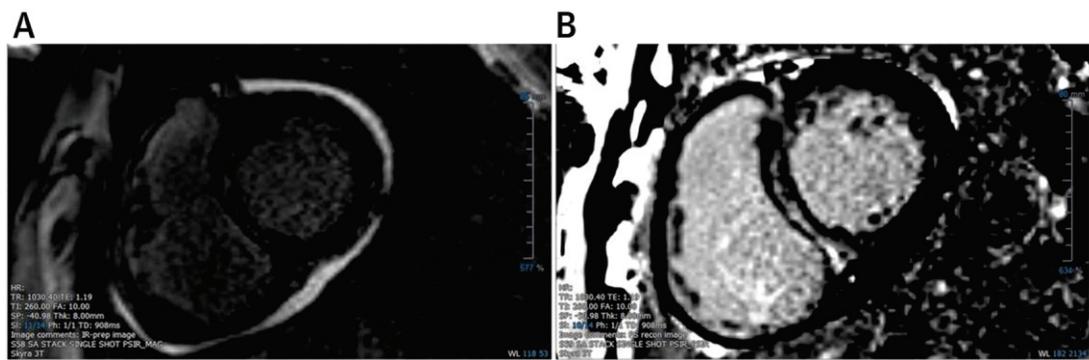
POPULAÇÃO DO ESTUDO. Incluímos pacientes consecutivos com CMD que foram submetidos a RMC-RTG entre agosto de 2008 e junho de 2018 no *North West Heart Centre*, Manchester, Reino Unido, e entre setembro de 2013 e junho de 2018 no Hospital Universitário de Bellvitge, Barcelona, Espanha. De acordo com a definição da Organização Mundial da Saúde/International Society and Federation of Cardiology (5) e com relatos anteriores semelhantes (6), a CMD foi considerada como a presença de disfunção sistólica e dilatação ventricular esquerda, com base em FEVE reduzida e volume diastólico final do ventrículo esquerdo (VDFVE) elevado indexado pela área de superfície corporal, comparados com valores de referência já publicados, específicos para idade e sexo (7). Vale mencionar que nossa análise excluiu os músculos papilares do volume do ventrículo

esquerdo (VE), os quais levam a uma pequena superestimação do VDFVE e à subestimação da FEVE, em comparação à metodologia utilizada para determinar os valores de referência (7). Assim, corrigimos em cada paciente o VDFVE e a FEVE observados por sua superestimação e subestimação médias, respectivamente, como observado em um relato anterior que comparou diferentes métodos para a quantificação dos índices do VE (8). Para que um paciente fosse incluído no estudo, os valores corrigidos de VDFVE indexado pela área de superfície corporal (VDFVEi) e FEVE deveriam ser maiores e menores, respectivamente, que os valores de referência específicos para idade e sexo. O VDFVEi e a FEVE corrigidos foram utilizados apenas para inclusão no estudo, e quaisquer outras análises apresentadas no relato se referem aos valores mensurados sem correção. Além disso, pacientes com cardiomiopatia não dilatada hipocinética, definida como FEVE $< 45\%$ sem dilatação do VE, também foram incluídos, porque se reconhece que fazem parte do espectro da CMD (9).

Doença valvar primária ou outras cardiomiopatias, tais como cardiomiopatia hipertrófica, cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito, amiloidose cardíaca, sarcoidose cardíaca ou cardiopatia congênita, foram consideradas critérios de exclusão. Outros critérios de exclusão foram histórico clínico de infarto do miocárdio, doença arterial coronariana significativa (definida como estenose luminal $> 70\%$ em uma artéria coronária principal ou $> 50\%$ no tronco de coronária esquerda) ou presença de RTG subendocárdico na RMC. Pacientes com RTG transmural, mas sem histórico de doença arterial coronariana ou infarto do miocárdio foram incluídos se o fenótipo no exame de imagem que incluía distribuição do RTG não fosse coerente com agressão isquêmica em um território específico das artérias coronárias. Excluímos pacientes com AV sustentada ou parada cardíaca ressuscitada (PCr) que ocorreram como a primeira manifestação da doença, antes do diagnóstico de CMD.

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CARDÍACA. Os exames de RMC clinicamente indicada foram realizados por tecnólogos de cardiologia treinados por meio de um dispositivo 1,5-T (Avanto, Siemens [Erlangen, Alemanha] e Achieva, Philips Healthcare [Amsterdã, Países Baixos]) ou 3-T (Skyra, Siemens), utilizando uma bobina cardiovascular de matriz faseada (*phased-array*) de 16 ou 32 canais. Os exames incluíram imagens cinéticas padrão sem precessão em estado estacionário, conforme descrito anteriormente (8). O volume do VE e a FEVE foram analisados de acordo com as diretrizes atuais (10) e seguindo o Método 1 de uma publicação anterior do nosso grupo (8), por leitores experientes com acreditação Nível II ou III da *Society for Cardiac Magnetic*

FIGURA 1 Imagens representativas de RTG em eixo curto



Realce tardio por gadolínio (RTG) patognômico e denso do septo e da parede média. (A) Leitura de magnitude. (B) Reconstrução correspondente com recuperação da inversão sensível à fase (*phase-sensitive inversion recovery*).

Resonance ou da *European Association of Cardiovascular Imaging*. Os índices de volume do ventrículo direito (VD) e a fração de ejeção do ventrículo direito (FEVD) foram derivados dos contornos diastólico e sistólico finais do VD em uma pilha de eixo curto ou de quatro câmaras, incluindo o músculo papilar/rede trabecular nos volumes, que é um método universalmente aceito por toda a comunidade de RMC.

As imagens de RTG (imagens de magnitude e de recuperação da inversão sensível à fase [*phase-sensitive inversion recovery*]) (Figura 1) foram realizadas de 10 a 15 minutos após a injeção intravenosa de 0,2 mmol/kg de gadoteridol (ProHance, Bracco Diagnostics, Milão, Itália), gadoterato de meglumina (Dotarem, Guerbet, Villepinte, França) ou de 0,1 mmol/kg de gadobutrol (Gadavist, Bayer HealthCare LLC, Whippany, Nova Jérsei, EUA) e analisadas de acordo com as diretrizes atuais (10).

O RTG foi avaliado visualmente, e sua extensão foi semiquantificada como o número de segmentos miocárdicos afetados, de acordo com a segmentação padrão do VE em 17 segmentos (11).

SEGUIMENTO E DESFECHOS DO ESTUDO. Os pacientes foram acompanhados nos seus respectivos ambulatorios de cardiologia, cardiomiopatia ou insuficiência cardíaca. Pacientes com dispositivos cardíacos implantáveis também foram acompanhados regularmente na clínica onde o dispositivo foi implantado a cada 6 a 12 meses, dependendo da disponibilidade do monitoramento remoto e do quadro clínico do paciente. A duração do seguimento foi calculada a partir do primeiro diagnóstico de CMD.

O desfecho primário foi um desfecho combinado de arritmia, que incluiu terapias apropriadas com CDI, taquicardia ventricular monomórfica sustentada (TVMS), taquicardia ventricular polimórfica sustentada, PCR

e morte súbita durante o seguimento. Os desfechos secundários foram: 1) morte súbita ou morte súbita abortada (incluindo PCR e choques de CDI apropriados); 2) um desfecho combinado de AV sustentada, PCR ou morte súbita, excluindo terapias apropriadas com DCI; 3) mortalidade cardíaca; e 4) um desfecho combinado de insuficiência cardíaca formado por morte por insuficiência cardíaca, transplante cardíaco e implante de dispositivo auxiliar ventricular esquerdo.

ANÁLISE ESTATÍSTICA. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o *software* STATA RELEASE 12 (StataCorp LP, College Station, Texas, EUA). As variáveis contínuas são apresentadas como média e desvio padrão (DP) ou mediana e intervalo interquartil. As comparações entre os grupos foram realizadas por meio do teste *t* de Student ou do teste rank-sum de Wilcoxon para variáveis contínuas, e do teste do qui-quadrado ou do teste exato de Fisher para variáveis categóricas. A tendência linear foi avaliada pelo teste de Mantel-Haenszel.

As curvas de sobrevivência foram obtidas pelo método Kaplan-Meier, e sua comparação foi realizada por meio do teste de *log-rank*. O método de riscos proporcionais de Cox foi utilizado para avaliar os preditores de eventos no seguimento. A validade da hipótese de proporcionalidade foi verificada pela comparação visual das curvas de Cox e de Kaplan-Meier e pela análise da interação com o tempo (Tabela Suplementar 1). Os modelos multivariados de regressão de Cox foram criados da seguinte forma: começando com todas as variáveis que tiveram associação significativa com o efeito na análise univariada de Cox, foi utilizado um procedimento de regressão de melhores subconjuntos para identificar o modelo multivariado mais adequado e parcimonioso, com base no critério de informação de Akaike, que é um parâmetro consagrado de adequação de ajuste

TABELA 1 Características basais da população do estudo, analisadas separadamente de acordo com a presença ou ausência de RTG

	Todos os pacientes (n = 1.165)	RTG- (n = 679)	RTG+ (n = 486)	Valor de p
Sexo masculino	768 (66,0)	400 (59,0)	368 (76,0)	<0,001
Idade, anos	58 (48-68)	57 (46-66)	60 (50-69)	<0,001
Doença neuromuscular	14 (1,0)	6 (0,9)	8 (1,7)	0,28
Excesso de álcool	30 (2,6)	19 (3,0)	11 (2,0)	0,57
Quimioterapia prévia	47 (4,0)	32 (5,0)	15 (3,0)	0,17
Fibrilação atrial	318 (27,0)	179 (26,0)	139 (29,0)	0,40
Classe funcional da NYHA				0,005
I	465 (40,0)	291 (43,0)	174 (36,0)	
II	402 (34,0)	237 (35,0)	165 (34,0)	
III	251 (22,0)	121 (18,0)	130 (27,0)	
VI	47 (4,0)	30 (4,0)	17 (3,0)	
Classe funcional da NYHA >II	298 (26,0)	151 (22,0)	147 (30,0)	0,002
QRS amplo (>120 ms)	517 (44,0)	308 (45,0)	209 (43,0)	0,42
Parâmetros da RMC				
FEVE, %	39 (30-46)	42 (34-47)	35 (26-44)	<0,001
VDFVEi, mL/m ²	118 (99-142)	110 (96-133)	129 (106-158)	<0,001
VSFVEi, mL/m ²	69 (55-95)	63 (52-83)	82 (61-110)	<0,001
FEVD, %	54 (46-61)	55 (47-61)	53 (42-61)	0,002
Tratamento médico				
Betabloqueadores	943 (81,0)	536 (79,0)	407 (83,0)	0,04
Inibidores de ECA/BRAs	969 (83,0)	555 (82,0)	414 (85,0)	0,12
ARM	572 (49,0)	293 (43,0)	279 (57,0)	<0,001
Diuréticos em alça	505 (41,0)	265 (39,0)	240 (49,0)	<0,001
Dispositivos				
CDI	246 (21,0)	73 (11,0)	173 (36,0)	<0,001
CDI para prevenção primária	218 (19,0)	71 (10,0)	147 (30,0)	<0,001
CDI para prevenção secundária	28 (2,0)	2 (0,3)	26 (5,0)	<0,001
D-TRC ou MP-TRC	204 (18,0)	90 (13,0)	114 (23,0)	<0,001
Seguimento, meses	36 (20-58)	36 (20-58)	36 (19-58)	0,26

Os valores são expressos como n (%) ou mediana (intervalo interquartil). Os pacientes com cardioversor-desfibrilador implantável (CDI) incluem aqueles com desfibrilador para terapia de ressincronização cardíaca (D-TRC).
ARM = antagonista dos receptores de mineralocorticoides; BRA = bloqueador do receptor da angiotensina; ECA = enzima conversora da angiotensina; FEVD = fração de ejeção do ventrículo direito; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; MP-TRC = marcapasso para terapia de ressincronização cardíaca; NYHA = *New York Heart Association*; RMC = ressonância magnética cardíaca; RTG = realce tardio por gadolínio; RTG- = realce tardio por gadolínio negativo; RTG+ = realce tardio por gadolínio positivo; VDFVEi = volume diastólico final do ventrículo esquerdo indexado pela área de superfície corporal; VSFVEi = volume sistólico final do ventrículo esquerdo indexado pela área de superfície corporal.

(12). Para o desfecho primário, também são fornecidos modelos não parcimoniosos, que incluem todas as variáveis com associação significativa na análise univariada (Tabela Suplementar 2). Os potenciais confundidores na associação entre RTG e desfechos foram avaliados da seguinte forma: um efeito confundidor foi considerado relevante quando as razões de risco (RRs) do RTG com e sem ajuste para o potencial confundidor tiveram uma diferença $\geq 10\%$ (13) (Tabela Suplementar 3). Para avaliar o efeito do RTG sobre os desfechos, também foram criados modelos multivariados incluindo variáveis de confusão (Tabela Suplementar 4).

A comparação entre os modelos de estratificação de risco foi realizada comparando-se a área sob as curvas de característica de operação do receptor utilizando o algoritmo proposto por DeLong et al. (14). O

valor adicional da nova estratégia de estratificação de risco também foi calculado utilizando o índice relativo de melhoria integrada da discriminação (*integrated discrimination improvement*) (15). Também foi fornecida a estatística C de Harrell para cada modelo.

A validação interna do modelo foi realizada através do método *bootstrap* utilizando 200 amostras. O encolhimento, ou grau de otimismo, foi avaliado subtraindo-se o valor médio da estatística C de Harrell obtido no *bootstrap* das 200 amostras por meio da estatística C de Harrell do modelo na população geral.

Foram consideradas estatisticamente significativas as diferenças com p bilateral < 0,05.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS BASAIS. Um total de 1.169 pacientes preencheram os critérios de inclusão. Destes, quatro pacientes deixaram as respectivas autoridades de saúde e foram perdidos no seguimento. A população final do estudo foi composta de 1.165 pacientes, incluindo 155 pacientes (13%) com cardiomiopatia não dilatada hipocinética.

As características basais da população estão resumidas na Tabela 1. O RTG esteve presente em 486 (42%) pacientes (RTG+) e esteve significativamente associado com idade avançada, sexo masculino, pior classe funcional da *New York Heart Association* (NYHA) e pior FEVE.

Detalhes sobre a localização e distribuição do RTG são fornecidos na Tabela 2 e na Figura Suplementar 1. O RTG foi observado com mais frequência nos segmentos basais, e, entre os pacientes RTG+, a mediana do número de segmentos com RTG por paciente foi de 4 (intervalo interquartil: 2 a 5). O RTG da parede média do septo foi o padrão mais comum, encontrado em 74% dos pacientes RTG+. O RTG epicárdico foi observado em 19% dos pacientes RTG+. O RTG transmural foi encontrado em 43 pacientes (9% dos RTG+) e, em 60% desses casos, também esteve presente outro padrão de RTG típico da CMD.

PREDITORES DO DESFECHO PRIMÁRIO. A mediana do seguimento foi de 36 meses (intervalo interquartil: 20 a 58 meses), sem diferença entre pacientes com e sem RTG (p = 0,26).

Setenta e quatro pacientes (6%) atingiram o desfecho primário durante o seguimento. Destes, o primeiro evento arritmico foi terapia apropriada com CDI em 33 casos, TVMS antes do implante de qualquer CDI em 26 casos, PCr em oito casos e morte súbita em sete casos. Além disso, a morte súbita ocorreu em cinco pacientes que já haviam apresentado episódios de AV (dois com terapia anterior com CDI, dois com TVMS anterior ao

implante de qualquer CDI e um com PCr anterior). Entre os 33 pacientes com terapia apropriada com CDI como o primeiro evento arritmico, em sete casos a terapia com CDI foi para fibrilação ventricular ou taquicardia ventricular polimórfica; no restante dos casos, foi para taquicardia ventricular monomórfica. A maioria dos eventos de desfecho primário (89%) ocorreu em pacientes com RTG. A incidência cumulativa do desfecho primário foi significativamente mais elevada no grupo RTG+ comparado ao grupo RTG negativo (RTG-) (14% vs. 1%; $p < 0,001$). Se considerada como um preditor autônomo, a presença/ausência de RTG apresentou maior RR (12,5 vs. 5) e maior estatística C de Harrell (0,734 vs. 0,686) se comparada à FEVE $\leq 35\%$.

Os preditores independentes do desfecho primário foram presença de RTG (RR: 9,7; $p < 0,001$) e FEVE (RR: 0,96; $p < 0,001$) (Tabela 3).

DESFECHO ARRÍTMICO EXCLUINDO TERAPIAS COM CDI.

Visto que o RTG esteve significativamente associado com o implante do CDI para prevenção primária e terapias apropriadas com CDI foram incluídas no desfecho primário, e visto que também observamos que o RTG ainda apresentou associação forte e significativa com o desfecho primário após correção para implante de CDI para prevenção primária, também analisamos um desfecho secundário de AV sustentada, PCr ou morte súbita excluindo terapias apropriadas com CDI. O desfecho secundário ocorreu em 44 pacientes: 93% deles apresentaram RTG, e a incidência cumulativa desse evento foi de 8,4% em pacientes RTG+ e 0,4% em pacientes RTG- ($p < 0,001$). Na análise multivariada de Cox, o RTG foi

TABELA 2 Características da distribuição do RTG em pacientes RTG+ (n = 507)

RTG da parede média do septo	361 (74,0)
RTG endocárdico	94 (19,0)
RTG transmural	43 (9,0)
RTG da parede média que não do septo	135 (28,0)
RTG nos pontos de inserção do VD (juntamente com outros padrões)	91 (19,0)
Pacientes com um padrão de RTG	279 (57,0)
Pacientes com dois padrões de RTG	168 (35,0)
Pacientes com três padrões de RTG	39 (8,0)
RTG em segmentos basais	436 (90,0)
RTG em segmentos médios	333 (69,0)
RTG em segmentos apicais	71 (15,0)
RTG em segmentos septais	408 (84,0)
RTG em segmentos laterais	164 (34,0)
RTG em segmentos inferiores	128 (26,0)
RTG em segmentos anteriores	52 (11,0)

Os valores são descritos por n (%).
VD = ventrículo direito; outras abreviações conforme a Tabela 1.

o único preditor desse desfecho, com um RR ajustada de 18 ($p < 0,001$) (Tabela Suplementar 5).

EXTENSÃO E DISTRIBUIÇÃO DO RTG.

Entre os pacientes RTG+, a extensão do RTG demonstrou uma tendência a maior risco de arritmia (RR: 1,1; $p = 0,07$). Pacientes com RTG do septo e da parede livre combinados apresentaram uma proporção significativamente maior do desfecho primário em comparação a pacientes com RTG do septo ou da parede livre isolados (18% vs. 11% [$p = 0,025$]; RR: 1,71 [$p = 0,03$]). O RTG epicárdico ou transmural (isolado ou em combinação com outras distribuições) esteve significativamente associado com maior proporção do desfecho primário comparado ao

TABELA 3 Regressão de Cox uni e multivariada para o desfecho arritmico combinado durante o seguimento

	Qualquer FEVE (n = 1.165)		FEVE $\leq 20\%$ (n = 106)		FEVE 21%-35% (n = 343)		FEVE $> 35\%$ (n = 716)	
	RR (IC 95%)	Valor de p	RR (IC 95%)	Valor de p	RR (IC 95%)	Valor de p	RR (IC 95%)	Valor de p
Univariado								
Sexo masculino	1,9 (1,1-3,4)	0,02	1,6 (0,54-4,9)	0,38	1,4 (0,68-2,9)	0,35	4,5 (1,03-19,5)	0,046
Idade (10 anos)	1,2 (0,98-1,4)	0,09	1,02 (0,83-1,3)	0,86	0,99 (0,95-1,04)	0,79	1,4 (1,01-2,0)	0,04
Fibrilação atrial	0,92 (0,53-1,6)	0,78	0,33 (0,07-1,5)	0,14	1,4 (0,7-2,8)	0,35	0,52 (0,11-2,4)	0,40
Classe funcional da NYHA $> II$	0,73 (0,41-1,3)	0,30	0,53 (0,21-1,4)	0,19	0,49 (0,21-1,1)	0,10	0,36 (0,05-2,7)	0,32
QRS amplo	0,99 (0,6-1,6)	0,95	2,0 (0,61-6,3)	0,26	0,77 (0,4-1,5)	0,45	0,41 (0,13-1,3)	0,13
FEVE	0,94 (0,92-0,96)	$< 0,001$	0,98 (0,83-1,1)	0,76	1,01 (0,94-1,09)	0,25	0,98 (0,9-1,08)	0,75
VDFVEi (10 mL/m ²)	1,1 (1,1-1,2)	$< 0,001$	1,01 (0,93-1,1)	0,83	1,02 (0,93-1,1)	0,69	0,94 (0,77-1,2)	0,58
VSFVEi (10 mL/m ²)	1,1 (1,1-1,2)	$< 0,001$	1,02 (0,93-1,1)	0,67	1,01 (0,9-1,1)	0,86	0,93 (0,68-1,3)	0,64
FEVD	0,98 (0,96-0,99)	0,02	1,01 (0,98-1,04)	0,47	0,98 (0,96-1,01)	0,30	1,03 (0,97-1,09)	0,33
RTG	12,5 (6,0-26,1)	$< 0,001$	3,2 (1,05-9,9)	0,04	10,4 (3,2-33,8)	$< 0,001$	36,5 (4,8-274,1)	$< 0,001$
CDI Prev. Prim.	3,4 (2,1-5,4)	$< 0,001$	2,1 (0,79-5,6)	0,14	1,48 (0,76-2,9)	0,25	1,9 (0,43-8,1)	0,41
Melhor modelo preditivo								
Sexo masculino							1,3 (0,73-2,2)	0,40
Idade (10 anos)							1,09 (0,92-1,3)	0,30
FEVE	0,96 (0,93-0,98)	$< 0,001$						
RTG	9,7 (4,6-20,4)	$< 0,001$	3,2 (1,05-9,9)	0,04	10,4 (3,2-33,8)	$< 0,001$	11,8 (5,6-24,7)	$< 0,001$

CDI Prev. Prim. = CDI implantado para prevenção primária; IC = intervalo de confiança; RR = razão de risco; outras abreviações conforme a Tabela 1.

RTG da parede média (21% vs. 11% [$p = 0,007$]; RR: 1,71; [$p = 0,035$]).

Portanto, a presença de pelo menos uma das características seguintes foi identificada como RTG de alto risco: RTG epicárdico, RTG transmural ou RTG do septo e da parede média combinados. Observou-se RTG de alto risco em 222 casos (46% de todos os pacientes RTG+).

UM NOVO ALGORITMO COMBINANDO RTG E ESTRATOS DE FEVE. Devido à associação independente e altamente significativa tanto do RTG como da FEVE com o desfecho primário, investigamos qual estratificação da FEVE poderia melhor descrever o risco de arritmia nesta coorte e avaliamos o desempenho de modelos preditivos que combinam o RTG e estratos de FEVE.

Entre os pacientes com FEVE >35%, a incidência do desfecho primário foi idêntica nos subgrupos com FEVE 36% a 45% e FEVE >45% (2,5% em ambos; $p = 0,96$). Em contrapartida, entre os pacientes com FEVE ≤35%, a incidência do desfecho primário foi maior entre aqueles com FEVE ≤20% (18% vs. 11%; $p = 0,05$). Portanto, avaliamos os três estratos de FEVE a seguir: ≤20%, 21% a 35% e >35%. Foi observado um aumento linear significativo do risco de arritmia entre esses estratos ($p < 0,001$).

Como demonstrado na [Tabela 3](#) e nas [Figuras Suplementares 2 e 3](#), a associação entre RTG e o desfecho arritmico combinado foi significativa nos três estratos de FEVE, e o RTG foi o único preditor independente do desfecho primário em todos os estratos de FEVE. Além disso, o RTG foi um preditor mais forte nos subgrupos com melhor FEVE: o RR não ajustado foi de 3 para FEVE ≤20%, 10 para FEVE 21% a 35% e 39 para FEVE >35%.

Como demonstrado na [Figura 2A](#), ao combinarmos esses três estratos de FEVE com os resultados para RTG, obtivemos um modelo de predição de risco baseado em seis coortes de pacientes que apresentam aumento progressivo do risco de arritmia ($p < 0,001$ para a tendência linear). Como demonstrado na [Tabela Suplementar 6](#), a capacidade preditora desse modelo, que integra o RTG e estratos de FEVE, foi significativamente superior àquela de um modelo incluindo apenas os três estratos de FEVE. Vale mencionar que os pacientes RTG+ com FEVE >35% apresentaram risco significativamente maior de arritmia se comparados aos pacientes RTG- com FEVE 21% a 35% (7% vs. 1,9%; $p = 0,02$).

A distinção mais detalhada das distribuições de RTG de alto risco forneceu valor discriminatório superior ao observado quando se analisa apenas a presença ou ausência de RTG em pacientes com FEVE >35%. Portanto, os pacientes RTG+ com FEVE >35% foram divididos em dois grupos, de acordo com a presença ou ausência de distribuições de RTG de alto risco; isso resultou em um modelo aprimorado com sete coortes de pacientes

([Figura 2B](#)), que atingiu a maior capacidade preditiva (estatística C de Harrell; área sob a curva: 0,834) ([Tabela 4](#)). Comparados a pacientes RTG- com FEVE de 21% a 35%, os pacientes com RTG de alto risco e FEVE >35% apresentaram risco significativamente maior de arritmia ($p = 0,007$), enquanto aqueles com RTG sem distribuições de alto risco e FEVE >35% apresentaram risco numericamente maior sem alcançar significância estatística ($p = 0,14$) ([Figura 3](#)).

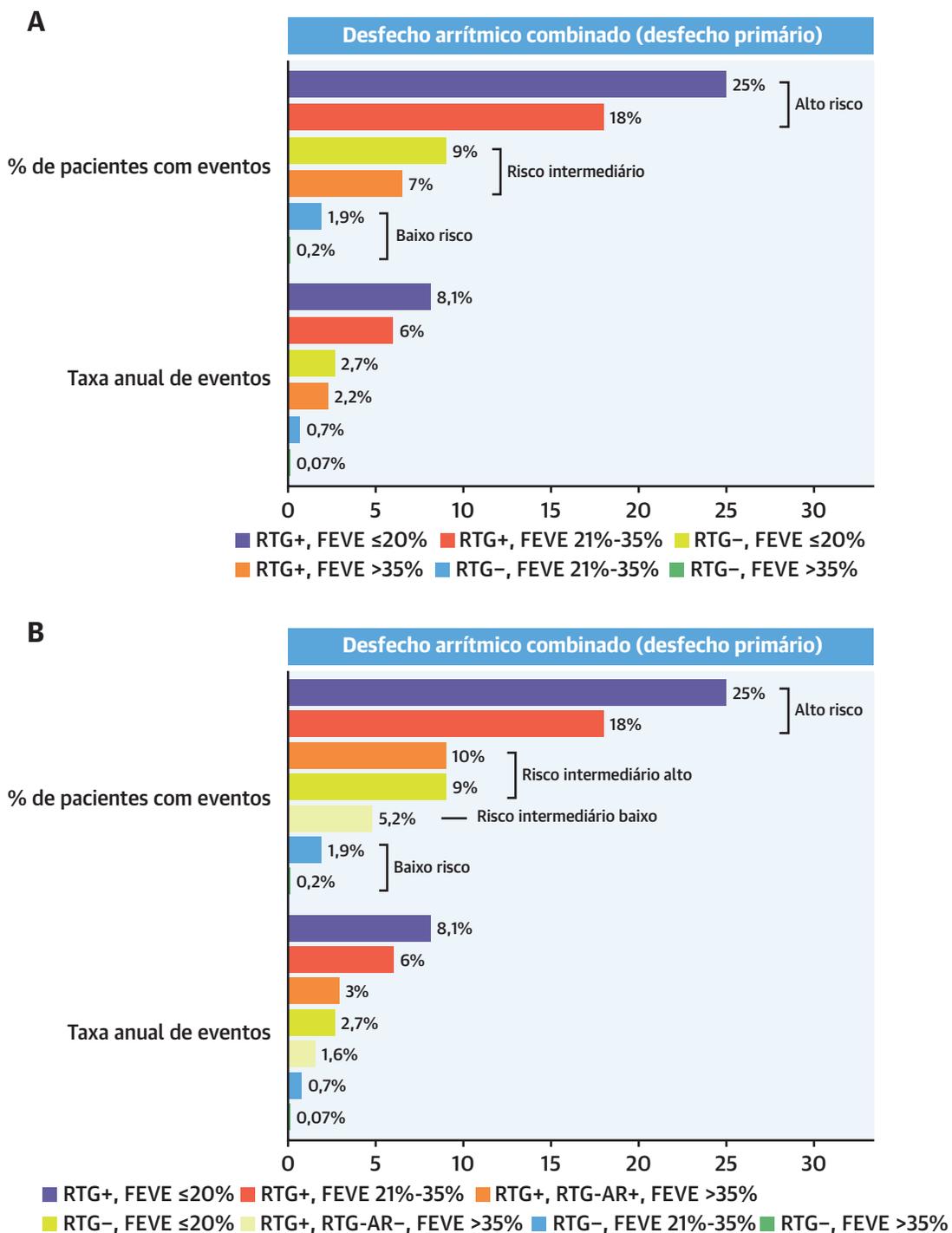
Conforme resumido na [Ilustração Central](#) e ilustrado no gráfico em barra da [Figura 4A](#) e nas curvas de Kaplan-Meier da [Figura 5](#), um algoritmo clínico simplificado, derivado do modelo com sete coortes, foi criado agrupando os pacientes em quatro categorias de risco de arritmia, o que pode ter relevância na prática clínica:

- 1) Baixo risco (taxa anual de eventos de 0,2%): pacientes RTG- com FEVE >20%.
- 2) Risco intermediário baixo (taxa anual de eventos de 1,6%): pacientes RTG+ sem distribuição de RTG de alto risco e com FEVE >35%.
- 3) Risco intermediário alto (taxa anual de eventos de 2,8%): pacientes RTG+ com distribuição de RTG de alto risco e FEVE >35%, além de pacientes RTG- com FEVE ≤20%.
- 4) Alto risco (taxa anual de eventos de 7,2%): pacientes RTG+ com FEVE ≤35%.

Esse algoritmo clínico simplificado combinou uma excelente capacidade preditiva (estatística C de Harrell: 0,8; área sob a curva: 0,82) com uma aplicabilidade clínica fácil. Esse algoritmo foi, portanto, o foco principal de uma análise posterior e será mencionado como “o novo algoritmo clínico”. Esse novo algoritmo clínico, assim como qualquer outro modelo de estratificação de risco que integre os resultados para RTG e os estratos de FEVE, foi significativamente superior à FEVE com ponto de corte de 35% ([Tabela 4](#), [Figura 6](#)). Como demonstrado na [Figura 6](#), dentro do novo algoritmo clínico, o melhor ponto de corte (maior área sob a curva e maior índice de Youden) para uma estratificação dicotômica do risco de arritmia foi risco ≥ intermediário-alto. Vale mencionar que qualquer limiar dentro das categorias de risco no novo algoritmo clínico apresenta maior área sob a curva e maior índice de Youden em comparação à FEVE com ponto de corte de 35%.

Como demonstrado nas [Figuras 4A e 4B](#), o novo algoritmo clínico identificou um grupo com baixo risco verdadeiro, representando os 54% da população do estudo que foi responsável por apenas 5% do total de eventos arritmicos; em contrapartida, o grupo de supostamente baixo risco que incluía pacientes com FEVE >35% foi responsável por 24% do total de eventos arritmicos. Em outras palavras, os pacientes de baixo risco do novo algoritmo apresentaram risco significativamente

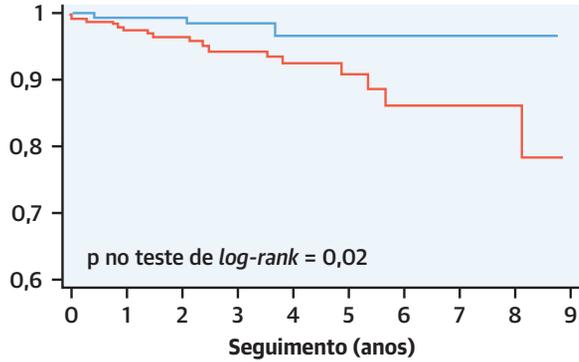
FIGURA 2 Modelos preditivos combinando RTG e FEVE



Desfecho arritmico combinado estratificado de acordo com realce tardio por gadolínio (RTG) e os três estratos de fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) (modelo com seis coortes) (A) e com a distinção adicional entre distribuições do RTG com alto risco e sem alto risco em pacientes com FEVE >35% (modelo com sete coortes) (B). RTG-AR = distribuições de RTG de alto risco; RTG- = RTG negativo; RTG+ = RTG positivo.

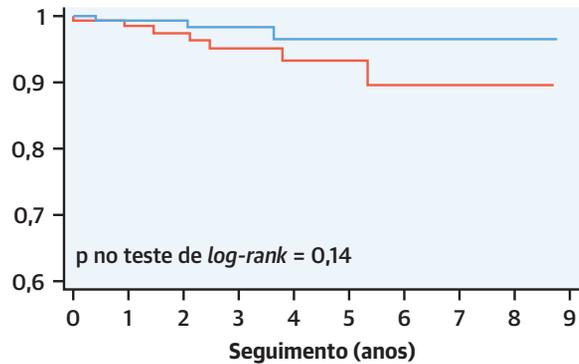
FIGURA 3 Pacientes RTG- com FEVE de 21% a 35% vs. pacientes RTG+ com FEVE >35%

SOBREVIDA LIVRE DO DESFECHO ARRÍTMICO COMBINADO

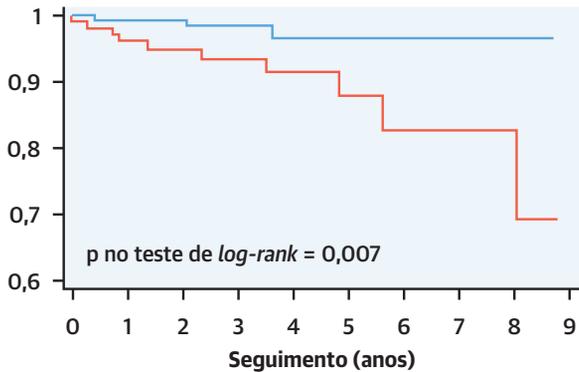


Número em risco		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
—	RTG- e FEVE 21%-35%	157	146	109	69	47	31	23	18	13	7
—	RTG+ e FEVE >35%	239	217	156	118	84	49	25	15	11	5

**SOBREVIDA LIVRE DO DESFECHO ARRÍTMICO COMBINADO
CONTABILIZANDO AS DISTRIBUIÇÕES DE RTG DE ALTO RISCO**

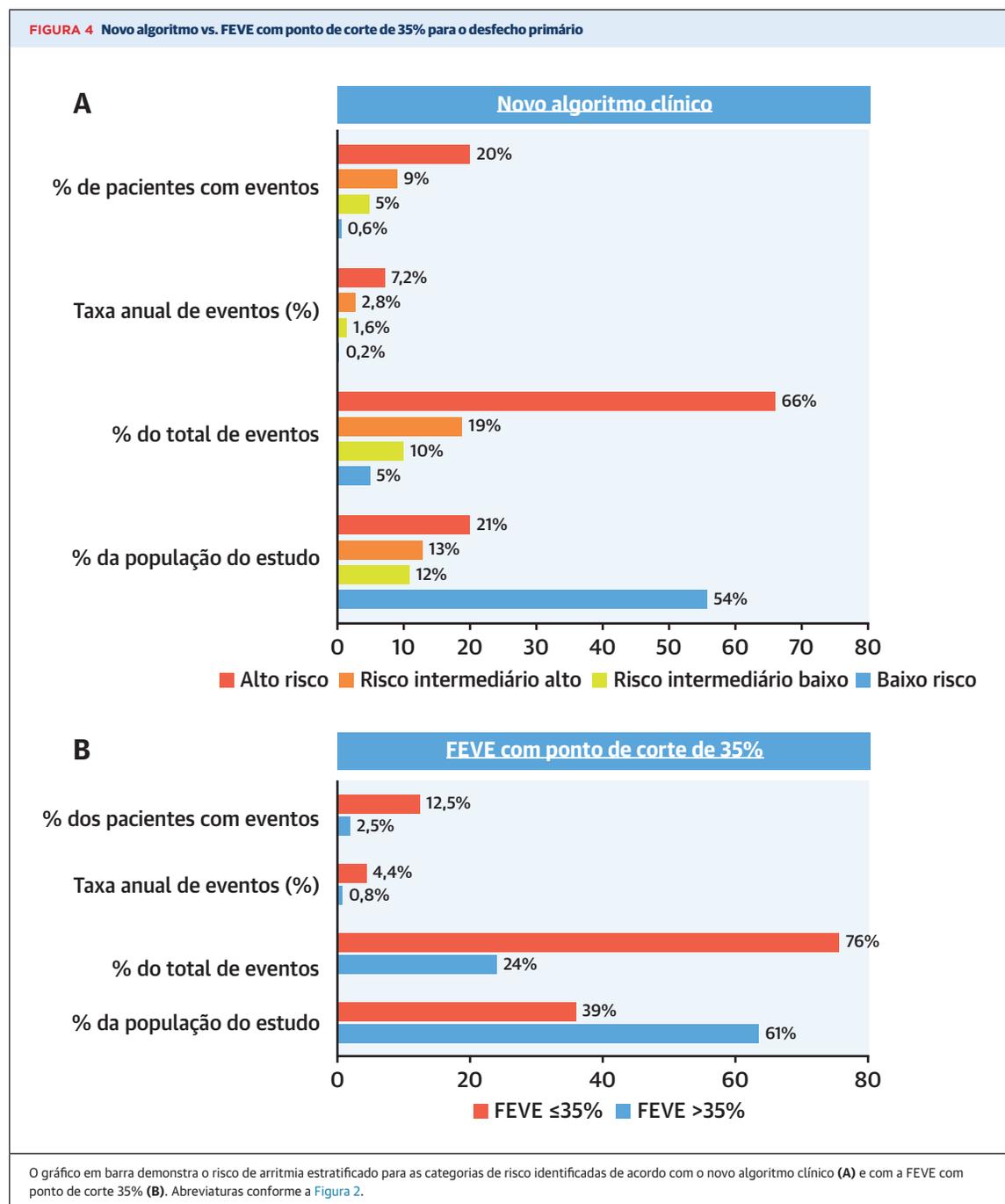


Número em risco		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
—	RTG- e FEVE 21%-35%	157	146	109	69	47	31	23	18	13	7
—	RTG+, RTG-AR- e FEVE >35%	135	124	89	67	46	26	13	8	5	3



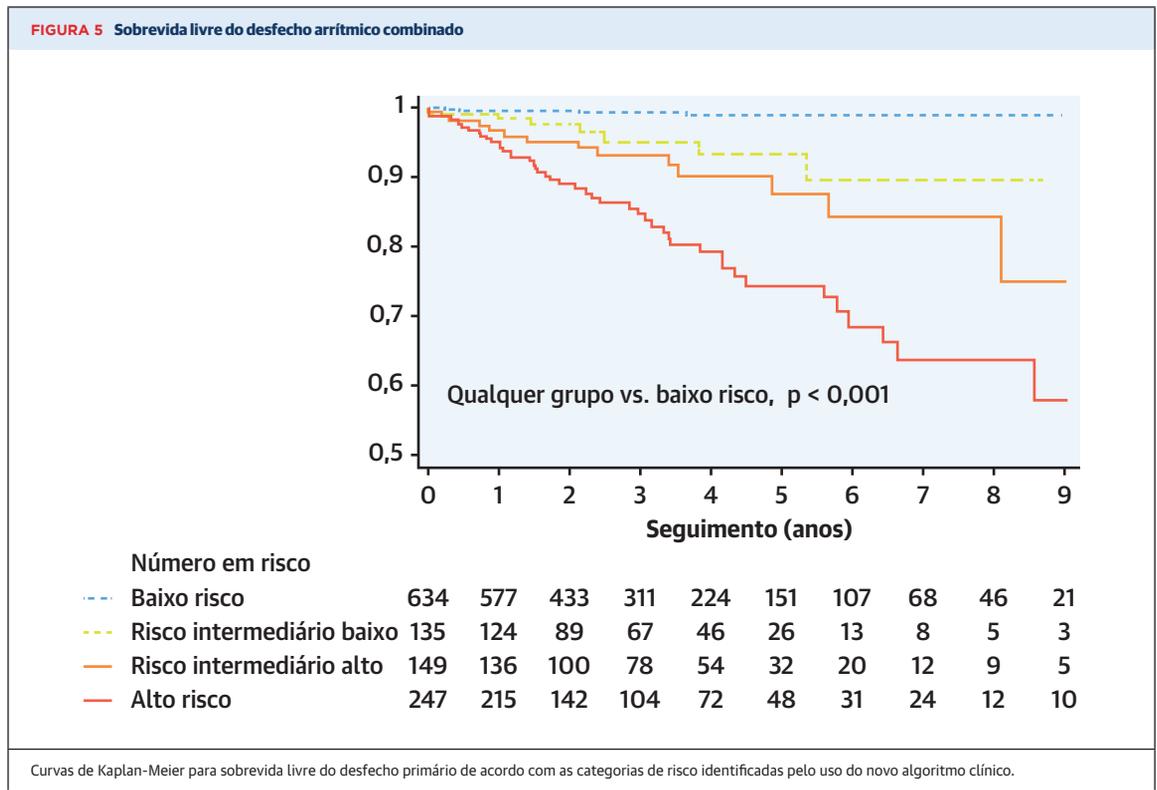
Número em risco		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
—	RTG- e FEVE 21%-35%	157	146	109	69	47	31	23	18	13	7
—	RTG-AR+ e FEVE >35%	104	93	67	51	38	23	12	7	6	2

Curvas de Kaplan-Meier ilustrando a sobrevida livre do desfecho primário. Abreviaturas conforme a Figura 2.



menor se comparados ao grupo de supostamente baixo risco identificado pela FEVE com ponto de corte de >35% ($p = 0,007$). Além disso, os pacientes de alto risco do novo modelo de estratificação de risco apresentaram risco significativamente maior de arritmia se comparados ao grupo de alto risco selecionado pelo ponto de corte de $\leq 35\%$ de FEVE ($p = 0,009$).

Comparado com o ponto de corte de 35% de FEVE, o novo algoritmo levou à reclassificação do risco de arritmia de 34% dos pacientes na coorte atual: 157 pacientes RTG- com FEVE de 21% a 35% foram reclassificados de alto risco para baixo risco, enquanto 231 pacientes RTG+ com FEVE >35% foram reclassificados de baixo risco para risco intermediário.



Não foram observadas diferenças significativas na associação entre RTG e o desfecho arritmico combinado ou na capacidade preditiva do novo algoritmo clínico quando as coortes dos dois hospitais participantes foram analisadas separadamente.

VALIDAÇÃO INTERNA DO NOVO ALGORITMO CLÍNICO. O valor médio da estatística C de Harrell obtido pela técnica de *bootstrap* de 200 amostras com o novo algoritmo clínico foi de 0,799, um valor muito próximo ao da estatística C de Harrell do modelo na população do estudo (0,8). Esses resultados indicam um grau mínimo de otimismo da estatística C de Harrell obtida a partir da nossa coorte e sugerem que o modelo apresenta excelente capacidade de ser aplicado com outras amostras. Foram obtidos resultados semelhantes nos outros novos modelos de estratificação de risco avaliados nesta coorte (Tabela Suplementar 7).

DESEMPENHO DO ALGORITMO PARA MORTE SÚBITA E MORTE SÚBITA ABORTADA. Durante o seguimento, 42 pacientes (3,6%) tiveram morte súbita ou morte súbita abortada. A proporção de morte súbita ou de morte súbita abortada foi significativamente maior em pacientes RTG+ (7,4% vs. 0,9%; $p < 0,001$). RTG (RR: 5,5; $p < 0,001$) e FEVE (RR: 0,93; $p < 0,001$) foram preditores independentes desse desfecho (Tabela 5).

Como demonstrado na Tabela 4, todos os modelos de estratificação de risco que integraram RTG e estratos de FEVE foram significativamente superiores à FEVE com ponto de corte de 35% também para esse desfecho e atingiram valores preditivos muito elevados, com estatística C de Harrell de até 0,843 e área sob a curva de 0,861 para o modelo com sete coortes. O novo algoritmo clínico demonstrou uma excelente discriminação para a predição de morte súbita ou de morte súbita abortada (estatística C de Harrell: 0,825), e o risco desse desfecho aumentou progressivamente comparando-se as quatro categorias de risco ($p < 0,001$ para associação linear): a média anual de eventos foi de 0,1% no grupo de baixo risco, 0,2% no grupo com risco intermediário baixo, 1,4% no grupo com risco intermediário alto e 4,7% no grupo de alto risco.

MORTALIDADE CARDÍACA E DESFECHO COMBINADO DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA. Morte por qualquer causa ocorreu em 64 pacientes, e apenas 39% dos óbitos teve causa cardíaca. As 25 mortes cardíacas foram causadas por insuficiência cardíaca terminal (13 casos), morte súbita (nove casos) ou tempestade de taquicardia ventricular (três casos). A presença de RTG esteve associada a maiores taxas de mortalidade cardíaca (3,7% vs. 1%; $p = 0,002$). Entretanto, na análise multivariada, os únicos preditores

significativos de mortalidade cardíaca foram FEVE e idade (Tabela 6).

O desfecho combinado de insuficiência cardíaca ocorreu em 42 pacientes (3%). A presença de RTG esteve associada a maior incidência desse desfecho (5,6% em RTG+ vs. 2,2% em RTG-; $p = 0,003$). Entretanto, classe funcional da NYHA >II, FEVD e FEVE foram os únicos preditores independentes desse desfecho combinado de insuficiência cardíaca (Tabela 6). Esse modelo multivariado atingiu uma estatística C de Harrell de 0,87.

DISCUSSÃO

O estudo atual, que examinou a associação entre RTG e risco de arritmia, tem uma das maiores casuísticas de RMC-CMD até o momento. Foram observados vários achados. Em primeiro lugar, o RTG é um preditor forte, consistente e específico de AV e morte súbita na CMD em todo o espectro de FEVE. Porém, é importante ressaltar que o poder preditivo do RTG aumenta com um menor comprometimento do VE e é maior entre pacientes que não se encontram atualmente cobertos pelas diretrizes sobre o CDI para prevenção primária. Em segundo lugar, o RTG é um preditor poderoso e, na verdade, o único preditor independente de eventos arrítmicos na CMD com FEVE >35%. Em terceiro lugar, os pacientes RTG+ com FEVE >35% apresentaram um risco significativamente maior de arritmia comparados aos pacientes RTG- com FEVE de 21% a 35%. Em quarto lugar, embora a extensão do RTG por si só tenha uma tendência a um aumento do risco, distribuições específicas de RTG estão associadas a um risco mais elevado de arritmia e possibilitam a identificação de um subgrupo com risco significativo entre os pacientes com FEVE >35%. Por fim, os modelos de estratificação de risco que combinam RTG e FEVE tiveram um desempenho significativamente melhor que a FEVE dicotomizada no ponto de corte de 35%; um novo algoritmo clínico derivado desses modelos identificou quatro grupos de risco facilmente distinguíveis com implicações clínicas potencialmente relevantes e possibilitou a reclassificação do risco de uma proporção significativa dos pacientes.

Vários estudos observacionais resumidos em uma grande metanálise (4) estabeleceram que o RTG é um preditor de AV e morte súbita na CMD. Nosso grande conjunto de dados, que abrange todo o espectro da CMD, confirma esses resultados anteriores. Além disso, o achado de que o RTG é o único preditor forte e independente de AV e morte súbita em pacientes com CMD e FEVE >35% confirma os resultados anteriores do único estudo que abordou a questão até o momento (16). Vale mencionar que, em nossa casuística, o RTG como preditor autônomo foi mais forte que a FEVE $\leq 35\%$.

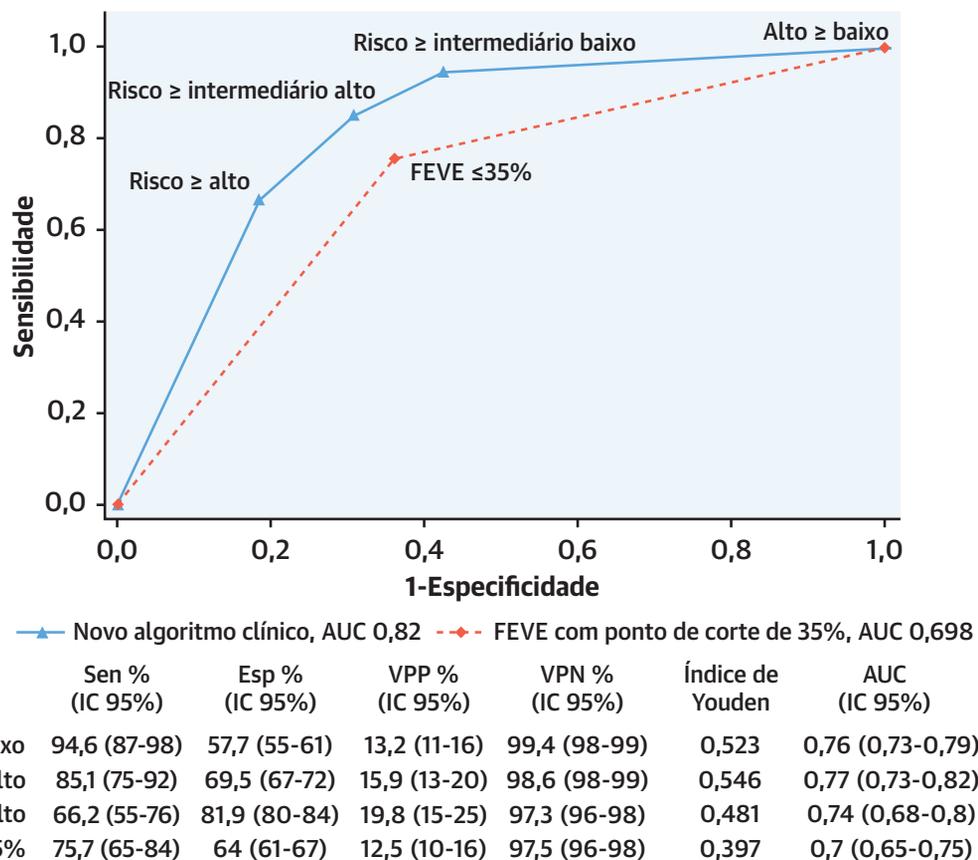
TABELA 4 Desempenho dos diferentes modelos de estratificação de risco para o desfecho primário e desfecho secundário de morte súbita ou morte súbita abortada

	C de Harrell	AUC	Valor de p*	IDIr	Valor de p†
Desfecho arritmico combinado					
Modelo com seis coortes	0,811	0,829	< 0,001	1,57	< 0,001
Modelo com sete coortes	0,815	0,834	< 0,001	1,60	< 0,001
Algoritmo clínico (três categorias)	0,795	0,816	< 0,001	1,47	< 0,001
Algoritmo clínico (quatro categorias)	0,80	0,821	< 0,001	1,50	< 0,001
FEVE (ponto de corte de 35%)	0,686	0,698			
Morte súbita ou morte súbita abortada					
Modelo com seis coortes	0,84	0,858	< 0,001	1,30	< 0,001
Modelo com sete coortes	0,843	0,861	< 0,001	1,30	< 0,001
Algoritmo clínico (três categorias)	0,815	0,833	0,001	0,94	< 0,001
Algoritmo clínico (quatro categorias)	0,825	0,841	< 0,001	0,99	< 0,001
FEVE (ponto de corte de 35%)	0,757	0,757			

O modelo com seis coortes identifica seis grupos com risco progressivamente maior de arritmia: RTG- e FEVE >35%, RTG- e FEVE de 21% a 35%, RTG+ e FEVE >35%, RTG- e FEVE $\leq 20\%$, RTG+ e FEVE de 21% a 35% e RTG+ e FEVE $\leq 20\%$. O modelo com sete coortes identifica sete grupos com risco progressivamente maior de arritmia: RTG- e FEVE >35%, RTG- e FEVE 21% a 35%, RTG+ sem distribuição de RTG de alto risco e FEVE >35%, RTG- e FEVE $\leq 20\%$, RTG+ com distribuição de RTG de alto risco e FEVE >35%, RTG+ e FEVE de 21% a 35% e RTG+ e FEVE $\leq 20\%$. O algoritmo clínico com três categorias identifica três grupos com risco progressivamente maior: baixo risco (RTG- e FEVE >20%), risco intermediário (RTG+ e FEVE >35%, assim como RTG- e FEVE $\leq 20\%$) e alto risco (RTG+ e FEVE <35%). O novo algoritmo clínico identifica quatro categorias de risco: baixo risco (RTG- e FEVE >20%), risco intermediário baixo (RTG+ sem distribuição de RTG de alto risco e FEVE >35%), risco intermediário alto (RTG+ com distribuição de RTG de alto risco e FEVE >35%, assim como RTG- e FEVE $\leq 20\%$) e alto risco (RTG+ e FEVE <35%). *O valor de p se refere à comparação da área sob a curva (*area under the curve*, AUC) de cada algoritmo com a AUC de FEVE com ponto de corte de 35%. † O valor de p se refere ao índice relativo da melhoria integrada da discriminação (*integrated discrimination improvement*) (IDIr) de cada algoritmo comparado à FEVE com ponto de corte de 35%.

Abreviaturas conforme a Tabela 1.

Estudos anteriores observaram uma associação significativa entre RTG e eventos de insuficiência cardíaca na CMD; entretanto, nesses casos, o desfecho de insuficiência cardíaca geralmente incluía hospitalizações por insuficiência cardíaca. Além disso, nesses relatos, o RTG geralmente apresentava maior frequência cardíaca para os desfechos arrítmicos do que para os desfechos de insuficiência cardíaca (17,18). Em nossa coorte, embora a FEVE tenha poder preditivo semelhante para eventos arrítmicos e de insuficiência cardíaca, o RTG não foi um preditor independente de desfecho duro de insuficiência cardíaca. O RTG esteve associado ao desfecho de insuficiência cardíaca na análise univariada, mas perdeu seu poder preditivo após ajuste para FEVE, FEVD e classe funcional da NYHA. Esses resultados podem ser explicados pelo fato de que, embora o RTG tenha uma evidente relação fisiopatológica com AV (a maioria das AV são relacionadas a fibrose), sua associação com eventos de insuficiência cardíaca parece ser mediada pela menor FEVE, pela menor FEVD e pela maior classe funcional da NYHA observadas em pacientes RTG+. A especificidade para o desfecho arritmico (isto é, a capacidade de discriminar os pacientes que apresentam maior risco de eventos arrítmicos do que de eventos de insuficiência cardíacos) é um aspecto fundamental para melhorar o benefício líquido dos CDIs

FIGURA 6 Desempenho diagnóstico do novo algoritmo e da FEVE com ponto de corte de 35%

Curvas de característica de operação do receptor do novo algoritmo clínico e da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) com ponto de corte de 35% em relação ao desfecho primário. A tabela detalha o desempenho dos possíveis pontos de corte para uma estratificação dicotômica de risco. AUC = área sob a curva; Esp = Especificidade; Sen = Sensibilidade; VPN = valor preditivo negativo; VPP = valor preditivo positivo.

para prevenção primária e está claramente ausente na atual estratificação de risco baseada apenas na FEVE.

A associação entre o RTG e o desfecho arritmico combinado não é apenas significativa, mas também muito poderosa; de fato, RRs tão elevadas são realmente incomuns na medicina clínica.

Uma observação interessante sobre a nossa coorte é o fato de que o poder preditivo do RTG para AV ou morte súbita foi maior nos pacientes com melhor FEVE. Entre os pacientes com disfunção do VE muito grave (por exemplo, aqueles com FEVE ≤20%), a morte súbita pode ser o resultado da criticidade auto-organizada e da insuficiência em cascata desencadeada pelo remodelamento adverso, incluindo a transição do formato elíptico para o esférico e fibrose intersticial difusa (19). Isso pode explicar por que tais pacientes apresentam risco significativo de AV ou morte súbita, apesar da ausência de RTG. Em contrapartida, em um coração com menor

remodelamento, a presença ou ausência do substrato arritmico representado pela fibrose miocárdica localizada parece ter papel fundamental.

Observamos que a presença de RTG epicárdico, RTG transmural ou RTG do septo e da parede livre combinados esteve associada a maior risco de arritmia em comparação a outras distribuições de RTG. Esses achados estão em consonância com evidências anteriores na CMD (6).

É importante ressaltar que a análise atual destaca que as informações fornecidas pelo RTG são adicionais às fornecidas pela FEVE, além de demonstrar que modelos baseados no RTG e nos estratos de FEVE alcançaram capacidade preditiva muito elevada, tanto para o desfecho arritmico combinado quanto para morte súbita ou morte súbita abortada. A partir desses modelos, obtivemos um algoritmo clínico cujos principais pontos fortes são: 1) sua simplicidade, visto que é baseado em

apenas dois parâmetros que são comumente avaliados na CMD; 2) a identificação de um grupo de baixo risco verdadeiro, que provavelmente não teria benefícios de sobrevida significativos com o CDI para prevenção primária; 3) a identificação de um grupo de muito alto risco, o qual se espera que seja beneficiado com o CDI para prevenção primária; 4) a identificação de um grupo com risco intermediário de arritmia, que deve ser o foco de mais estudos com o objetivo de otimizar a estratificação de risco (nesse grupo de risco intermediário, distribuições específicas de RTG ajudaram a identificar os indivíduos de maior risco); e 5) uma alta capacidade preditiva também para o desfecho de morte súbita ou morte súbita abortada.

Comparado com a estratificação de risco atual, baseada na FEVE com ponto de corte de 35%, o novo algoritmo possibilitou a reclassificação do risco de arritmia para uma proporção considerável dos pacientes, com implicações importantes para a seleção do CDI. Por exemplo, pacientes RTG- com FEVE entre 21% e 35% (35% dos pacientes com FEVE ≤35%), os quais, de acordo com as diretrizes internacionais (20), devem receber um CDI para prevenção primária, apresentaram baixo risco. Em contrapartida, entre os pacientes com FEVE >35%, que atualmente encontram-se excluídos do implante do CDI para prevenção primária, a presença de RTG com uma distribuição de alto risco (14% dos pacientes com FEVE >35%) esteve associada a risco intermediário alto, sugerindo que esses pacientes podem se beneficiar com o CDI para prevenção primária. Pacientes com FEVE >35% e RTG sem características de alto risco apresentaram risco intermediário baixo de arritmia, e uma maior estratificação (fornecida, por exemplo, por testes genéticos, inducibilidade de

TABELA 5 Preditores de morte súbita ou morte súbita abortada (regressão de Cox)		
	RR (IC 95%)	Valor de p
Univariado		
Sexo masculino	1,3 (0,68-2,6)	0,41
Idade (10 anos)	1,08 (0,87-1,3)	0,47
Fibrilação atrial	0,98 (0,47-2,0)	0,95
Classe funcional da NYHA >II	0,89 (0,41-1,8)	0,70
QRS amplo	1,08 (0,56-2,1)	0,81
FEVE	0,91 (0,88-0,94)	<0,001
VDFVEi (10 mL/m ²)	1,13 (1,08-1,19)	<0,001
VSFVEi (10 mL/m ²)	1,16 (1,1-1,2)	<0,001
FEVD	0,96 (0,94-0,99)	0,003
RTG	9,0 (3,8-21,3)	<0,001
CDI Prev. Prim.	4,4 (2,4-8,2)	<0,001
Melhor modelo preditivo (menor AIC)		
CDI Prev. Prim.	1,3 (0,66-2,5)	0,46
FEVE	0,93 (0,9-0,96)	<0,001
RTG	5,5 (2,3-13,5)	<0,001

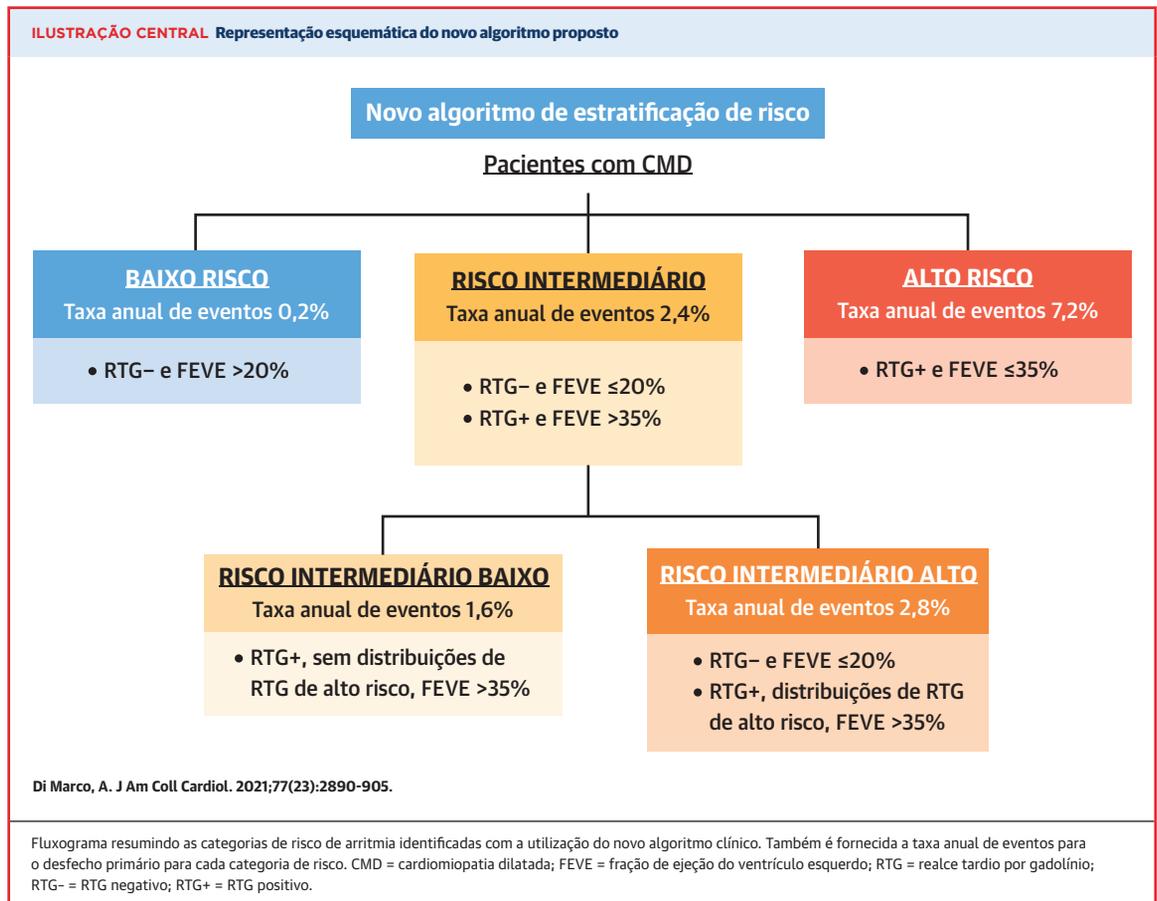
AIC = critério de informação de Akaike; outras abreviaturas conforme as Tabelas 1 e 3.

taquicardia ventricular, volume extracelular ou avaliação da deformação longitudinal global [21]) pode ajudar a identificar aqueles que podem se beneficiar com o implante do CDI para prevenção primária nesse subgrupo. Na análise da característica de operação do receptor, o melhor ponto de corte para prever o desfecho arritmico combinado foi ≥ risco intermediário alto, sugerindo que a eficiência do implante do CDI para prevenção primária pode ser maximizada ao focar nos pacientes com risco alto ou intermediário alto.

Atualmente, estamos observando um declínio progressivo nos índices de morte súbita em pacientes com insuficiência cardíaca, graças principalmente à melhoria da terapia farmacológica e ao uso

TABELA 6 Regressão de Cox uni e multivariada para mortalidade cardíaca e para o desfecho combinado de insuficiência cardíaca				
	Mortalidade cardíaca		Desfecho combinado de insuficiência cardíaca	
	RR (IC 95%)	Valor de p	RR (IC 95%)	Valor de p
Univariado				
Sexo masculino	2,7 (0,97-8)	0,07	0,8 (0,43-1,5)	0,48
Idade (cada 10 anos)	1,6 (1,2-2,3)	0,004	0,85 (0,7-1,04)	0,10
Fibrilação atrial	1,6 (0,6-4)	0,36	1,3 (0,6-2,9)	0,48
Classe funcional da NYHA >II	2,0 (0,86-4,7)	0,10	5,6 (2,7-11,3)	<0,001
QRS amplo	1,16 (0,47-2,9)	0,75	1,4 (0,64-2,92)	0,42
FEVE	0,92 (0,89-0,96)	<0,001	0,92 (0,89-0,94)	<0,001
VDFVEi (cada 10 mL/m ²)	1,14 (1,07-1,2)	<0,001	1,16 (1,1-1,2)	<0,001
VSFVEi (cada 10 mL/m ²)	1,16 (1,09-1,2)	<0,001	1,19 (1,1-1,2)	<0,001
FEVD	0,96 (0,92-0,99)	0,01	0,92 (0,9-0,94)	<0,001
RTG	3,5 (1,5-8,5)	0,005	2,5 (1,3-4,7)	<0,001
Melhor modelo (menor AIC)				
Idade (cada 10 anos)	1,8 (1,1-2,8)	0,01		
FEVE	0,94 (0,88-0,99)	0,04	0,94 (0,9-0,99)	0,02
Classe funcional da NYHA >II			2,7 (1,1-6,3)	0,025
FEVD	0,97 (0,93-1,02)	0,20	0,96 (0,92-0,99)	0,006

Abreviaturas conforme as Tabelas 1, 3 e 5.



da ressincronização cardíaca (22). Além disso, ~50% dos casos de morte súbita tiveram causas não arrítmicas e, portanto, não são preveníveis por CDI (3). Em tal contexto, os resultados negativos do estudo DANISH (*Danish Study to Assess the Efficacy of ICDs in Patients with Non-ischemic Systolic Heart Failure on Mortality*/Estudo Dinamarquês para Avaliar a Eficácia dos CDIs em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Sistólica Não Isquêmica sobre a Mortalidade) poderiam explicar, pelo menos em parte, o fato de que os critérios atuais para o implante de CDI para prevenção primária na CMD não estão selecionando especificamente a população de maior risco. Em outras palavras, a inclusão de pacientes RTG- com FEVE de 21% a 35% (pacientes com baixo risco de arritmia e riscos concorrentes consideráveis relacionados a insuficiência cardíaca) poderia ter diluído o benefício do CDI para prevenção primária. Essa hipótese está embasada no achado observacional de que o CDI trouxe benefícios de sobrevivência apenas entre pacientes RTG+ na cardiomiopatia não isquêmica (23). Em contrapartida, ao limitarmos as indicações para CDI a pacientes com FEVE $\leq 35\%$, estamos deixando desprotegidos grupos

específicos de pacientes com risco significativo de arritmia. Confusões sobre as indicações atuais para CDI para prevenção primária explicam, pelo menos em parte, a adesão limitada às diretrizes, observada na prática clínica (24).

Em resumo, o algoritmo clínico proposto, que combina RTG e FEVE, tem implicações clínicas importantes, visto que pode fornecer uma estratégia mais eficiente para o direcionamento dos CDIs para prevenção primária.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO. A principal limitação do estudo atual é sua natureza observacional, e, portanto, não foi possível pressupor que a associação representa causalidade. Não se pode excluir um viés de seleção devido aos critérios de encaminhamento para RMC. Embora o número de pacientes incluídos no estudo seja alto, algumas análises de subgrupo podem ser limitadas pelo tamanho da amostra. O impacto das variantes genéticas no risco de morte súbita em pacientes com CMD é cada vez mais reconhecido (25), e a genética, juntamente com o RTG, estão entre as ferramentas mais promissoras para melhorar a estratificação de risco para AV e morte

súbita na CMD. Entretanto, apenas 97 pacientes (8% da população do estudo) realizaram testes genéticos; por esse motivo, não foi possível testar o efeito das variantes genéticas no estudo atual. A inclusão de qualquer terapia apropriada com CDI dentro do desfecho arritmico combinado pode levar a uma superestimação do risco de arritmia, porque alguns dos episódios de AV tratados pelo dispositivo poderiam, caso contrário, ter sido autoterminadas. Por último, a associação entre FEVE <35% e o desfecho arritmico pode ter sido superestimada na coorte atual, visto que terapias com CDI estão incluídas no desfecho arritmico e indicações de CDI para prevenção primária são baseadas na FEVE. Embora os resultados da validação interna sugiram que o valor preditivo do algoritmo é robusto, a validação externa em população diferente é obrigatória para confirmar a aplicabilidade generalizada do algoritmo clínico proposto e é um requisito necessário antes de qualquer tradução para a prática clínica.

CONCLUSÕES

Em uma grande coorte de pacientes com CMD abrangendo todo o espectro de gravidade da doença, o RTG foi considerado um preditor significativo, consistente e forte de AV sustentada e morte súbita. Pacientes com RTG do septo e da parede livre combinados e com RTG epicárdico ou transmural apresentaram risco mais elevado. A integração do RTG e da FEVE em um algoritmo

clínico simples reclassificou o risco de AV e morte súbita na CMD e pode ajudar no refinamento da seleção dos pacientes indicados para CDI para prevenção primária.

APOIO FINANCEIRO E DECLARAÇÕES DOS AUTORES

Os autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

CORRESPONDÊNCIA: Dr. Andrea Di Marco, Arrhythmia Unit, Cardiology Department, Bellvitge University Hospital, Calle feixa llarga s/n, 08907 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Espanha. E-mail: adimarco@bellvitgehospital.cat. Twitter: [@Di_Marco_Andrea](https://twitter.com/Di_Marco_Andrea).

PERSPECTIVAS

COMPETÊNCIA NO CUIDADO DO PACIENTE E HABILIDADES PROCEDIMENTAIS. Um algoritmo clínico que integre FEVE e RTG avaliados por RMC melhora a estratificação de risco para AV e morte súbita em pacientes com CMD não isquêmica.

PANORAMA TRANSACIONAL. São necessário ensaios clínicos randomizados para melhorar a identificação de pacientes com CMD não isquêmica que se beneficiam do implante de desfibriladores automáticos.

REFERÊNCIAS

1. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;350:2151-8.
2. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225-37.
3. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, et al. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med* 2016;375:1221-30.
4. Di Marco A, Anguera I, Schmitt M, et al. Late gadolinium enhancement and the risk for ventricular arrhythmias or sudden death in dilated cardiomyopathy: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol HF* 2017;5:28-38.
5. Richardson P, McKenna W, Bristow M, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996;93:841-2.
6. Halliday BP, Baksí AJ, Gulati A, et al. Outcome in dilated cardiomyopathy related to the extent, location, and pattern of late gadolinium enhancement. *J Am Coll Cardiol Img* 2019;12:1645-55.
7. Maceira AM, Prasad SK, Khan M, Pennell DJ. Normalized left ventricular systolic and diastolic function by steady state free precession cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2006;8:417-26.
8. Miller CA, Jordan P, Borg A, et al. Quantification of left ventricular indices from SSFP cine imaging: impact of real-world variability in analysis methodology and utility of geometric modeling. *J Magn Reson Imaging* 2013;37:1213-22.
9. Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J* 2016;37:1850-8.
10. Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, et al. Standardized image interpretation and post processing in cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013;15:35.
11. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. *Circulation* 2002;105:539-42.
12. Akaike H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Trans Automat Contr* 1974;19:716-23.
13. Maldonado G, Greenland S. Simulation study of confounder-selection strategies. *Am J Epidemiol* 1993;138:923-36.
14. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 1988;44:837-45.
15. Pencina MJ, D'Agostino RB Sr., D'Agostino RB Jr., Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med* 2008;27:157-72.
16. Halliday BP, Gulati A, Ali A, et al. Association between midwall late gadolinium enhancement and sudden cardiac death in patients with dilated cardiomyopathy and mild and moderate left ventricular systolic dysfunction. *Circulation* 2017;135:2106-15.
17. Gulati A, Jabbar A, Ismail TF, et al. Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *JAMA* 2013;309:896-908.

18. BeckerMAJ, Cornel JH, van de VenPM, et al. The prognostic value of late gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance imaging in nonischemic dilated cardiomyopathy: a review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol Img* 2018;11:1274-84.
19. Packer M. What causes sudden death in patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction? *Eur Heart J* 2020;41:1757-63.
20. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016;37:2129-200.
21. Marrow BA, Cook SA, Prasad SK, McCann GP. Emerging techniques for risk stratification in nonischemic dilated cardiomyopathy: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:1196-207.
22. Shen L, Jhund PS, Petrie MC, et al. Declining risk of sudden death in heart failure. *N Engl J Med* 2017;377:41-51.
23. Gutman SJ, Costello BT, Papapostolou S, et al. Reduction in mortality from implantable cardioverter-defibrillators in non-ischaemic cardiomyopathy patients is dependent on the presence of left ventricular scar. *Eur Heart J* 2019;40:542-50.
24. Haugaa KH, Tilsz R, Boveda S, et al. Implantable cardioverter defibrillator use for primary prevention in ischaemic and nonischaemic heart disease-indications in the post-DANISH trial era: results of the European Heart Rhythm Association

survey. *Europace* 2017;19:660-4.

25. Gigli M, Merlo M, Graw SL, et al. Genetic risk of arrhythmic phenotypes in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:1480-90.

PALAVRAS-CHAVE ressonância magnética cardíaca, realce tardio por gadolínio, cardiomiopatia dilatada não isquêmica, morte súbita, arritmias ventriculares

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

COMENTÁRIO EDITORIAL



Ressonância magnética do coração de pacientes com miocardiopatia dilatada não isquêmica: uma nova ferramenta para estratificação de morte súbita?

Dr. Alessandro Alves Fagundes*

A estratificação de risco para morte súbita é um desafio difícil, de caráter universal, pois abrange muitas pessoas potencialmente de risco para apresentar uma parada cardíaca, e pode otimizar a aplicação de recursos de alta complexidade especialmente no contexto da prevenção primária. No contexto da insuficiência cardíaca, a intervenção de implante profilático de um cardioversor-desfibrilador implantável (CDI) está bem estabelecida na cardiopatia isquêmica com fração de ejeção (FE) menor que 35% em tratamento clínico otimizado.^{1,2} Contudo, pacientes com disfunção sistólica por miocardiopatia dilatada não isquêmica (MCD) aparentam ter uma maior diversidade de apresentações e prognóstico assim como menor chance de se beneficiarem de um implante de CDI para prevenção primária.³ Nesta edição do JACC, Di Marco e colaboradores apresentam um estudo retrospectivo onde o papel da pesquisa de realce tardio (LGE) através da ressonância magnética é avaliado como discriminador de pacientes de mais alto risco para morte súbita, e consequentemente candidatos a implante de CDI no contexto da miocardiopatia dilatada não isquêmica.⁴

Neste estudo, foram avaliados 1165 pacientes submetidos a pesquisa de LGE em 2 centros europeus. Foram incluídos pacientes com aumento de volume do VE e diminuição da FE, sendo excluídos aqueles com cardiopatia valvar, hipertrófica, arritmogênica do ventrículo direito assim como os pacientes com evidência de obstrução coronariana superior a 70% ou 50% no tronco de coronária esquerda, histórico de infarto e padrão de LGE subendocárdico compatível com cardiopatia isquêmica. Trata-se, portanto, de um estudo que

se aplica a pacientes com disfunção ventricular sem etiologia definida. O desfecho primário foi um desfecho arritmico combinado, que incluiu: Choques apropriados por CDI; TVS monomórfica ou polimórfica; parada cardíaca recuperada ou morte súbita. Os achados de LGE foram semiquantitativos e a pesquisa analisada em 17 segmentos do ventrículo esquerdo. A presença de LGE foi encontrada em 42% dos pacientes com mediana de 4 segmentos e a maior parte nos segmentos basais. O seguimento médio foi de 36 meses. O desfecho primário ocorreu em 6% da população, sendo que em 89% deles, havia LGE. Não houve diferenças nas características entre os pacientes com e sem LGE. O LGE apresentou forte associação independente com e evolução de morte súbita e arritmias ventriculares. Esta associação foi mais forte do que com a piora de insuficiência cardíaca. E também mais importante do que a FE.

O estudo de Di Marco acrescenta informações interessantes na tarefa de estratificação de risco em pacientes com miocardiopatia dilatada não isquêmica. Embora a fração de ejeção menor que 35% seja um divisor de águas na decisão de implantar um CDI em prevenção primária, nem todos os estudos demonstram benefício na população com MCD.^{3,5} Recentemente a ESC reduziu o grau de recomendação de implante de CDI em prevenção primária para IIa nesse cenário.⁶ O problema é que o universo de pacientes com MCD é bastante heterogêneo. Mesmo em um estudo negativo, há subgrupos de pacientes que se beneficiam do implante de CDI com redução significativa de mortalidade.⁷ O estudo atual levanta de maneira consistente, a hipótese de que há pacientes com diferença significativa de risco de morte

*Professor de Cardiologia da Universidade do Estado da Bahia, Diretor científico da SOBRAC 2020-2021, Especialista em estimulação cardíaca artificial pela SOBRAC.

súbita na mesma faixa de FE acima de 35%. Dessa forma, o algoritmo proposto combinando a presença ou não de realce tardio nas 3 faixas de FE (<20%; 21 a 35% e >35%) foi capaz de discriminar melhor pacientes de mais alto risco, uma vez que o desfecho primário foi de 7,2% ao ano nos pacientes com realce tardio e FE<35% e de apenas 0,2% naqueles sem realce tardio e FE>20%.

Existem limitações a o estudo que são inerentes à sua natureza observacional. Não é possível concluir que a decisão de implantar um CDI baseada na presença ou não de realce tardio venha a impactar os resultados de redução de mortalidade em análise prospectiva. Para isso, necessitaríamos de um estudo controlado randomizado onde pacientes com e sem realce tardio fossem acompanhados prospectivamente com e sem

CDI. Por outro lado, os achados de Di Marco et al. são bem consistentes na associação da presença de realce tardio, especialmente com múltiplas localizações, em distribuição epicárdica ou transmural, com o risco arritmico de forma independente e com mais impacto do que a FE.

Diante das incertezas que caracterizam a estratificação de risco de morte súbita na CMD e da incapacidade da FE reduzida em ser um discriminador isolado, o estudo atual contribui com mais evidências que sustentam a utilização da pesquisa de realce tardio pela ressonância magnética na busca do melhor modelo de seleção de pacientes de mais alto risco que sejam candidatos a intervenção mais invasiva na prevenção primária da morte súbita.

REFERÊNCIAS

1. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2002 Mar 21;346(12):877-83. doi: 10.1056/NEJMoa013474. Epub 2002 Mar 19. PMID: 11907286.
2. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH; Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2005 Jan 20;352(3):225-37. doi: 10.1056/NEJMoa043399. Erratum in: *N Engl J Med.* 2005 May 19;352(20):2146. PMID: 15659722.
3. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH; Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2004 May 20;350(21):2151-8. doi: 10.1056/NEJMoa033088. PMID: 15152060.
4. Di Marco A, Brown PF, Bradley J, Nucifora G, Claver E, de Frutos F, Dallaglio PD, Comin-Colet J, Anguera I, Miller CA, Schmitt M. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77:2890-2905.
5. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson KP, Calkins H, Hoch D, Goldberger J, Shalaby A, Sanders WE, Schaechter A, Levine JH; Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2005 Jan 20;352(3):225-37. doi: 10.1056/NEJMoa043399. Erratum in: *N Engl J Med.* 2005 May 19;352(20):2146. PMID: 15659722.
6. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, et al , ESC Scientific Document Group. Corrigendum to: 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021 Oct 14;ehab670. doi: 10.1093/eurheartj/ehab670. Epub ahead of print. Erratum for: *Eur Heart J.* 2021 Sep 21;42(36):3599-3726. PMID: 34649282.
7. Khan SU, Ghimire S, Talluri S, Rahman H, Khan MU, Nasir F, Kaluski E. Implantable cardioverter defibrillator in nonischemic cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis. *J Arrhythm.* 2017 Dec 14;34(1):4-10. doi: 10.1002/joa3.12017. PMID: 29721108; PMCID: PMC5828271.

O PRESENTE E O FUTURO

REVISÃO DO ESTADO DA ARTE DO JACC

Estado atual e prospecções futuras da substituição da válvula mitral transcatereter



Revisão do Estado da Arte do JACC

Alberto Alperi, MD,^a Juan F. Granada, MD,^b Mathieu Bernier, MD,^a François Dagenais, MD,^a Josep Rodés-Cabau, MD, PHD^{a,c}

RESUMO

A regurgitação mitral (RM) é a cardiopatia valvar com maior prevalência e, quando não tratada, apresenta o pior prognóstico. As terapias de reparo baseadas em cateter têm algumas limitações, como a aplicabilidade em anatomias complexas e a recorrência potencial de RM significativa com o passar do tempo. A substituição da válvula mitral transcatereter (TMVR) surgiu como uma abordagem menos invasiva, superando potencialmente algumas das limitações atuais associadas ao reparo transcatereter da válvula mitral. Vários dispositivos estão sob investigação clínica, e uma quantidade cada vez maior de sistemas permite uma abordagem transfemoral totalmente percutânea. Nesta revisão, os objetivos dos autores foram delinear os principais desafios enfrentados pelo campo da TMVR, destacar os principais aspectos do planejamento de procedimentos e descrever os desfechos clínicos dos sistemas de TMVR sob investigação clínica. Por fim, também são discutidas as perspectivas futuras desse campo emergente. (J Am Coll Cardiol 2021;77:3058-78) © 2021 pela American College of Cardiology Foundation.

A regurgitação mitral (RM) é a doença valvular cardíaca com maior prevalência nos Estados Unidos (1). Devido às associações entre RM primária e idade e entre RM secundária e insuficiência cardíaca, é provável que haja um aumento na prevalência de RM nos próximos anos (2). O reparo ou a substituição cirúrgica da válvula mitral têm sido associados a excelentes desfechos clínicos em pacientes com RM grave. No entanto, ainda existe uma alta porcentagem de pacientes que sofrem dessa condição que não podem fazer a cirurgia devido a comorbidades e ao risco cirúrgico proibitivo (3). Várias terapias baseadas em cateter surgiram nas últimas décadas visando essa população de pacientes, especialmente na técnica de reparo da válvula mitral transcatereter de borda a borda (TEER, do inglês *transcatheter edge-to-edge mitral valve*

repair), que é corroborada atualmente por um crescente conjunto de evidências (4-6). No entanto, o TEER ainda enfrenta desvantagens significativas, como aplicabilidade limitada a todos os substratos anatômicos (por exemplo, espessamento e calcificação do folheto, folheto mitral posterior curto com movimento limitado), bem como a incapacidade de corrigir totalmente a gravidade da regurgitação e prevenir a progressão da RM com o passar do tempo (7,8). A substituição da válvula mitral transcatereter (TMVR, do inglês *transcatheter mitral valve replacement*) surgiu como uma abordagem menos invasiva do que a cirurgia padrão, o que poderia solucionar algumas das limitações atuais associadas ao TEER. Nesta revisão, nossos objetivos são delinear os desafios atuais do campo da TMVR, destacar as principais considerações para o planejamento da TMVR e fornecer uma



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

^aQuebec Heart & Lung Institute, Laval University, Quebec City, Quebec, Canadá; ^bCRF-Skirball Center for Innovation, Columbia University Medical Center, New York, New York, EUA; e o ^cHospital Clinic of Barcelona, Barcelona, Espanha. Koneru Srikanth, MD, atuou como editor associado convidado neste artigo. Christie Ballantyne, MD, atuou como editor-chefe convidado neste artigo.

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* (FDA), incluindo o consentimento dos pacientes quando apropriado. Para obter mais informações, acesse o [Author Center](#).

Manuscrito recebido em 10 de março de 2021; manuscrito revisado em 29 de março de 2021 e aceito em 12 de abril de 2021.

**ABREVIATURAS
E ACRÔNIMOS**

CAM = calcificação do anel mitral
ETE = ecocardiografia transeofágica
ETT = ecocardiografia transtorácica
FMA = folheto mitral anterior
PVL = vazamento paravalvular
RM = regurgitação mitral
TCC = tomografia computadorizada cardíaca
TEER = reparo da válvula mitral transcater de borda a borda
TMVR = substituição da válvula mitral transcater
VSVE = via de saída do ventrículo esquerdo

visão geral atualizada dos sistemas de TMVR atuais sob avaliação clínica, juntamente com suas características técnicas e seus desfechos clínicos. Estão fora do foco desta revisão a TMVR que usa válvulas transcateres destinadas à posição aórtica em pacientes com anéis mitrais gravemente calcificados, anuloplastia mitral prévia e procedimentos válvula em válvula para o tratamento da disfunção bioprotética cirúrgica mitral.

**ANATOMIA DA VÁLVULA MITRAL:
DESAFIOS DA TMVR**

A anatomia complexa e variável da válvula mitral tem sido um dos principais desafios que atuam como impeditivo a uma adoção mais ampla da TMVR. A válvula mitral tem forma de D, uma morfologia anular em sela tridimensional variável (com as bordas anterior e posterior mais apicalmente posicionadas) (9,10), e suas dimensões são altamente dependentes do volume intravascular e do estado hemodinâmico. Além disso, o sistema da válvula mitral apresenta componentes subvalvares complexos, incluindo múltiplas cordas tendíneas e dois músculos papilares, o que aumenta o risco de aprisionamento e dificulta a manobrabilidade do dispositivo. Em comparação à substituição da válvula aórtica transcater (TAVR, do inglês *transcatheter aortic valve replacement*), em que a válvula aórtica é frequentemente calcificada, permitindo uma boa fixação da prótese implantada, a carga de cálcio observada em pacientes com RM submetidos a TMVR é geralmente menor. A falta de cálcio pode impedir a vedação e a fixação ideais do dispositivo, aumentando potencialmente o risco de vazamento paravalvular (PVL, do inglês *paravalvular leakage*) residual e de embolização da prótese. Vários mecanismos foram desenvolvidos para garantir a fixação e a vedação adequadas da válvula: a) estruturas em forma de D para se adequar melhor à morfologia do anel mitral; b) adição de uma trava apical para a fixação da prótese; c) forças de expansão radial da estrutura da válvula por meio do superdimensionamento da válvula; d) uso de abas ou pontas ventriculares para fixação nas bordas do anel mitral; e) âncoras ventriculares que captam os folhetos mitrais e as cordas subvalvares; e f) uso de mecanismo de sincronização de duas etapas para proteger a válvula.

A calcificação do anel mitral (CAM) é altamente prevalente em pacientes com RM de alto risco, e sua distribuição é altamente assimétrica na maioria dos pacientes, envolvendo, predominantemente, o anel mitral posterior e poupando os segmentos médio e lateral do anel anterior (11). Além disso, devido à estreita relação anatômica entre a via de saída do ventrículo esquerdo

DESTAQUES

- A TMVR é menos invasiva do que a cirurgia da válvula mitral e pode superar algumas limitações associadas ao TEER.
- A experiência clínica inicial com a TMVR transfemorotranseptal tem sido promissora.
- Há seis sistemas de TMVR sob investigação clínica que permitem procedimentos inteiramente percutâneos.
- Ensaios clínicos maiores com seguimentos mais longos são necessários para uma avaliação melhor dos riscos e benefícios da TMVR em comparação a outras estratégias cirúrgicas e baseadas em cateter para pacientes com doença da válvula mitral avançada.

(VSVE) e a válvula mitral, a TMVR apresenta um risco importante de obstrução da VSVE. Por fim, o espectro de mecanismos de doença valvar e condições subjacentes observados em pacientes com RM (por exemplo, prolapso ou eversão da boceladura, calcificação anular, espessamento de folheto assimétrico, disfunção ventricular esquerda e anormalidades do movimento da parede com deslocamento apical dos folhetos mitrais) (12) é muito mais amplo do que o associado à estenose aórtica, que está essencialmente relacionada à calcificação valvar (13).

**AValiação PRÉ-PROCEDIMENTAL PARA
TMVR: EXAME DE IMAGEM CARDÍACO**

A gravidade, a etiologia e os mecanismos da RM devem ser avaliados cuidadosamente, bem como a associação de qualquer grau de estenose mitral ou qualquer outra anormalidade valvar (por exemplo, calcificação anular e sua extensão). Além disso, o exame de imagem cardíaca pré-TMVR deve ajudar a determinar a elegibilidade do paciente de acordo com as medidas e variáveis anatômicas usadas para cada dispositivo específico, de modo a informar sobre o risco e a probabilidade de potenciais complicações procedimentais, além de localizar os pontos mais adequados de acesso e punção.

ECOCARDIOGRAFIA. Por não ser invasiva e por fornecer uma primeira caracterização da magnitude e etiologia da doença da válvula mitral, a ecocardiografia transtorácica (ETT) pré-procedimental é obrigatória e deve ser o primeiro exame de imagem cardíaca para pacientes com suspeita dessa doença. A ecocardiografia transeofágica (ETE) permite uma determinação melhor da presença de qualquer grau de estenose da válvula mitral, com os objetivos de avaliar alguns marcos anatômicos antes da TMVR (por exemplo, altura/distância

entre o local de punção ideal no septo interatrial e o plano de coaptação mitral) e verificar a qualidade da imagem que estaria disponível durante a orientação da ETE para o implante de válvula transcaterter. Durante o procedimento, o ecocardiografista fará a orientação de imagem contínua com ETE em estreita colaboração com a equipe intervencionista. As incidências bicaval e aórtica no eixo curto podem ajudar a selecionar o local de punção septal adequado (em geral, a posição ideal é ligeiramente superior e posterior ao ponto médio do septo interatrial). A ETE também é usada para orientar o avanço e o posicionamento da prótese da TMVR dentro do anel nativo da válvula mitral. Além disso, são realizados ajustes finais (por exemplo, rotação, recuperação, inclinação da válvula) com base na imagem da ETE (14). As características ecocardiográficas mais relevantes que devem ser levadas em consideração antes e durante a TMVR estão listadas na Tabela 1.

TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA CARDÍACA.

Apesar da importante quantidade de informações obtidas na ETE, a tomografia computadorizada cardíaca (TCC) é considerada essencial para o planejamento da TMVR. A TCC em camadas finas e com uso de contraste permite uma resolução espacial submilimétrica, o que facilita a avaliação precisa da geometria mitral e do dimensionamento anular. No cenário de planejamento da TMVR, o uso da TCC com sincronização eletrocardiográfica é obrigatório, e o uso de uma sincronização retrospectiva que permita dados (quadridimensionais) resolvidos no tempo é bastante aconselhável, pois facilita a reconstrução tridimensional ao longo de qualquer plano em todo o ciclo cardíaco. No caso da aquisição prospectiva desencadeada por eletrocardiografia, toda a fase sistólica deve ser abrangida para fins de estimativa da VSVE, e o intervalo RR mínimo recomendado para a reconstrução do conjunto de dados é de 10%. Todos os sistemas de TMVR sob avaliação clínica usam a TCC para avaliar a adequação do paciente. A avaliação da TCC para a TMVR está sujeita ao aprimoramento contínuo, tendo se tornado mais complexa e completa nos últimos anos. Existem alguns pontos anatômicos comuns rotineiramente avaliados em todos os sistemas de válvula da TMVR (Figuras 1A a 1C) (15-18), ainda que outras medidas baseadas em TCC sejam específicas ao dispositivo, levando a diferentes análises de TCC e algoritmos de avaliação para cada sistema de válvula. A Tabela 2 lista os aspectos de TCC mais relevantes avaliados para a TMVR, independentemente do sistema valvar que acaba sendo implantado.

Por fornecer uma definição clara e detalhada da extensão e da gravidade do cálcio anular, a TCC é o exame mais importante para a avaliação e quantificação da CAM, se presente. É importante destacar que algumas

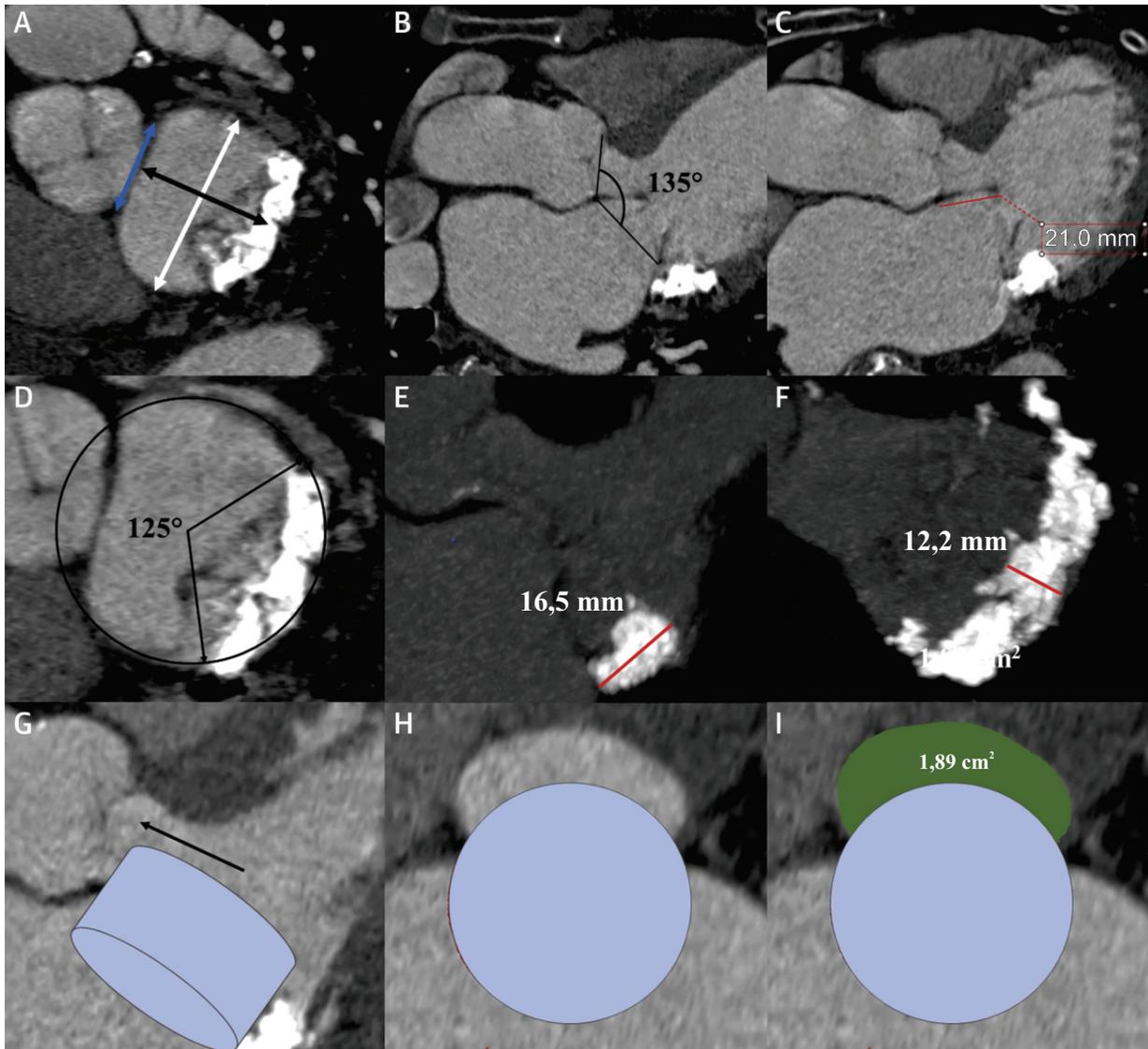
TABELA 1 Medições básicas sobre ETE e TMVR	
ETE pré-procedimental	ETE intraprocedimental
Grau da RM	Imagens pré-intervenção: confirmação dos achados, excluir trombo, estudo de linha de base para servir como comparador
Presença de EM	Orientação para punção do septo interatrial: bicaval e eixo curto da aorta para as visões superior e inferior e anteroposterior respectivamente
Caracterização morfológica dos folhetos mitraes	Localização do ápice do VE para a abordagem transapical
Avaliação hemodinâmica	Localização e posicionamento do fio-guia de alto suporte
Dimensões anulares mitraes e carga de cálcio	Orientação do sistema de entrega ao cruzar o septo interatrial
Características do septo interatrial: derivação, defeito, aneurisma, espessura	Orientação da válvula em relação ao anel mitral e à VSVE, com inclinação e rotação se necessário
Caracterização morfológica do aparelho subvalvar: calcificação, número e posição das cordas tendíneas	Profundidade da implantação no VE e AE
Excluir trombo do apêndice atrial esquerdo	Captura dos folhetos mitraes (dependendo do sistema de ancoragem da válvula)
Geometria do VE e septo interventricular	Avaliação de vazamento perivalvular após a implantação
Caracterização da VSVE: diâmetro e relação com estruturas adjacentes	Avaliação hemodinâmica final: RM residual, gradientes mitraes
Doença valvar coexistente	Excluir obstrução da VSVE e a medição dos gradientes da VSVE

AE = átrio esquerdo; EM = estenose mitral; ETE = ecocardiografia transesofágica; RM = regurgitação mitral; TMVR = substituição transcaterter da válvula mitral; VE = ventrículo esquerdo; VSVE = via de saída do ventrículo esquerdo.

medidas facilmente obtidas com a TCC com contraste são comumente usadas durante a experiência inicial da TMVR em CAM, como a altura e espessura máximas da calcificação observada, bem como sua extensão circunferencial (variando entre 0° para sem cálcio e 360° para acometimento calcificado do anel mitral inteiro) (Figuras 1D a 1F). Foi proposto um novo escore para a TMVR em casos de CAM, o qual considera a espessura, a distribuição e o acometimento do triângulo e do folheto do cálcio (19).

Outras metodologias também foram descritas, como o cálculo do escore de cálcio pelo método de Agatston para a TAVR (20,21). A TC torácica sem contraste é necessária para o cálculo do escore de cálcio mitral com o método de Agatston, e, embora ela seja aconselhável em procedimentos transapicais por ajudar a determinar o melhor espaço intercostal para o acesso transapical, sua implementação não é obrigatória para casos transeptais.

A TCC também ajuda a identificar os pacientes com risco de complicações relacionadas à TMVR, especialmente obstrução da VSVE. A obstrução da VSVE é uma das complicações mais comuns associadas à TMVR, e sua presença foi identificada como um preditor independente de piores desfechos iniciais em pacientes submetidos a procedimentos válvula em válvula, válvula em anel ou válvula em CAM (22). Ainda não há uma compreensão total sobre os principais

FIGURA 1 Dados da TCC para o planejamento da TMVR

(A) Plano da válvula mitral demonstrando a distância trígono a trígono (linha azul de seta dupla), a distância intercomissural (linha branca de seta dupla) e a distância septolateral (linha preta de seta dupla). (B) Ângulo aortomitral. (C) Comprimento do folheto mitral anterior. (D) Extensão da calcificação do anel mitral (CAM) (variando de 0° a 360°). (E) Imagem de projeção de intensidade máxima: altura máxima da CAM em uma visão de eixo longo (linha vermelha). (F) Imagem de projeção de intensidade máxima: espessura máxima da CAM em uma visão de eixo curto (linha vermelha). (G) Avaliação da neo-VSVE. Implantação virtual da válvula mitral transcater (estrutura azul) e eixo central da VSVE (seta preta). (H e I) Área mínima da neo-VSVE. Eixo curto demonstrando o dispositivo virtualmente implantado (círculo azul) e a avaliação da neo-VSVE (área verde). TCC = tomografia computadorizada cardíaca; TMVR = substituição transcater da válvula mitral; VSVE = via de saída do ventrículo esquerdo.

mecanismos associados à obstrução da VSVE após a TMVR, e se acredita que vários fatores (a maioria deles mensuráveis por TCC) desempenhem um papel em sua ocorrência: uma angulação aguda entre os planos das válvulas mitral e aórtica, a distância entre o anel mitral e o septo interventricular, a espessura do septo interventricular, o tamanho da extremidade ventricular da válvula implantada e sua protrusão na cavidade ventricular esquerda, uma pequena distância mitral até

o ápice, o comprimento do folheto mitral anterior (FMA) e a coaxialidade da prótese em relação ao plano anular mitral (23-26). A “neo-VSVE” é um conceito importante que surgiu nos últimos anos (23). Essa nova estrutura foi definida como o espaço remanescente entre o FMA previamente deslocado, a válvula transcater e a parede anterosséptal do ventrículo esquerdo após a substituição da válvula mitral. A neo-VSVE pode ser calculada por meio de TCC com segmentação de um

volume cilíndrico na posição esperada da prótese na válvula mitral por meio de um *software* tridimensional dedicado (Figuras 1G a 1I). O volume do cilindro pode ser selecionado de acordo com o diâmetro e a altura da prótese a ser implantada, estando disponíveis modelos que incorporam virtualmente um contorno dedicado ao dispositivo. Em seguida, uma linha central é traçada ao longo do eixo central da neo-VSVE, o que permite uma avaliação transversal da área da neo-VSVE ao longo do ciclo cardíaco. Em particular, o implante virtual simulado na TCC deve levar em conta a relação atrial-ventricular da válvula, com um posicionamento mais atrial aumentando significativamente o risco de embolização valvar e de vedação imprópria da saia da prótese contra o anel nativo. Ao mesmo tempo, uma posição mais ventricular gera um risco maior de obstrução da VSVE. Além disso, é sempre aconselhável ter algum grau de superdimensionamento da válvula, pois isso ajuda a prevenir a embolização e o PVL. No fim, esse fato leva a um certo alargamento da extremidade ventricular da prótese, que deve ser levado em consideração na determinação da área da neo-VSVE (27). Foram propostas várias abordagens para a segmentação neo-VSVE (por exemplo, para procedimentos mitrais válvula em válvula, podem ser usados tanto um alinhamento das pontas do pino do stent que delinea o espaço necessário para a nova prótese quanto um implante virtual da nova válvula). Algumas diretrizes recentes sobre o assunto trazem mais informações sobre a avaliação e segmentação da neo-VSVE (28). Em termos de valores de corte da neo-VSVE, uma área de 1,7 cm² da neo-VSVE estimada após a TMVR previu com precisão a obstrução da VSVE, com valores de sensibilidade e especificidade de 96,2 e 92,3% respectivamente (22). Esses resultados, porém, foram baseados em uma coorte de pacientes que receberam dispositivos mitrais transcaterter não dedicados. Uma análise recente baseada em TCCs de pacientes selecionados para um dispositivo de TMVR propositadamente dedicado (válvula Intrepid) mostrou que a correlação entre a neo-VSVE estimada e a observada teve um resultado ruim ao aplicar a metodologia usual (ou seja, considerando o menor valor de neo-VSVE durante a sístole média-tardia). Assim, foi proposta uma avaliação de TCC média ou sistólica precoce da neo-VSVE. Essa nova abordagem melhorou a previsibilidade da obstrução significativa da VSVE após TMVR e pode permitir uma menor taxa de rejeição de pacientes com base no risco de obstrução da VSVE (29).

A TCC também pode ajudar a selecionar o local mais adequado para a punção transeptal com base nas características do septo interatrial (por exemplo, espessura e morfologia) e na distância estimada entre o plano de punção e a válvula mitral-alvo (Figura 2). Também pode ser útil usar um exame de tomografia computadorizada

TABELA 2 Avaliação de TCC de linha de base global antes da TMVR

Estrutura anatômica	Medidas
Anel mitral	Diâmetro lateromedial (intercomissural) Diâmetro anteroposterior (septal lateral) Distância entre trígono Perímetro Área Calcificação do anel (descrição e quantificação) Visões fluoroscópicas: frontal, 2 e 3 câmaras
Folhetos mitrais	Comprimento Espessura Calcificação
Septo interatrial	Espessura Anomalias morfológicas Local de punção (altura e angulação em direção à válvula mitral)
Átrio esquerdo	Tamanho e morfologia Exclusão de trombo
Ventrículo esquerdo	Tamanho e morfologia Distância entre o ápice do ventrículo esquerdo e o plano da válvula mitral
Músculos papilares	Distância entre as cabeças Distância projetada entre o plano mitral e o plano dos músculos papilares
VSVE	Ângulo aortomitral Área da linha de base (diastólica e sistólica) Avaliação neo-VSVE após implantação da válvula virtual

TCC = tomografia computadorizada cardíaca; outras abreviações conforme a Tabela 1.

mais extenso com o objetivo de avaliar os diâmetros e a tortuosidade da veia femoral. Além disso, a tomografia torácica pode ser usada para verificar qual é o espaço intercostal mais adequado para uma abordagem transapical (30).

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CARDÍACA. A ressonância magnética cardíaca (RMC) pode fornecer uma quantificação precisa do volume/fração regurgitante mitral e da remodelagem ventricular, bem como uma excelente caracterização do tecido e uma avaliação da fibrose miocárdica. A RMC pode ser usada quando houver dúvidas sobre a gravidade da RM após a avaliação por ETT/ETE. Em comparação à TCC, a RMC também permite a reconstrução tridimensional e tem a vantagem de não depender da radiação ionizante para a aquisição de imagens. No entanto, devido à resolução espacial mais baixa da RMC, é preferível o uso da TCC para o planejamento de procedimentos. Além disso, geralmente a sequência de coração inteiro da RMC-3D para a reconstrução multiplanar é obtida durante a fase diastólica, não sendo adequada para medir a neo-VSVE (medida na sístole). Ainda que várias sequências de cine-SSFP possam ser obtidas, atualmente, não é possível conhecer o posicionamento da válvula modelo e a previsão de neo-VSVE por meio da RMC.

DISPOSITIVOS DE TMVR SOB AVALIAÇÃO CLÍNICA

Ao todo, há nove sistemas diferentes de TMVR em avaliação clínica atualmente (Tabela 3).



TENDYNE. Descrição do dispositivo. O sistema Tendyne (Abbott, Menlo Park, Califórnia, EUA) é composto por duas estruturas de nitinol autoexpansíveis e uma válvula pericárdica suína trifolheto (Tabela 3, Figura 3). A moldura externa é projetada para se ajustar ao anel mitral e deve ser alinhada à borda reta anteriormente orientada contra a continuidade aortomitral. A prótese deve ser fixada em uma posição estável após a implantação por meio de uma trava trançada de polietileno de alto peso molecular, que é, por fim, fixada ao coxim epicárdico apical (31).

Aspectos procedimentais. A implantação da válvula começa no nível atrial, com a prótese sendo implantada progressivamente durante o desembainhamento, sem a necessidade de *rapid pacing*. O sistema permite o reposicionamento e a recuperação. O comprimento e a tensão da trava são ajustados para otimizar a posição da prótese para a redução da RM e para minimizar o risco de deslocamento do dispositivo.

Resultados clínicos. Dois estudos relataram dados sobre os desfechos procedimentais e clínicos após o implante da válvula Tendyne em 109 pacientes (32,33): uma coorte de 100 pacientes do estudo de viabilidade inicial e um segundo estudo com nove pacientes com CAM grave (Tabela 4). A taxa de acerto técnico foi alta (97,2%), e a mortalidade em 30 dias e as taxas de acidente vascular cerebral foram de 5,5 e 1,8% respectivamente. A complicação principal mais comum foi a combinação de sangramento grave ou com risco de vida, observada em 21 pacientes (19,3%) em 30 dias. No seguimento de

1 ano, a taxa de mortalidade foi de 26%, impulsionada principalmente pela mortalidade cardiovascular (22 de 26 casos) (Tabela 5). A ausência de RM no seguimento foi muito alta, com a ecocardiografia de 1 ano mostrando RM residual leve em todos os pacientes. Os dados de seguimento de 2 anos do estudo de viabilidade inicial mostraram uma taxa de mortalidade cumulativa de 39%, com insuficiência cardíaca refratária como a causa mais frequente de morte (14%). O desempenho da válvula, conforme avaliado via ecocardiografia, permaneceu ideal, com RM \leq leve em todos os pacientes (34). Além disso, uma análise recente de dados de TCC demonstrou remodelação reversa favorável do ventrículo esquerdo 1 mês após o implante da Tendyne (35).

Perspectivas futuras. O dispositivo recebeu a aprovação da Marca CE em janeiro de 2020 (primeiro sistema de TMVR aprovado para uso clínico na Europa). Atualmente, o ensaio clínico SUMMIT (*Clinical Trial to Evaluate the Safety and Effectiveness of Using the Tendyne Mitral Valve System for the Treatment of Symptomatic Mitral Regurgitation/Ensaio Clínico para Avaliar a Segurança e Eficácia do Uso do Sistema de Válvula Mitral Tendyne para o Tratamento da Regurgitação Mitral Sintomática*; NCT03433274) está recrutando pacientes com o objetivo de fazer uma comparação entre a TMVR com sistema Tendyne e o TEER com dispositivo Mitra-Clip (Abbott, Menlo Park, Califórnia, EUA) (Tabela 6). Além disso, existem dois estudos de braço único sobre anatomias não reparáveis e pacientes com CAM. Os dados dos primeiros 11 pacientes no braço CAM foram

TABELA 3 Características dos dispositivos atuais de substituição da válvula mitral transcaterer

Fabricante	Estrutura	Folhetos	Sistema de entrega	Acesso	Mecanismo de ancoragem	Tamanhos disponíveis
AltaValve 4C Medical Technologies, Minneapolis, Minnesota, EUA	Nitinol autoexpansível	3 folhetos bovinos	32 F	Transapical Transfemorol	Estrutura com forma esférica, posição supra-anular	Válvula interna de 27 mm Tamanhos do anel anular: 40, 46 e 54 mm
CardioValve Cardiovalve Ltd., Israel			28 F	Transfemorol		Três tamanhos
Cephea Abbott, Menlo Park, Califórnia, EUA	Estrutura em disco duplo de nitinol autoexpansível	3 folhetos bovinos	32 F	Transfemorol	Forças de compressão axial	36 mm
Evoque Edwards Lifesciences, Irvine, Califórnia, EUA	Nitinol autoexpansível	3 folhetos bovinos	28 F	Transfemorol	Várias âncoras, permitindo a ancoragem do anel, de folhetos e cordas	44 mm 48 mm
HighLife HighLife SAS, Irvine, Califórnia	Nitinol autoexpansível. Implante subanular: tubo de polímero, revestido com um enxerto de poliéster com um gancho de nitinol	3 folhetos bovinos	39 F	Transapical Transfemorol	Válvula em anel mitral subanular; âncora externa	31 mm
Intrepid Medtronic Inc., Minneapolis, Minnesota, EUA	Stent duplo, nitinol autoexpansível	3 folhetos bovinos	35 F	Transapical Transfemorol	Força radial e pequenas presilhas nos folhetos de engate do stent externo	27 mm Tamanhos da estrutura externa: 43, 46 e 50 mm
M3 Edwards Lifesciences, Irvine, Califórnia, EUA	Expansível por balão. Estrutura em cromo-cobalto.	3 folhetos bovinos	20 F	Transfemorol	Sistema de suporte de nitinol autoexpansível	29 mm
Tendyne Abbott, Menlo Park, Califórnia, EUA	Moldura dupla de nitinol autoexpansível	3 folhetos suínos	34-36 F	Transapical	Trava apical e coxim epicárdico	A estrutura externa varia de 30 a 43 mm na dimensão septolateral e de 34 a 50 mm na dimensão intercomissural.
Tiara Neovasc Inc., Richmond, Canadá	Nitinol autoexpansível 3	3 folhetos bovinos	32 F 36 F	Transapical	Abas de ancoragem ventricular	35 mm 40 mm

apresentados recentemente, indicando uma taxa de acerto técnico de 100% (36).

TIARA. Descrição do dispositivo. O sistema Tiara (Neovasc Inc., Richmond, Canadá) é composto por uma estrutura externa autoexpansível de nitinol com três folhetos internos de pericárdio bovino (Figura 3, Tabela 3). A estrutura tem uma forma de D para imitar a morfologia do anel mitral e facilitar a ancoragem da válvula. Uma grande saia atrial veda o influxo mitral para prevenir o PVL. A fixação do dispositivo é feita por dois mecanismos: 1) pela expansão radial do sistema; e 2) pela presença de abas ventriculares (duas abas anteriores ancoram a válvula na cortina fibrosa aortomitral, e uma única aba fica atrás do folheto mitral posterior na parte posterior muscular do anel mitral). Até o momento, há dois tamanhos disponíveis (35 e 40 mm), exigindo introdutores de 36 e 40 F respectivamente (37).

Aspectos procedimentais. A válvula Tiara é implantada transapicalmente, e o uso de uma ponteira traumática e autodilatadora permite uma entrada fácil na cavidade ventricular. A entrega, a implantação e o reembainhamento da válvula são realizados por um mecanismo de botão giratório simples. A válvula é totalmente recuperável até a liberação da âncora.

Resultados clínicos. Os principais resultados dos 79 pacientes iniciais tratados com a válvula Tiara foram relatados recentemente (dados combinados do uso clínico compassivo + ensaios clínicos TIARA-I e TIARA-II). Não houve mortalidade no procedimento, e o acerto técnico foi obtido em 73 pacientes (92,4%) (38) (Tabela 4).

Os desfechos de 30 dias da experiência inicial com 71 pacientes (39) mostraram taxas de mortalidade e acidente vascular cerebral de 11,3 e 8,5% respectivamente. Não há dados de longo prazo disponíveis para esse dispositivo.

Perspectivas futuras. Atualmente, o TIARA-I (*Early Feasibility Study of the Neovasc Tiara Mitral Valve System/Estudo de Viabilidade Inicial do Sistema de Válvula Mitral Neovasc Tiara; NCT02276547*) e TIARA-II (*Tiara Transcatheter Mitral Valve Replacement Study/Estudo de Substituição da Válvula Mitral Transcaterer Tiara; NCT03039855*) ainda estão em andamento (Tabela 6). O sistema transeptal transfemorol, que foi testado em modelos animais, permitirá a recuperabilidade da válvula até o último ponto de liberação total do dispositivo e será implantado através de introdutores com 30 F de calibre ou menores (38).

INTREPID. Descrição do dispositivo. O sistema Intrepid (Medtronic, Minneapolis, Minnesota, EUA) é composto por uma estrutura à base de nitinol com duas estruturas concêntricas: a estrutura de fixação externa circular (43, 46 ou 50 mm de diâmetro) se encaixa na anatomia da válvula mitral, enquanto a estrutura do stent interno circular (27 mm) acomoda a válvula (pericárdio bovino trifolheto) (Figura 3, Tabela 3). Uma aba atrial flexível é fixada na estrutura externa para facilitar a visualização. A estrutura externa possui uma porção mais flexível (extremidade atrial) e uma porção mais rígida e mais larga (extremidade ventricular). A estrutura externa serve como proteção mecânica para a estrutura interna, evitando a deformação da válvula

TABELA 4 Características basais e procedimentais e evolução em 30 dias dos pacientes submetidos à substituição da válvula mitral transcatereter com dispositivos de nova geração

	AltaValve (n = 2)	CardioValve (n = 5)	Cephea (n = 4)	Evoque (n = 14)	Highlife (n = 15)	Intrepid (n = 50)	M3 (n = 45)	Tendyne* (n = 109)	Tiara (n = 79)	Global		
										TF* (n = 68)	TA* (n = 247)	Total* (n = 315)
Idade, anos	83 (77-89)	74 ± 5	80,2 (77-83)	84 [79-88,5]	69 (59-70)	72,6 ± 9,4	75 ± 9,8	75,5 (75,4-75,6)	74 ± 9,3	77,1 (76,2-78)	74,1 (73,9-74,4)	74,8 (74,5-75,1)
Sexo masculino	2 (100)	4 (80)	2 (50)	9 (64,3)	12 (80)	29 (58)	20 (44,4)	74 (67,9)	58 (73,4)	35/68 (51,5)	175/255 (68,8)	210/323 (65,0)
Escore STS-PROM, %	11,3(n = 1)	6 ± 7	6,9 (n = 1)	4,6 (3,9-5,6)	N/D	6,4 ± 5,5	6,4 ± 3,9	7,77 (7,75-7,79)	7,9 ± 6,7	6 (5,8-6,2)	7,6 (7,5-7,7)	7,3 (7,2-7,4)
Etiologia da RM												
Orgânico	1 (50)	0	4 (100)	4 (28,6)	4 (27)	8 (16)	25 (55,6)	11/100(11)	7 (8,9)	33/68 (48,5)	31/246 (12,6)	64/314 (20,4)
Funcional	1 (50)	5(100)	0	3(21,4)	11(73)	36 (72)	(35,6)	89/100 (89)	49(62)	24/68 (35,3)	186/246 (75,6)	210/314 (66,9)
Mista	0	0	0	7 (50)	0	6 (12)	4 (8,9)	0	23(29,1)	11/68 (16,2)	29/246 (11,8)	40/314 (12,7)
FEVE, %	30 (n = 1)	33 ± 6	58,3 (40,5-76)	54 [43,5-60]	38 (27-54)	43,4 ± 11,8	43,5 (n = 10)	47,2 (46,7-47,7)	37 ± 9	43,8 (39,5-48,1)	42,9 (42,3-43,4)	42,9 (42,3-43,5)
Desfechos do procedimento												
Abordagem												
Transapical	2 (100)	0	0	0	15(100)	50(100)	0	109(100)	79(100)			247 (78,4)
Transfemorais	0	5 (100)	4 (100)	14 (100)	0	0	45 (100)	0	0			68 (21,6)
Acerto técnico	2 (100)	5 (100)	4 (100)	13 (92,9)	8/11 (72,7)	48 (96)	40 (88,9)	106 (97,2)	73 (92,4)	62/68 (91,2)	237/251 (94,4)	299/319 (93,7)
Mortalidade processual	0	1 (20)	0	0	2/11 (18,2)	0	0	N/D	0	1/68 (1,5)	2/142 (1,4)	3/210 (1,4)
Mau posicionamento	0	0	0	0	N/D	1 (2)	0/10	2 (1,8)	4/71(5)	0/33 (0)	7/232 (3)	7/265 (2,6)
Conversão para cirurgia aberta	0	0	0	1 (7,1)	2/11 (18,2)	0	0	0	5/71(7)	1/68 (1,5)	7/243 (2,9)	8/311 (2,6)
Embolização de dispositivo	0	0	0	0	0	0	0	0	0/71	0/68	0/247	0
Desfechos hospitalares/em 30 dias												
Mortalidade	1 (50)	3 (60)	0	1 (7,1)	3 (20)	7 (14)	1 (2,2)	6 (5,5)	8/71 (11,3)	5/68 (7,3)	25/247 (10,1)	30/315 (9,5)
Acidente vascular cerebral	0	0	0	1 (7,1)	0	2 (4)	3 (6,7)	2 (1,8)	6/71 (8,5)	4/68 (5,9)	10/247 (4)	14/315 (4,4)
Sangramento grave ou com risco de vida	1 (50)	2 (40)	0	3 (21,4)	N/D	9 (18)	1/10 (10)	21 (19,3)	N/D	6/33 (18,2)	31/161 (19,3)	37/194 (19,1)
Lesão renal aguda	0	N/D	1	0	N/D	5 (10)	N/D	10 (9,2)	12/37 (32,4)	1/18 (5,6)	27/198 (13,6)	28/216 (13)
Gravidade da RM												
Nenhuma/mínima/leve	2 (100)	5 (100)	4 (100)	13 (93)	15 (100)	42 (100)	38/41 (92,7)	96/97 (99)	37/40 (92,5)	60/64 (93,8)	192/196 (98)	252/260 (96,9)
Moderada/grave	0	0	0	1 (7)	0	0	3/41 (7,3)	1/97 (1)	3/40 (7,5)	4/64 (6,2)	4/196 (2)	8/260 (3,1)
Gradiente médio da válvula mitral, mmHg	1,5 (1-2)	3,4 ± 1,7	2,2 (2-2,5)	3 (2-4,3)	N/D	4,1 ± 1,3	6 [5-6] (n = 9)	N/D	N/D	2,9 (2,8-3,1)	4 (3,9-4,1)	3,7 (3,5-3,8)
Obstrução da VSVE	0	0	0	1 (7,1)	1 (6,6)	0	0	N/D	0/71	1/68 (1,5)	1/139 (0,7)	2/207 (1)
Trombose de dispositivo	0	0	0	2 (14,3)	1/11 (6,6)	0	0	1 (1)	N/D	2/68 (2,9)	2/172 (1,2)	4/240 (1,7)

Os valores são média (intervalo), média ± desvio padrão, mediana [intervalo interquartil], n (%) ou n, a menos que indicado de outra forma e conforme relatado pelos autores. *Valores expressos em média ponderada (intervalo de confiança de 95%) ou em contagens (n/N [%]) para variáveis quantitativas e qualitativas respectivamente.
 DAC = doença arterial coronariana; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; FEVE = fração de ejeção ventricular esquerda; ICP = intervenção coronária percutânea; N/D = não disponível;
 NYHA = New York Heart Association; RME = revascularização miocárdica com enxerto; TA = transapical; TF = transfemorais; outras abreviações conforme a Tabela 1.

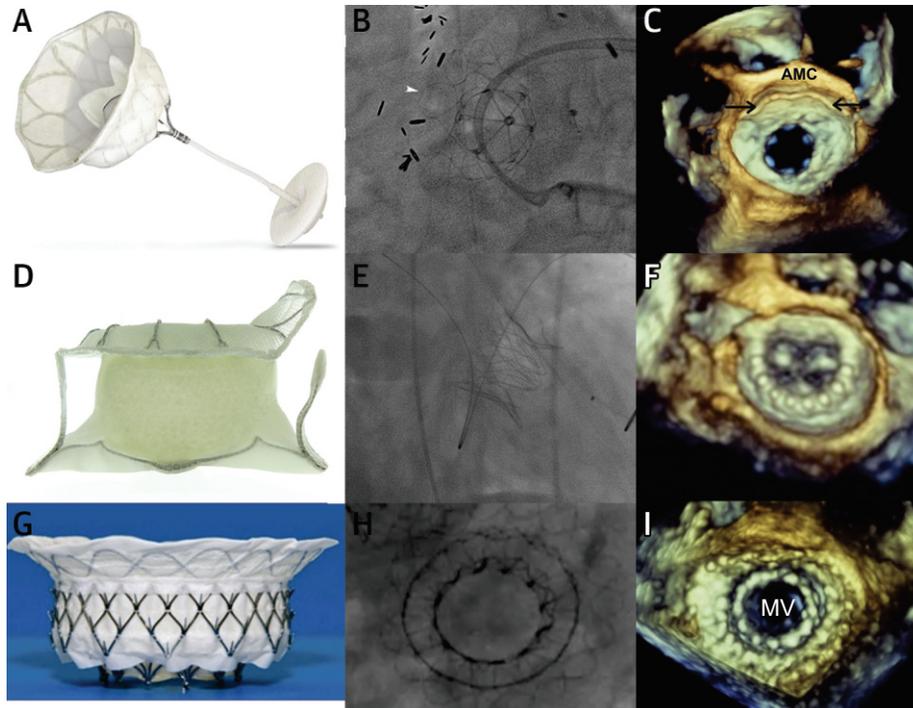
por forças de compressão externas ao longo do ciclo cardíaco. A fixação da válvula é realizada por dois mecanismos: o superdimensionamento do dispositivo (recomendado entre 10 e 30% em relação às medidas anulares derivadas da TCC) e a presença de presilhas na estrutura externa que atuam como membros de fricção para engatar os folhetos mitrais nativos. O perfil do dispositivo é de 17 a 18 mm e, atualmente, é projetado para a entrega transapical usando um cateter de entrega de 35 F (40).

Aspectos procedimentais. Assim que o cateter de entrega avança pelo átrio esquerdo, o flange atrial é expandido usando um mecanismo de entrega hidráulico. Após a verificação da coaxialidade e da zona de aterização, a válvula é implantada por meio da retração do cateter enquanto se usa o *rapid pacing* ventricular. O sistema disponível atualmente permite a recuperação total da válvula antes da liberação final.

Resultados clínicos. A experiência inicial com essa válvula (n = 50) teve resultados promissores, com implante bem-sucedido da válvula em 48 casos (uma falha ocorreu devido a um erro de cálculo quanto ao tamanho, e o outro implante não foi tentado devido a um sangramento do acesso transapical). Sete pacientes (14%) morreram nos primeiros 30 dias após o procedimento, e foram relatados dois acidentes vasculares cerebrais (4%) (Tabela 4). Em um seguimento médio de 6 meses, todos os pacientes exibiram graus residuais de RM ≤ leve, sem evidência de obstrução da VSVE (Tabela 5) (41,42).

Perspectivas futuras. O estudo APOLLO (*Transcatheter Mitral Valve Replacement With the Medtronic Intrepid TMVR System in Patients With Severe Symptomatic Mitral Regurgitation*/Substituição da Válvula Mitral Transcatereter com o Sistema Medtronic Intrepid TMVR em Pacientes com Regurgitação Mitral Sintomática Grave;

FIGURA 3 Sistemas de TMVR transapical/transapical-transfemorais (Parte 1)



(A) Válvula Tendyne. (B) Visão fluoroscópica da Tendyne. (C) Ecocardiografia tridimensional (visão cirúrgica) da válvula Tendyne. (A a C) Reproduzido de Muller et al. (31) e Sorajja et al. (32) com permissão da Elsevier. (D) Válvula Tiara. (E) Visão fluoroscópica da Tiara. (F) Ecocardiografia tridimensional (visão cirúrgica) da válvula Tiara. (D a F) Reproduzido de Cheung et al. (37) com permissão da Elsevier. (G) Válvula Intrepid. (H) Visão fluoroscópica da Intrepid. (I) Ecocardiografia tridimensional da válvula Intrepid. (G) Reproduzido de Meredith et al. (40) com permissão do Europagroup. (H) Reproduzido de Del Val et al. (42) com permissão da editora. (I) Reproduzido de Bapat et al. (41) com permissão da Elsevier. Abreviaturas conforme a Figura 1.

NCT03242642] tem como objetivo avaliar a TMVR com o sistema Intrepid (Tabela 6). Também está em andamento uma adição de um subestudo de braço único de pacientes com CAM significativa. Além disso, foi desenvolvido um sistema transfemorais implantado por meio de um introdutor femoral de 35 F, e a experiência inicial em humanos com esse sistema está atualmente em andamento. Espera-se um cateter de orifício de 29 F para uso transfemorais em um futuro próximo (43).

HIGHLIFE. Descrição do dispositivo. O sistema Highlife (Highlife SAS, Irvine, Califórnia, EUA) é composto por duas partes distintas: o implante subanular e a válvula (Figura 4, Tabela 3). O implante subanular é um tubo de polímero revestido com poliéster e que contém um gancho de nitinol para criar um anel completo ao redor do aparelho subanular mitral. O implante subanular é composto por duas extremidades distais montadas em cada lado de uma alça do fio-guia previamente colocada em torno da válvula mitral nativa. A primeira extremidade é cônica e contém um clipe de nitinol, enquanto a segunda tem uma forma alargada projetada para hospedar o clipe de nitinol. O segundo elemento, a válvula

em si, é composto por uma estrutura autoexpansível de nitinol, revestida com um enxerto de poliéster, juntamente com tríplices de pericárdio suíno. A forma da estrutura tem uma ranhura pré-formada na região anular, o que permite uma superfície de contato ideal com o implante subanular colocado anteriormente (44).

Aspectos procedimentais. O implante subanular é colocado com um cateter de 18 F através da artéria femoral e avança por uma alça do fio-guia previamente posicionado. Em seguida, a válvula em si é introduzida através de um sistema de entrega de cateter de 39 F, que é posicionado de modo a permitir que o fluxo de saída da válvula protética seja completamente implantado no ventrículo, distal ao implante subanular. O fluxo da válvula é, então, empurrado manualmente em direção ao átrio até chegar a um contato próximo com o sulco subanular. Por fim, é implantada a extremidade de entrada da válvula mitral transcatereter (44).

Resultados clínicos. Foram relatados recentemente a experiência inicial de 15 pacientes com o sistema transapical, bem como o primeiro implante transfemorais em humanos (45). Três dos 15 pacientes transapicais (20%) morreram dentro de 30 dias após o procedimento, e as

TABELA 5 Desfechos de médio prazo após a substituição transcater da válvula mitral com dispositivos de nova geração

	AltaValve (n = 2)	CardioValve (n = 5)	Cephea (n = 4)	Evoque	Highlife (n = 15)	Intrepid (n = 50)	M3	Tendyne* (n = 109)	Tiara	Global		
										TF* (n = 9)	TA* (n = 176)	Total* (n = 185)
Seguimento, meses	16	24	6		12	7 ± 7		23* (22,4-23,6)		8,2 (5,1-11,3)	17,8 (16,6-18,9)	17,4 (16,3-18,6)
Mortalidade por qualquer causa	1 (50)	3 (60)	0	N/D	4 (26,7)	11/50 (22)	N/D	40 (36,7)	N/D	3/9 (33,3)	56/176 (31,8)	59/185 (31,9)
Mortalidade cardiovascular	0	3 (60)	0	N/D	N/D	11/50 (22)	N/D	34/100 (34)	N/D	3/9 (33,3)	45/152 (29,6)	48/161 (29,8)
Acidente vascular cerebral	0	N/D	0	N/D	0	3/50 (6)	N/D	5 (4,6)	N/D	0/4 (0)	8/176 (4,5)	8/180 (4,4)
Infarto do miocárdio	0	N/D	0	N/D	0	0	N/D	4 (3,7)	N/D	0/4 (0)	4/176 (2,3)	4/180 (2,2)
Classe funcional da NYHA				N/D	N/D		N/D		N/D			
I-II	1/1 (100)	1/1 (100)	4 (100)			34/43 (79,1)		40/49 (91,6)		5/5 (100)	122/138 (88,4)	127/143 (88,9)
III-IV	0	0	0			9/43 (20,9)		9/49 (18,4)		0	16/138 (11,6)	16/143 (11,1)
Hospitalização por insuficiência cardíaca	0	0/1	0	N/D	N/D	8 (19,5)	N/D	33 (30,3)	N/D	0/5 (0)	41/161 (25,5)	41/166 (24,7)
Reintervenção mitral	0	0/1	0	N/D	N/D	0	N/D	5 (4,6)	N/D	0/5 (0)	5/161 (3,1)	5/166 (3,0)
Endocardite devido ao dispositivo	0	0/1	0	N/D	N/D	0	N/D	5 (4,6)	N/D	0/5 (0)	5/161 (3,1)	5/166 (3,0)
Trombose de dispositivo	0	0/1	0	N/D	N/D	0	N/D	6 (5,5)	N/D	0/5 (0)	6/161 (3,7)	6/166 (3,6)
Quebra do dispositivo	0	0/1	0	N/D	N/D	0	N/D	0	N/D	0/5 (0)	0/161 (0)	0/166 (0)
Embolização de dispositivo	0	0/2	0	N/D	N/D	0	N/D	0	N/D	0/5 (0)	0/161 (0)	0/166 (0)
Gravidade da RM				N/D			N/D		N/D			
Nenhuma/mínima/leve	1 (100)	2 (100)	4 (100)		5/5 (100)	42/42 (100)		62/62 (100)		6/6 (100)	110/110 (100)	116/116 (100)
Moderada/grave	0	0	0		0	0		0		0	0	0
Gradiente médio da válvula mitral	2	N/D	2,5 (1,9-3)	N/D	N/D	N/D	N/D	3±1,1	N/D	2,5	3,0	2,9
Obstrução da VSVE	0	0	0	N/D	N/D	0	N/D	0	N/D	0/6 (0)	0/161 (0)	0/167 (0)

Os valores são n, média ± desvio padrão, média (intervalo) ou n (%), conforme relatado pelos autores. *Valores expressos em média ponderada (intervalo de confiança de 95%) ou em contagens (n/N [%]) para variáveis quantitativas e qualitativas respectivamente.
Abreviaturas conforme as Tabelas 1 e 4.

taxas de obstrução da VSVE e trombose valvar foram de aproximadamente 7% cada (um caso para cada complicação) (Tabela 4).

Perspectivas futuras. O *Early Feasibility Study of the HighLife 28mm Trans-Septal Transcatheter Mitral Valve Replacement System* (Estudo de Viabilidade Inicial do Sistema de Substituição da Válvula Mitral Transcater Transeptal de 28 mm HighLife) (NCT04029337) apresentará mais informações sobre a viabilidade e os desfechos iniciais associados a esse sistema (Tabela 6).

CARDIOVALVE. Descrição do dispositivo. A Cardiovalve (Cardiovalve, Or Yehuda, Israel) é uma válvula de TMVR trifolheto bovina autoexpansível (Figura 4, Tabela 3). A válvula é ancorada no anel mitral em 24 pontos focais do tipo “sanduíche”, com um design simétrico que não requer posicionamento rotacional. Há três tamanhos de válvula disponíveis, abrangendo um tamanho anular intracomissural de 36 a 53 mm. A altura da válvula corrugada é de 32 mm. Assim que a válvula é implantada, a protusão para o ventrículo esquerdo passa para aproximadamente 12 mm.

Aspectos procedimentais. O sistema avança por meio de uma cápsula de 32 F com um eixo de 24 F, e um cateter multidirecional facilita a implantação coaxial. Inicialmente, ambos os folhetos mitrales são presos e, em seguida, um flange atrial é liberado, seguido pela aposição completa da válvula como um todo.

Resultados clínicos. Até o momento, foram relatados os resultados de uma série de casos incluindo cinco pacientes tratados com o sistema Cardiovalve

transfemoral (46) (Tabela 4). Todas as tentativas de implantes da válvula foram bem-sucedidas, com RM residual ≤ leve em todos os pacientes. No entanto, a taxa de mortalidade em 30 dias foi elevada (60%), principalmente devido a eventos de sangramento maiores. Recentemente, foi relatado o seguimento de 2 anos do primeiro implante Cardiovalve transfemoral em humanos (47), que mostrou bons desfechos clínicos e desempenho valvar ideal.

Perspectivas futuras. Os ensaios clínicos AHEAD (*European Feasibility Study of High Surgical Risk Patients With Severe Mitral Regurgitation Treated With the Cardiovalve Transfemoral Mitral Valve System*/Estudo Europeu de Viabilidade de Pacientes de Alto Risco Cirúrgico com Regurgitação Mitral Grave Tratados com o Sistema Valvular Mitral Transfemoral Cardiovalve), que estão em andamento na Europa e nos Estados Unidos, estão avaliando a viabilidade e os desfechos iniciais do sistema Cardiovalve transfemoral (NCT03339115).

ALTAVALVE. Descrição do dispositivo. O sistema AltaValve (4C Medical Technologies, Minneapolis, Minnesota, EUA) faz uso de uma tecnologia de fixação supra-anular apenas atrial. O dispositivo é composto por uma estrutura esférica de nitinol autoexpansível, com tamanho entre 50 e 95 mm (Figura 4, Tabela 3). As dimensões da esfera do implante são superdimensionadas entre 10 e 30% em relação às medidas do átrio esquerdo, e o superdimensionamento do anel anular-alvo é de 5 a 20% em relação ao diâmetro máximo da válvula mitral nativa. As células contidas na estrutura

TABELA 6 Estudos em andamento e futuros no campo da substituição da válvula mitral transcaterter

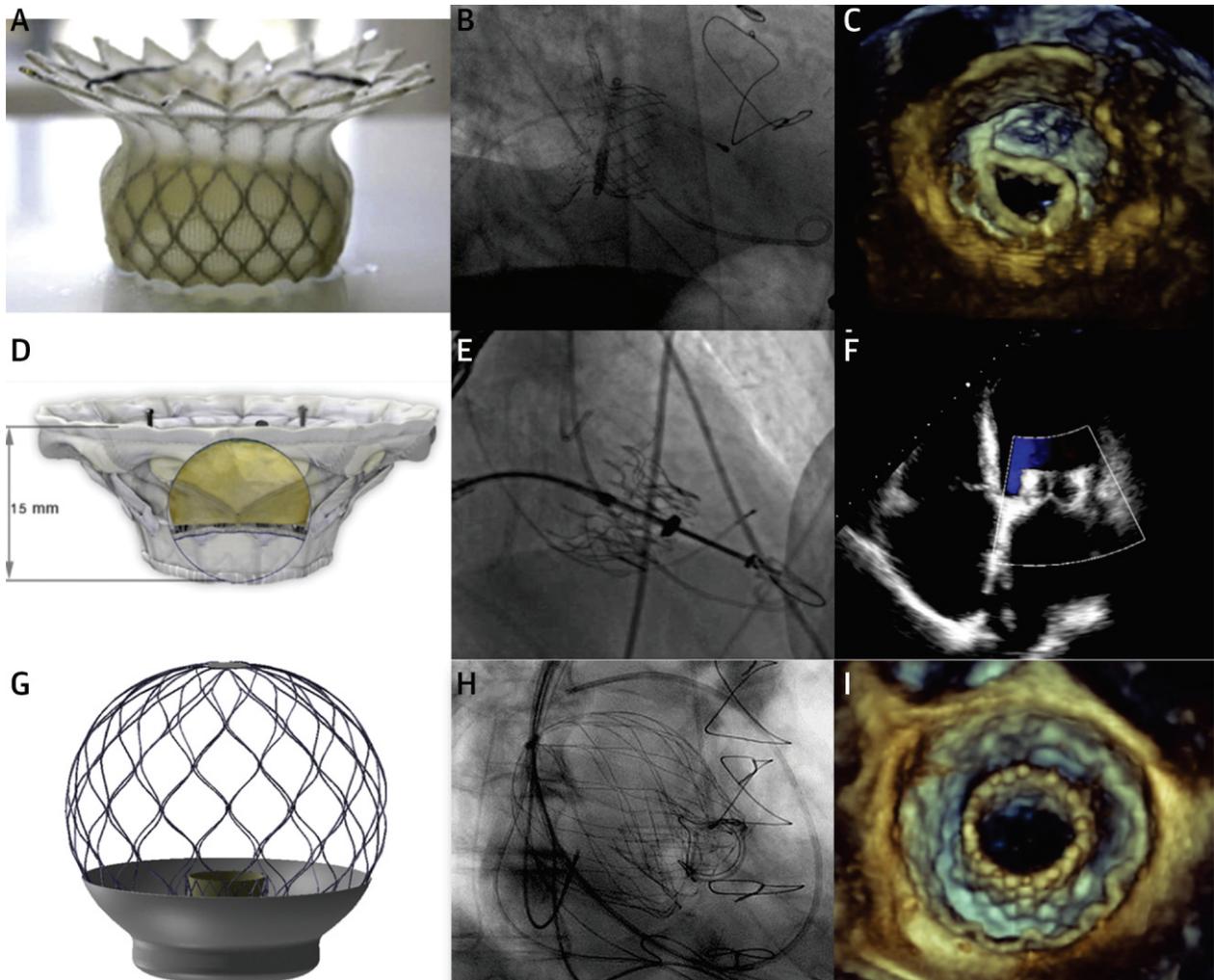
	Nome do estudo	Desenho do estudo	País	Participação estimada	Critérios de inclusão	Desfechos principais
AltaValve	Estudo de viabilidade inicial da AltaValve	Estudo prospectivo, aberto, de braço único e multicêntrico	EUA Japão	15	- NYHA II-III-IV - RM grave - FEVE >25% - Reparo cirúrgico prévio da válvula mitral, anuloplastia ou MitraClip permitidos	Eventos cardíacos adversos maiores em 30 dias
CardioValve	AHEAD EU	Estudo clínico piloto prospectivo, multicêntrico e de braço único	20 centros europeus: Alemanha, Itália, Suíça	30	Para ambos os estudos: - NYHA II-III-IV - RM grau 3-4+ - FEVE >30% - Diâmetro diastólico final do VE <70 mm	Para ambos os estudos: ausência de mortalidade por todas as causas, hospitalização por todas as causas, eventos cardíacos adversos maiores, grandes eventos adversos graves relacionados ao dispositivo ou ao procedimento
	AHEAD US EFS	Estudo clínico piloto prospectivo, multicêntrico e de braço único	EUA	15	- Ausência de calcificação severa do anel ou dos folhetos - Sem intervenção prévia da válvula	
Cephea	Estudo de viabilidade inicial (em desenvolvimento)					
Evoque	Estudo de viabilidade inicial Edwards EVOQUE TMVR	Multicêntrico, prospectivo, de braço único e aberto	EUA e Canadá	58	- NYHA II-III-IV - RM grau ≥3+ - FEVE >30% - Alto risco cirúrgico, mas operável - Sem intervenção prévia da válvula mitral - Ausência de calcificação grave de qualquer componente da válvula mitral	Segurança avaliada pela ausência de eventos adversos relacionados ao dispositivo ou ao procedimento em 30 dias
Highlife	EFS do sistema transeptal Highlife	Prospectivo, multicêntrico e de braço único		15	- NYHA III ou IV - RM grau ≥3+ para RMF - RM grau 4 para RMD	Segurança do dispositivo: ausência de eventos cardiovasculares adversos
Intrepid	APOLLO de braço único	Estudo multicêntrico de braço único	EUA, Europa e Japão	250	- Inoperável - Sem intervenção prévia da válvula mitral - RM grau ≥3+	Para todos os estudos Intrepid: mortalidade por todas as causas, acidente vascular cerebral incapacitante, reintervenção e hospitalização cardiovascular em 1 ano
	Coorte de CAM APOLLO	Estudo multicêntrico de braço único	EUA, Europa e Japão	250	- Inoperável - RM grau ≥3+ ou RM grau 3 e estenose mitral - Presença de CAM	
	EFS transfemorais da Intrepid	Estudo multicêntrico de braço único		15	N/D	
M3	Estudo de viabilidade inicial da M3 (ensaio clínico ENCIRCLE)	Estudo multicêntrico de braço único	EUA e Canadá	400	- NYHA II-III-IV - RM ≥3+ - Inadequado para opções disponíveis comercialmente	Combinação de morte ou hospitalização por insuficiência cardíaca
Tendyne	Estudo de viabilidade global/CE	Estudo multicêntrico de braço único	EUA	350	- FEVE >30% - DDFVE <70 mm - RM grau ≥3+	Sucesso do dispositivo e ausência de eventos adversos graves relacionados ao dispositivo e ao procedimento de acordo com os critérios da MVARC
	Ensaio clínico SUMMIT					
	a) Braço de randomização	Ensaio clínico randomizado 1:1 vs. MitraClip	EUA, Canadá	382	- FEVE >30% - DDFVE <70 mm - RM grau ≥3+	Sobrevida sem hospitalização por insuficiência cardíaca em 12 meses após procedimento de índice
	b) Braço não reparável	Braço único	EUA, Canadá	313	- Inadequado para reparo da válvula mitral transcaterter	Uma combinação de mortalidade por todas as causas, hospitalizações relacionadas a doenças cardiovasculares, acidente vascular cerebral ou reintervenção/reoperação da válvula mitral
	c) Braço CAM grave	Braço único	EUA, Canadá	103	- CAM grave	Sobrevida sem hospitalização por insuficiência cardíaca em 12 meses após procedimento de índice
Tiara	TIARA I: viabilidade inicial	Estudo multicêntrico de braço único	EUA e Canadá	30	- NYHA III-IV - Alto risco cirúrgico - RM grave	Ausência de mortalidade por todas as causas e eventos cardiovasculares adversos maiores
	TIARA II: estudo de viabilidade inicial estendido	Estudo multicêntrico de braço único	Europa	115	- NYHA III-IV - Alto risco cirúrgico - RM grave	Ausência de todas as causas de mortalidade, ausência de eventos adversos e redução da RM para ideal ou aceitável

CAM = calcificação do anel mitral; DDFVE = diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; EFS = estudos de viabilidade inicial; RMD = regurgitação mitral degenerativa; RMF = regurgitação mitral funcional; SCVM = substituição cirúrgica da válvula mitral; outras abreviaturas conforme as Tabelas 1 e 4.

de nitinol se encaixam em um cateter de 24 F. Uma válvula trifolheto de pericárdio bovino de 27 mm está localizada no interior da estrutura, e o tamanho dela é semelhante para todos os tamanhos de implante. Essa válvula trifolheto é hidrodinamicamente equivalente a uma válvula cirúrgica de 29 mm. Uma saia de tecido é colocada no terço inferior da estrutura com o objetivo

de evitar o PVL. Atualmente, existem três tamanhos do anel anular do AltaValve: diâmetros de 40 mm, 46 mm e 54 mm.

Aspectos procedimentais. Depois de obter acesso ao átrio esquerdo (por via transeptal ou transapical), o cateter de entrega avança com o uso de um dilatador. Em seguida, a válvula é carregada e progressivamente

FIGURA 4 Sistemas de TMVR transapical/transapical-transfemoral (Parte 2)

(A) Válvula Highlife. (B) Visão fluoroscópica. (C) Ecocardiografia tridimensional, implante subanular. (A a C) Reproduzido de Barbanti et al. (44) com permissão da Elsevier. (D) Cardiovalve. (E) Visão fluoroscópica da Cardiovalve. (F) Ecocardiografia (corte de quatro câmaras) da Cardiovalve. (D a F) Reproduzido de Maisano et al. (47) com permissão da Elsevier. (G) AltaValve. (H) Visão fluoroscópica do AltaValve. (I) Ecocardiografia tridimensional do AltaValve. (G) Reproduzido de Nunes Ferreira-Neto et al. (49) com permissão da Elsevier. Abreviaturas conforme a Figura 1.

implantada ao puxar o cateter de entrega. Durante essa manobra, é possível fazer o reposicionamento da válvula por meio de angulações suaves e/ou movimentos de empurrar-puxar (48).

Resultados clínicos. Os dados publicados com base nesse sistema são limitados a dois relatos de casos, ambos realizados transapicalmente (49,50) (Tabela 4). A taxa de acerto técnico foi de 100%, e o desempenho da válvula pós-procedimento foi ideal em ambos os pacientes. Um paciente morreu logo após o procedimento devido a um sangramento grave, enquanto o outro paciente apresentou melhora clínica significativa em até mais de 12 meses de seguimento. O primeiro caso

realizado por acesso transfemoral foi relatado recentemente (51).

Perspectivas futuras. Mais dados estarão disponíveis em um futuro próximo, e o estudo de viabilidade inicial em andamento trará informações adicionais sobre os desfechos clínicos obtidos com o sistema transfemoral AltaValve (Tabela 6).

SAPIEN M3. Descrição do dispositivo. O sistema Sapien M3 (Edwards Lifesciences, Irvine, Califórnia, EUA) é composto por duas partes diferentes: o suporte e a válvula (Figura 5, Tabela 3). O suporte é feito de nitinol e revestido com politetrafluoroetileno e foi projetado para circundar as cordas tendíneas abaixo

do nível do anel mitral por meio de uma volta-guia de grande diâmetro (37 mm). As voltas subsequentes de menor diâmetro (25,5 mm) servem de âncora para a válvula, e o revestimento de tereftalato de polietileno ajuda a evitar a migração/embolização. A válvula Sapien M3 é idêntica à válvula aórtica Sapien 3 de 29 mm de diâmetro (52), com a adição de uma vedação externa de tereftalato de polietileno tricostada que cobre toda a superfície externa da estrutura da válvula. O sistema inteiro pode ser implantado através de um introdutor femoral de 20 F.

Aspectos procedimentais. Enquanto estiver conectado ao cateter de entrega, o suporte é totalmente recuperável. A válvula é expansível por balão e é implantada no suporte supramencionado sob *rapid pacing*, de forma muito semelhante à válvula Sapien 3 para o tratamento da degeneração da prótese mitral.

Resultados clínicos. Webb et al. (53) relataram os resultados da primeira experiência clínica com a válvula M3 incluindo 10 pacientes (Tabela 4). O acerto técnico foi alcançado em nove pacientes (90%), e os desfechos de 30 dias revelaram ausência de mortalidade, além de função valvar ideal em todas as válvulas implantadas (o caso com falha na implantação ocorreu devido a derrame pericárdico durante a colocação do suporte). Uma avaliação adicional desse sistema de válvula está em andamento em um estudo de viabilidade inicial nos Estados Unidos e no Canadá, e os resultados dos primeiros 35 pacientes incluídos nesse estudo revelaram uma taxa de acerto técnico de 88,6%, sem mortes relacionadas ao procedimento e uma incidência de acidente vascular cerebral em 30 dias de 8,6% (54).

Perspectivas futuras. O ensaio clínico ENCIRCLE que está em andamento para a válvula Sapien M3 ajudará a determinar os desfechos iniciais e intermediários desse dispositivo (NCT04153292) (Tabela 6).

EVOQUE. Descrição do dispositivo. O sistema EVOQUE (Edwards Lifesciences) é a iteração mais recente da válvula CardiaQ anterior (Edwards Lifesciences) (Figura 5, Tabela 3). A válvula é composta por uma estrutura de nitinol autoexpansível, trifolhetos de pericárdio bovino e uma saia de tecido. A válvula usa um mecanismo de ancoragem específico que envolve o aparelho subvalvar. Resumidamente, o sistema “captura” os folhetos mitrais e as cordas subvalvares com o auxílio de âncoras ventriculares. Atualmente, está disponível nos tamanhos de 44 e 48 mm. O sistema de aplicação EVOQUE tem 28 F e é compatível com ambos os tamanhos de válvula.

Aspectos procedimentais. O sistema de entrega permite três planos de movimento, o que facilita o cruzamento do septo interatrial e o alinhamento coaxial dentro da válvula mitral (monitorado por ETE durante

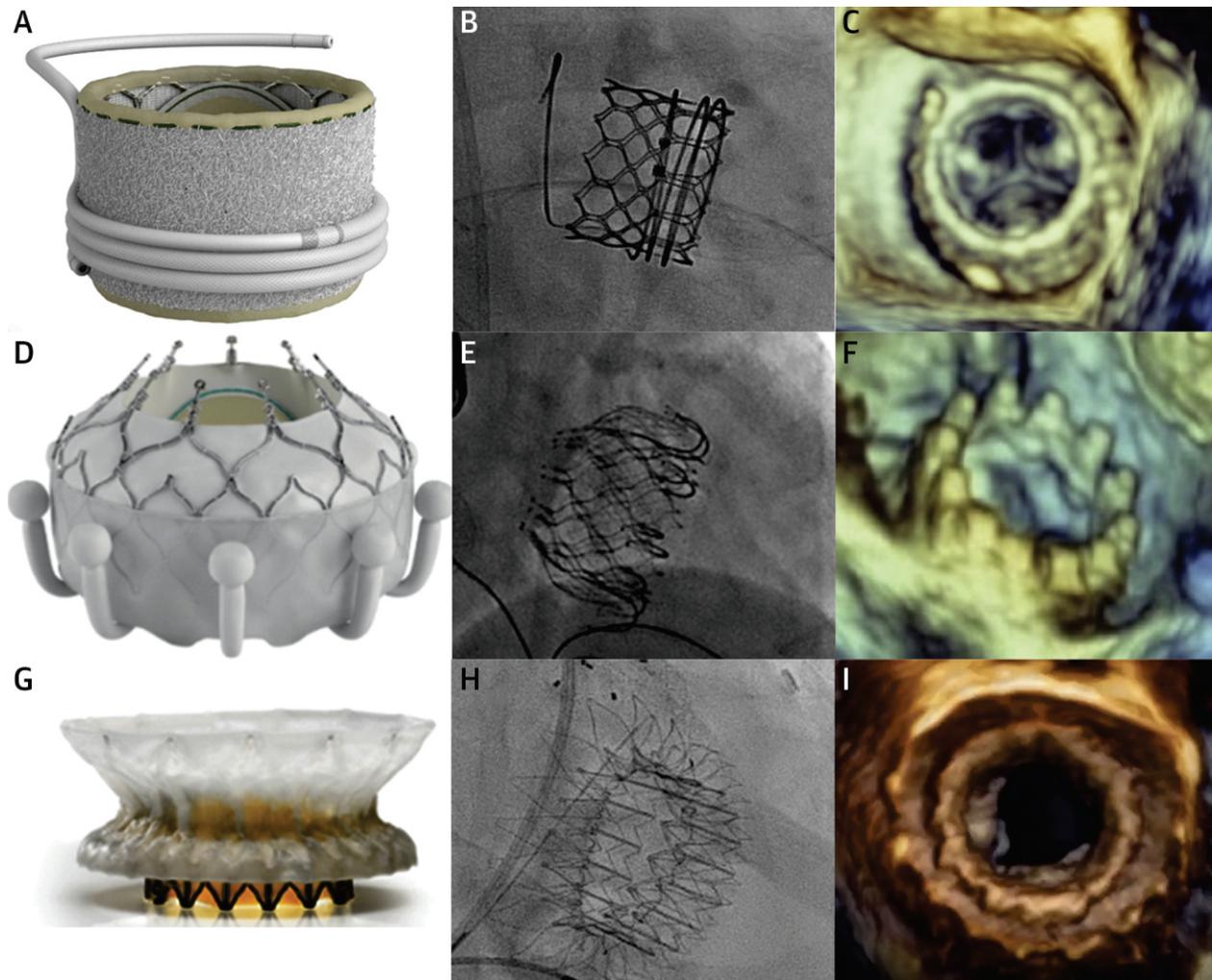
a implantação). Um controle de profundidade independente permite o posicionamento preciso ao nível do anel mitral, mantendo o alinhamento coaxial. Durante a implantação, o sistema é fixado em um suporte estabilizador. Depois de fazer o cruzamento do anel da válvula mitral com o dispositivo, a porção da saída ventricular da válvula é parcialmente expandida pela retirada de uma cápsula de restrição externa. A expansão posterior da porção da saída faz com que as âncoras ventriculares capturem os folhetos mitrais e o aparelho subvalvar. A porção de entrada atrial da válvula com sua saia de vedação é expandida na sequência.

Resultados clínicos. Os resultados dos 14 pacientes iniciais tratados com esse sistema de válvula (programa canadense de acesso especial + viabilidade precoce nos EUA) foram relatados recentemente (55) (Tabela 4). O acerto técnico foi alcançado em todos os pacientes, exceto em um, que exigiu a conversão para cirurgia cardíaca aberta. No seguimento de 30 dias, foi observada uma morte (causa não cardiovascular), e as taxas de qualquer tipo de acidente vascular cerebral e sangramento maior/com risco de vida foram de 14,3 e 21,4% respectivamente. O desempenho da válvula hemodinâmica foi ideal (não houve casos de PVL, e todos os pacientes exibiram grau de RM \leq leve).

Perspectivas futuras. O Evoque EFS está em andamento e com recrutamento ativo (NCT02718001). Uma nova iteração do sistema, que permite a recaptura e recuperação completa da válvula, estará disponível nos próximos meses.

CEPHEA. Descrição do dispositivo. O sistema Cephea TMVR (Abbott, Menlo Park, Califórnia, EUA) é composto por uma estrutura de disco duplo de nitinol autoexpansível e uma válvula bovina central trifolheto (Figura 5, Tabela 3). A prótese tem um *design* de conformabilidade multinível, tornando a válvula capaz de se adaptar a várias anatomias, e se ancora no anel mitral por meio de forças de compressão axial. O disco atrial é posicionado no assoalho do átrio esquerdo, a coluna central fornece uma plataforma estável para o suporte do folheto, e o disco ventricular se ancora na região subanular. Essa arquitetura modular isola a prótese contra a deformação externa. A válvula é implantada por meio de um sistema de entrega transfemoral dedicado que usa a abordagem transfemoral, e há apenas um único tamanho de válvula (cintura central de 36 mm) disponível para uso clínico até o momento.

Aspectos procedimentais. O disco ventricular é implantado a partir do nível da porção distal do FMA, e, assim que estiver totalmente aberto e em contato com o anel, o disco atrial será progressivamente implantado, resultando na aposição completa da válvula no anel mitral.

FIGURA 5 Sistemas de TMVR transfemorais

(A) Válvula e suporte M3. (B) Visão fluoroscópica da M3. (C) Ecocardiografia tridimensional (visão cirúrgica) da M3. (A a C) Reproduzido de Webb et al. (53) com permissão da Elsevier. (D) Válvula Evoque. (E) Visão fluoroscópica da Evoque. (F) Ecocardiografia tridimensional do sistema Evoque. (D a F) Reproduzido de Webb et al. (55) com permissão da Elsevier. (G) Válvula Cephea. (H) Visão fluoroscópica da Cephea. (I) Ecocardiografia tridimensional da Cephea. (G e H) Reproduzido de Alperi et al. (56) com permissão da Elsevier. Abreviaturas conforme a Figura 1.

Resultados clínicos. Foram publicados quatro casos de TMVR com o uso da válvula Cephea (56,57), todos em pacientes com RM orgânica (Tabelas 4 e 5). As quatro válvulas foram implantadas com sucesso (taxa de acerto técnico de 100%) com função valvar imediata ideal. No seguimento, todos os pacientes apresentaram melhora na classe funcional, nenhuma complicação relacionada à válvula foi observada, e o posicionamento e a função da válvula (avaliada via TCC e ecocardiografia) foram excelentes.

Perspectivas futuras. Um estudo de viabilidade inicial da válvula Cephea será iniciado em 2021 nos Estados Unidos e Canadá.

PERSPECTIVAS CLÍNICAS

FALHA DE TRIAGEM. Uma das principais razões que apoiam o desenvolvimento de sistemas percutâneos de TMVR tem sido a possibilidade de tratar uma variedade maior de anatomias e mecanismos de falha valvar com o uso de uma única técnica. No entanto, uma quantidade importante de pacientes encaminhados para TMVR acaba sendo rejeitada, e essa alta taxa de falha de triagem (geralmente > 50%) está parcialmente relacionada a questões anatômicas e dimensionais, em especial, anéis mitrais muito grandes ou pequenos para um tamanho de válvula específico e um risco excessivo

de obstrução da VSVE (29,33,56,58). É importante ressaltar que muitos estudos relatando experiências clínicas iniciais com novos sistemas de TMVR não forneceram dados sobre as taxas de falha de triagem. Seria importante fazer um detalhamento sistemático da taxa e das razões para a falha de triagem em relatórios futuros sobre a TMVR a fim de fornecer uma imagem real da aplicabilidade global dessa tecnologia e permitir a avaliação das mudanças relacionadas a diferentes iterações da válvula ao longo do tempo. Espera-se que haja uma variedade maior de tamanhos de válvulas disponível nos próximos anos para a maioria dos sistemas de TMVR. Esse fato, juntamente com o desenvolvimento de perfis valvares mais baixos, o que permite uma interação mínima com a VSVE, certamente ajudará a reduzir as taxas de falha de triagem.

VISÃO GERAL DOS DESFECHOS CLÍNICOS. Até o momento, a maioria dos casos de TMVR ao redor do mundo foi realizada por meio de uma abordagem transapical retrógrada, uma vez que os sistemas de TMVR dedicados de primeira geração foram projetados principalmente para serem implantados transapicalmente. O acesso transapical facilita implantes mais diretos, pois minimiza a distância entre o introdutor e a válvula mitral. No entanto, vários estudos na área de TAVR mostraram os efeitos prejudiciais associados a um acesso transapical (59,60), os quais estão provavelmente relacionados à lesão miocárdica inerente e à necessidade de períodos maiores de recuperação hospitalar após uma toracotomia esquerda. Além disso, o impacto negativo do acesso transapical pode ser ainda maior em populações frágeis e altamente comórbidas, como os pacientes que acabam por se submeter a TMVR. O *design* dos sistemas de distribuição de perfil inferior com a capacidade de dobrar e rastrear o fio-guia adequadamente após o cruzamento transeptal tem sido um dos maiores desafios de engenharia nesse campo. Após várias iterações, chegou-se a uma quantidade crescente de implantes bem-sucedidos com vários dispositivos de TMVR usando a abordagem transfemoral. Os principais desfechos iniciais após a TMVR avaliados de acordo com o acesso (Tabela 4) demonstraram que as taxas de acerto técnico foram bastante semelhantes tanto na estratégia transfemoral quanto na transapical, enquanto as taxas de mortalidade do procedimento foram ligeiramente menores na abordagem transfemoral. Deve-se notar que a maioria dos pacientes submetidos a TMVR transapical tinha RM funcional, ou seja, provavelmente apresentando fração de ejeção mais baixa e cardiopatia mais avançada. Porém, esses achados são encorajadores e, se esses resultados preliminares forem confirmados em séries maiores, uma abordagem totalmente percutânea transfemoral-transeptal provavelmente acabará

se tornando a estratégia padrão (como no campo da TAVR). Além disso, a mudança da TMVR transapical para transfemoral estaria associada a uma recuperação pós-procedimento mais rápida e a um tempo de internação menor. Por outro lado, o acesso transfemoral apresenta o dilema clínico sobre fechar a comunicação interatrial iatrogênica remanescente após o implante da válvula. A justificativa que baseia o fechamento septal é evitar a sobrecarga de volume do ventrículo direito e pulmonar. Um ensaio clínico publicado recentemente que randomizou pacientes para o fechamento do defeito interatrial ou tratamento conservador 1 mês após o TEER não conseguiu demonstrar melhores desfechos (teste de caminhada de 6 min, peptídeo natriurético do tipo N-terminal pró-B, insuficiência cardíaca e mortalidade) com a estratégia intervencionista (61). No entanto, esse ensaio se baseou em uma coorte pequena (n = 80), e, portanto, cada paciente deve ser avaliado individualmente até a coleta de dados mais robustos. Tanto o refinamento do procedimento quanto as iterações tecnológicas (por exemplo, dispositivos de TMVR transeptais que permitem a recaptura e recuperabilidade parcial/total da válvula) são essenciais para melhorar os desfechos clínicos da TMVR em um futuro próximo.

O acidente vascular cerebral tem sido uma das piores complicações associadas a procedimentos cardíacos estruturais, já tendo sido demonstrado seu impacto na mortalidade precoce (62,63). Para os receptores da TMVR atuais, a taxa de acidente vascular cerebral precoce foi de aproximadamente 4%, resultado maior em comparação à série do TEER (64,65) e semelhante ao relatado na série da TAVR (66). Embora esses resultados possam estar parcialmente relacionados à curva de aprendizado juntamente com o uso de dispositivos e sistemas de aplicação de primeira geração, são necessários esforços adicionais para diminuir o risco de eventos cerebrovasculares durante procedimentos de TMVR. É importante destacar que não foram utilizados dispositivos de proteção embólica (ou esse uso não foi relatado) no campo da TMVR. Dados anteriores sugeriram que era viável usar sistemas de proteção cerebral durante o TEER e que esse uso estava associado a uma alta taxa (quase 100%) de material sendo capturado dentro do filtro durante a intervenção (67). A segurança e a eficácia desses sistemas para a TMVR permanecem desconhecidas e precisam de maior investigação. Além disso, ainda precisam ser determinados o nível ideal de anticoagulação durante os procedimentos e o tipo de regime antitrombótico no período periprocedimento.

Uma das maiores armadilhas desde o início da experiência de TMVR tem sido a alta incidência de eventos de sangramento iniciais maiores ou com risco de vida. Embora esses eventos possam ser parcialmente explicados pelo uso de terapias anticoagulantes intensas

em pacientes com maior risco de sangramento, o uso rotineiro de cateteres de grande calibre para acessos transapicais e transfemorais também teve um papel significativo. Na verdade, um dos maiores estudos de TMVR com avaliação de um sistema de TMVR transapical relatou que as taxas de reoperação em 30 dias devido a problemas de sangramento relacionados ao acesso transapical chegavam a 10% (41). Após uma revisão abrangente da experiência clínica inicial com os sistemas de TMVR atuais, as taxas de sangramento maior em 30 dias/com risco de vida foram bastante semelhantes entre as intervenções transapicais e transfemorais. No entanto, é importante destacar que esses resultados refletiram a experiência inicial da maioria dos dispositivos transfemorais, ao passo que foram relatadas séries maiores para sistemas transapicais (um número cinco vezes maior de pacientes foi tratado com TMVR transapical em comparação à abordagem transfemoral). Dessa forma, não se deve descartar que o efeito importante da curva de aprendizado seja um fator importante que afeta esses resultados iniciais. São necessários estudos maiores para obter conhecimentos mais aprofundados sobre esse assunto.

O risco de obstrução da VSVE após TMVR tem se mostrado um fator importante, o qual provavelmente limita uma expansão mais rápida da técnica. Essa complicação foi relatada em um número baixo de casos de TMVR (<1%) (45,55), provavelmente devido ao processo de inclusão anatômica preciso que levou a uma população altamente selecionada (excluindo pacientes com risco de obstrução da VSVE). A ETE imediata pós-procedimento será de vital importância com a implementação de sistemas transfemorais parcialmente/totalmente recapturáveis e recuperáveis. Ela ajuda a determinar a presença de obstrução da VSVE logo após o posicionamento da válvula e antes da liberação final. Porém, é preciso levar em consideração que o estado hemodinâmico do paciente (anestesia geral, provavelmente hipovolêmico) mudará após o procedimento, e, portanto, deve ser refeita uma avaliação abrangente nas horas seguintes ao implante.

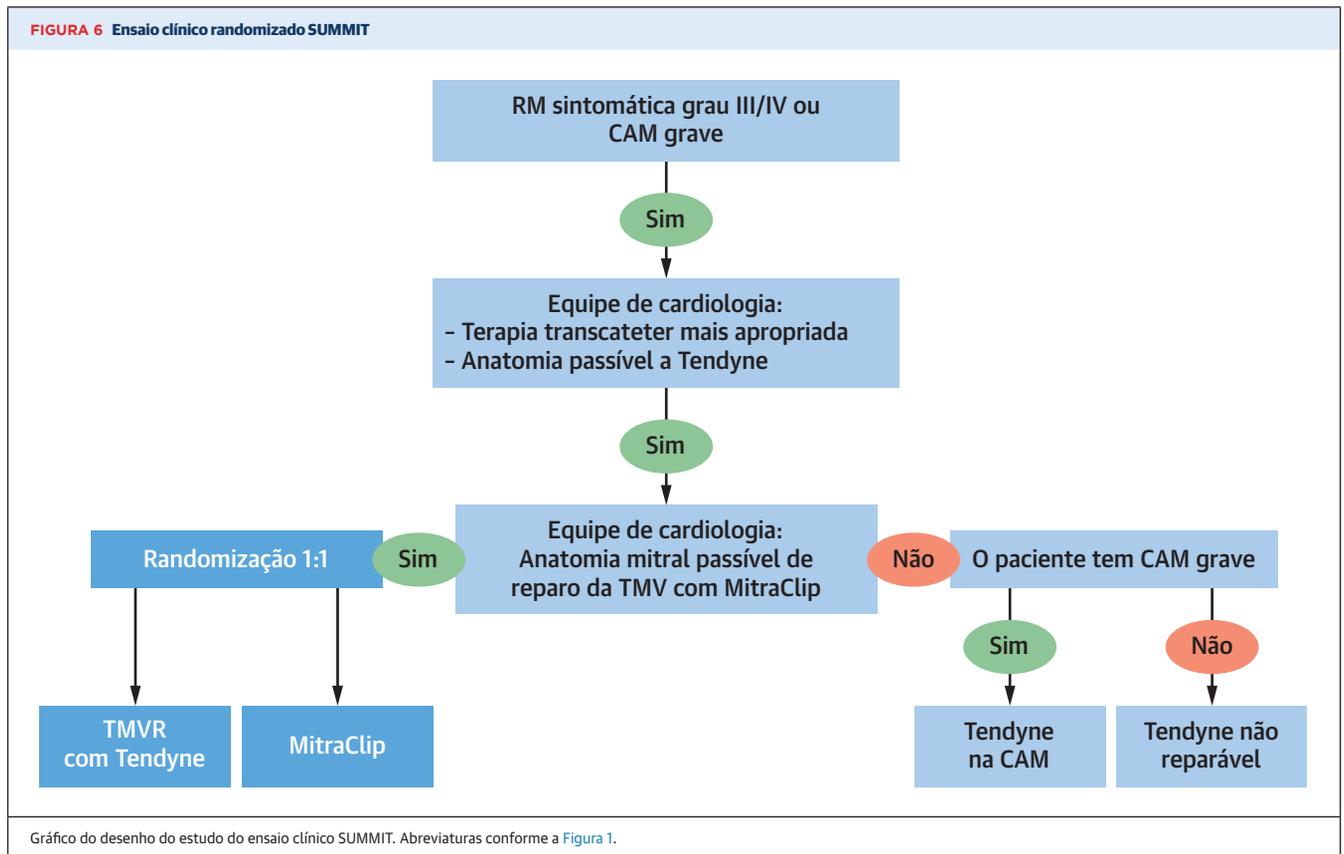
Algumas técnicas promissoras de prevenção e resgate foram propostas para receptores de TMVR com alto risco ou com presença de obstrução clinicamente significativa da VSVE pós-procedimento, como ablação septal por álcool, ablação septal por radiofrequência, *kissing-balloon* (insuflação do balão de valvoplastia aórtica no nível da VSVE simultaneamente à implantação da válvula mitral) ou TAVR após TMVR (68-70). No entanto, essas técnicas ainda precisam de validação adicional, de modo que seu uso não pode ser recomendado atualmente. A técnica de laceração percutânea intencional do FMA para evitar a obstrução do fluxo de saída (LAMPOON) merece destaque adicional. Essa

técnica totalmente percutânea abrange dois acessos arteriais para realizar, por meio de um fio-guia de 0,014 pol. e dois cateteres-guia, uma laceração do FMA, acabando por dividir essa estrutura pela metade. O objetivo é facilitar o esvaziamento ventricular esquerdo após a TMVR, minimizando a obstrução da VSVE dependente do deslocamento apical do FMA. Ela foi relatada pela primeira vez em 2017, e um ensaio de viabilidade demonstrou sua segurança com uma taxa de acerto de 100% em 30 pacientes (71,72). Embora ainda sejam necessárias uma validação e experiência maiores, essa abordagem parece promissora, especialmente para pacientes dentro da faixa superior de comprimento e redundância do FMA. No entanto, é importante destacar que alguns sistemas de TMVR dedicados (por exemplo, Evoque) são propositalmente projetados para capturar os folhetos da válvula mitral durante a implantação, incorporando-os, assim, na estrutura do stent. A técnica LAMPOON não entra nesse cenário específico.

DESEMPENHO DA VÁLVULA. Os dados disponíveis atualmente mostram que a TMVR reduz significativamente o grau de RM quando a válvula é implantada adequadamente. Na verdade, deixando de lado os procedimentos malsucedidos (por exemplo, mau posicionamento ou impossibilidade de implantação do dispositivo), tem havido uma taxa muito baixa de casos com RM maior que a severidade leve após a TMVR. Além disso, o gradiente residual médio tem sido baixo (média de 2 a 3 mmHg) para todos os sistemas de válvula de TMVR.

Porém, as taxas de trombose valvar em 30 dias e 1 ano de seguimento (aproximadamente 2,0 e 3,5% respectivamente) são preocupantes (33,55) e trazem à tona a questão do manejo antitrombótico para esses pacientes. Na verdade, uma taxa considerável de trombose da válvula foi observada entre os primeiros 35 receptores de Tendyne no estudo de viabilidade inicial (6 de 35, 17,1%) quando a anticoagulação oral ainda não era obrigatória conforme o protocolo de estudo. Posteriormente, sob a terapia antivitaminas K necessária, não foram encontrados mais eventos trombóticos relacionados ao dispositivo (33). Na experiência inicial com os dispositivos atuais de TMVR, era comum haver uma estratégia abrangendo pelo menos 3 a 6 meses de anticoagulação oral com antagonista da vitamina K (33,41,53,56), embora alguns pacientes com Evoque (23,1%) tenham recebido novos anticoagulantes orais (55). É importante destacar que o uso de terapia antiplaquetária foi variável entre os estudos que a relataram, com taxas de tratamento antiplaquetário único concomitante variando entre 53 e 100% para pacientes com Evoque (55) e Intrepid (41) respectivamente.

Os resultados relativos ao desempenho da válvula são encorajadores, embora também deva ser levado em

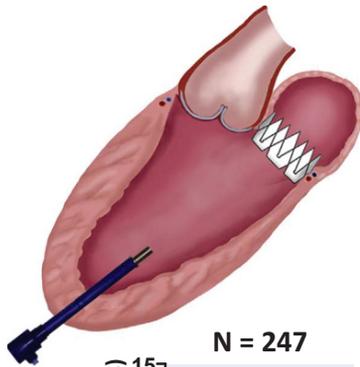


consideração um efeito de risco competitivo responsável por esses achados positivos. São necessários dados clínicos e ecocardiográficos de longo prazo. Enquanto isso, a terapia de anticoagulação por vários meses deveria provavelmente ser administrada após a TMVR (independentemente da presença de fibrilação atrial). O tipo e o nível de anticoagulação e o papel da adição da terapia antiplaquetária precisarão ser determinados.

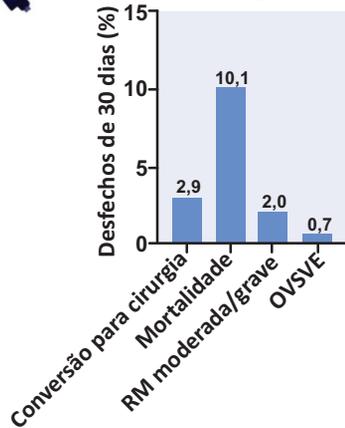
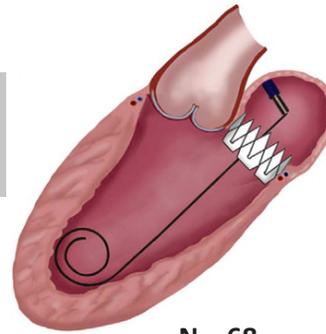
TEER VS. TMVR. Os dados atuais sugerem superioridade da TMVR em comparação ao TEER quanto ao desempenho da válvula e à presença de RM residual. A recorrência significativa de RM após TEER foi relatada em cerca de 6% dos casos (73), e seu aparecimento é um preditor bem conhecido de desfechos clínicos piores. Por outro lado, a TMVR está muito atrás do TEER em termos de segurança procedimental e eventos cardiovasculares adversos importantes. Embora a TMVR possa ser mais eficaz em relação à resolução de RM completa (resultado “semelhante ao cirúrgico”), seu uso não é recomendado para pacientes que exibem características anatômicas ideais para o TEER. No entanto, a TMVR parece ser uma boa alternativa para pacientes de alto risco com RM não passíveis de TEER. Para os casos situados entre os dois cenários supramencionados (viáveis, mas não

ideais para o reparo da TMV), uma grande ênfase deve ser dada aos principais fatores que preveem a falha do TEER e a recorrência de RM, uma vez que o reparo de borda a borda impediria a TMVR subsequente para a vasta maioria dos sistemas disponíveis. É importante destacar que, embora o TEER não tenha demonstrado desfechos clínicos melhores do que a terapia médica ou cirurgia cardíaca para pacientes com RM orgânica, foi demonstrado que seu uso para RM funcional reduz tanto as internações por insuficiência cardíaca quanto a mortalidade (4). Portanto, a etiologia da RM deve ser uma parte central no processo de tomada de decisão para pacientes potenciais à TMVR, com preferência pelo TEER em casos de RM funcional factíveis.

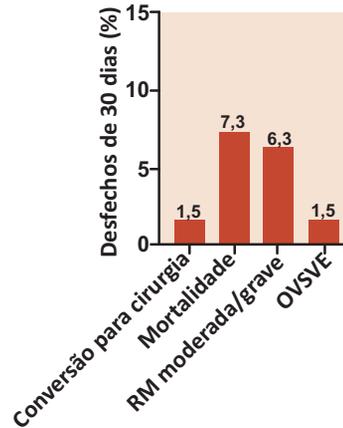
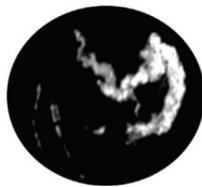
Recentemente, um descolamento de clipe eletrocirúrgico do FMA foi proposto como uma alternativa para facilitar a TMVR em pacientes com RM, independentemente de TEER prévio; entretanto, essa técnica requer maior validação (74). As opções de tratamento da válvula mitral percutânea estão aumentando rapidamente, e, conseqüentemente, cardiologistas, cirurgiões cardíacos e médicos da doença valvular cardíaca terão de lidar com um número crescente de opções de tratamento e algoritmos. Ensaio clínico futuros trarão mais informações sobre esse tópico. Entre os

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Presente e futuro da substituição transcaterter da válvula mitral**TMVR transapical**

N = 247

**TMVR transfemoral**

N = 68

Taxa de acerto
técnico geral =
93,7%**Futuro do campo de TMVR**Ensaio clínico em
andamento e
futurosAplicabilidade
clínica em
anatomias
complexas
(ex.: CAM)**Iterações do dispositivo:**

- Sistemas TF parciais/totalmente reposicionáveis
- Mais tamanhos disponíveis
- Dispositivos de perfil inferior

Refinamento do
planejamento e
da orientação de
imagens

Alperi, A. et al. J Am Coll Cardiol. 2021;77(24):3058-78.

Principais resultados iniciais das abordagens transapicais e transfemorais da TMVR (**parte superior**) e perspectivas futuras do campo da TMVR (**parte inferior**). CAM = calcificação do anel mitral; Mod/Grav = moderada ou grave; OVSVE = obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo; RM = regurgitação mitral; TCC = tomografia computadorizada cardíaca; TF = transfemoral; TMVR = substituição transcaterter da válvula mitral; TMVr = reparo transcaterter da válvula mitral.

estudos em andamento, há o ensaio clínico randomizado SUMMIT, que compara TMVR e TEER (Figura 6) e ajudará a determinar o papel da TMVR no tratamento de pacientes com RM.

CONCLUSÕES

A TMVR surgiu como uma nova abordagem para o tratamento da doença da válvula mitral e pode ajudar a solucionar algumas das limitações associadas ao TEER e à reparação/substituição cirúrgica da válvula mitral (Ilustração Central). No entanto, a existência de vários desafios relacionados principalmente à anatomia complexa da válvula mitral impediu uma disseminação mais rápida da técnica. A seleção de pacientes com base no histórico clínico e na adequação guiada por imagem é uma etapa importante antes da realização da TMVR. A TCC é um pré-requisito para a triagem anatômica e permite o dimensionamento anular ideal, a avaliação e a quantificação de cálcio, bem como a estratificação de risco para complicações relacionadas especificamente ao procedimento. Atualmente, nove sistemas de TMVR estão sob investigação clínica, e as iterações contínuas do dispositivo levaram à possibilidade de implantes transfemorais-transeptais totalmente percutâneos com até seis sistemas de TMVR diferentes. Os procedimentos

transfemorais demonstraram desfechos promissores em sua experiência clínica inicial, gerando resultados semelhantes ou mesmo ligeiramente melhores do que os transapicais. No entanto, ainda existem várias preocupações a respeito desse tópico, como a alta taxa de eventos de sangramentos maiores, o risco de obstrução da VSVE e as taxas de mortalidade precoce relativamente altas. Ensaio clínico futuro estão sendo ansiosamente aguardados para trazer mais informações a esse campo em expansão.

APOIO FINANCEIRO E DECLARAÇÕES DOS AUTORES

O Dr. Alperi recebeu financiamento da Fundación Alfonso Martín Escudero (Madrid, Espanha). O Dr. Rodés-Cabau é o titular da Cadeira de Pesquisa da "Fondation Famille Jacques Larivière" para o desenvolvimento de intervenções estruturais em cardiopatias; ele recebeu financiamentos de pesquisa institucionais e atua como consultor da Edwards Lifesciences. O Dr. Granada é cofundador e acionista da Cephea Valve Technologies. Todos os demais autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

CORRESPONDÊNCIA: Dr. Josep Rodés-Cabau, Quebec Heart & Lung Institute, Laval University, 2725 Chemin Ste-Foy, G1V 4G5, Quebec City, Quebec, Canadá. E-mail: josep.rodés@criucpq.ulaval.ca. Twitter: @IUCPQ.

REFERÊNCIAS

1. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006;368:1005-11.
2. Coffey S, Cairns BJ, lung B. The modern epidemiology of heart valve disease. *Heart* 2016;102(1):75-85.
3. Mirabel M, lung B, Baron G, et al. What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery? *Eur Heart J* 2007;28:1358-65.
4. Stone GW, Lindenfeld JA, Abraham WT, et al. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2018;379:2307-18.
5. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:252-89.
6. Feldman T, Foster E, Glower DD, et al. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2011;364:1395-406.
7. Nishimura RA, Vahanian A, Eleid MF, Mack MJ. Mitral valve disease - Current management and future challenges. *Lancet* 2016;387:1324-34.
8. Chiarito M, Pagnesi M, Martino EA, et al. Outcome after percutaneous edge-to-edge mitral repair for functional and degenerative mitral regurgitation: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2018;104:306-12.
9. Lee APW, Hsiung MC, Salgo IS, et al. Quantitative analysis of mitral valve morphology in mitral valve prolapse with real-time 3-dimensional echocardiography: Importance of annular saddle shape in the pathogenesis of mitral regurgitation. *Circulation* 2013;127:832-41.
10. Antoine C, Mantovani F, Benfari G, et al. Pathophysiology of degenerative mitral regurgitation: new 3-dimensional imaging insights. *Circ Cardiovasc Imaging* 2018;11:e005971.
11. Movva R, Murthy K, Romero-Corral A, Seetha Rammohan HR, Fumo P, Pressman GS. Calcification of the mitral valve and annulus: systematic evaluation of effects on valve anatomy and function. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:1135-42.
12. Del Forno B, De Bonis M, Agricola E, et al. Mitral valve regurgitation: a disease with a wide spectrum of therapeutic options. *Nat Rev Cardiol* 2020;17:807-27.
13. Rajamannan NM. Calcific aortic stenosis. Lessons learned from experimental and clinical studies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29:162-8.
14. Mackensen GB, Lee JC, Wang DD, et al. Role of echocardiography in transcatheter mitral valve replacement in native mitral valves and mitral rings. *J Am Soc Echocardiogr* 2018;31:475-90.
15. Weir-McCall JR, Blanke P, Naoum C, Delgado V, Bax JJ, Leipsic J. Mitral valve imaging with CT: Relationship with transcatheter mitral valve interventions. *Radiology* 2018;288:638-55.
16. Thériault-lauzier P, Dorfmeister M, Mylotte D, et al. Quantitative multi-slice computed tomography assessment of the mitral valvular complex for transcatheter mitral valve interventions part 2: geometrical measurements in patients with functional mitral regurgitation. *EuroIntervention* 2016;12:1021-30.
17. Blanke P, Dvir D, Cheung A, et al. Mitral annular evaluation with CT in the context of transcatheter mitral valve replacement. *J Am Coll Cardiol Img* 2015;8:612-5.
18. Natarajan N, Patel P, Bartel T, et al. Periprocedural imaging for transcatheter mitral valve replacement. *Cardiovasc Diagn Ther* 2016;6:144-59.
19. Guerrero M, Wang DD, Pursnani A, et al. A cardiac computed tomography-based score to categorize mitral annular calcification severity and predict valve embolization. *J Am Coll Cardiol Img* 2020;13:1945-57.
20. Brodov Y, Konen E, Di Segni M, et al. Mitral annulus calcium score. *Circ Cardiovasc Imaging* 2019;12:e007508.
21. Blanke P, Weir-McCall JR, Achenbach S, et al. Computed tomography imaging in the context of Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI)/ Transcatheter Aortic Valve Replacement (TAVR): an expert consensus document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Coll*

- Cardiol *Imag* 2019;12:1-24.
22. Yoon SH, Bleiziffer S, Latib A, et al. Predictors of left ventricular outflow tract obstruction after transcatheter mitral valve replacement. *J Am Coll Cardiol Intv* 2019;12:182-93.
 23. Blanke P, Naoum C, Dvir D, et al. Predicting LVOT obstruction in transcatheter mitral valve implantation: concept of the neo-LVOT. *J Am Coll Cardiol Imag* 2017;10:482-5.
 24. Wang DD, Eng MH, Greenbaum AB, et al. Validating a prediction modeling tool for left ventricular outflow tract (LVOT) obstruction after transcatheter mitral valve replacement (TMVR). *Catheter Cardiovasc Interv* 2018;92:379-87.
 25. Kohli K, Wei ZA, Yoganathan AP, Oshinski JN, Leipsic J, Blanke P. Transcatheter mitral valve planning and the neo-LVOT: utilization of virtual simulation models and 3D Printing. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2018;20:99.
 26. Silbiger JJ, Lee S, Christia P, Perk G. Mechanisms, pathophysiology, and diagnostic imaging of left ventricular outflow tract obstruction following mitral valve surgery and transcatheter mitral valve replacement. *Echocardiography* 2019;36:1165-72.
 27. Murphy DJ, Ge Y, Don CW, et al. Use of cardiac computerized tomography to predict neo-left ventricular outflow tract obstruction before transcatheter mitral valve replacement. *J Am Heart Assoc* 2017;6:1-13.
 28. Reid A, Ben Zekry S, Turaga M, et al. Neo-LVOT and transcatheter mitral valve replacement: expert recommendations. *J Am Coll Cardiol Imag* 2021;14:854-66.
 29. Meduri CU, Reardon MJ, Lim DS, et al. Novel multiphase assessment for predicting left ventricular outflow tract obstruction before transcatheter mitral valve replacement. *J Am Coll Cardiol Intv* 2019;12:2402-12.
 30. Blanke P, Park JK, Grayburn P, et al. Left ventricular access point determination for a coaxial approach to the mitral annular landing zone in transcatheter mitral valve replacement. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2017;11:281-7.
 31. Muller DWM, Farivar RS, Jansz P, et al. Transcatheter mitral valve replacement for patients with symptomatic mitral regurgitation: a global feasibility trial. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:381-91.
 32. Sorajja P, Gössl M, Babaliaros V, et al. Novel transcatheter mitral valve prosthesis for patients with severe mitral annular calcification. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:1431-40.
 33. Sorajja P, Moat N, Badhwar V, et al. Initial feasibility study of a new transcatheter mitral prosthesis: the first 100 patients. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1250-60.
 34. Muller D. Two-year outcomes of Tendyne Transcatheter Mitral Valve Implantation (TMVI) to treat symptomatic severe mitral regurgitation. Presented at: PCR e-course 2020. June 25-27, 2020. Online. Available at: <https://www.tctmd.com/slide/transapical-ii-tendyne-device-description-results-and-ongoing-studies>. Accessed October 20, 2020.
 35. Fukui M, Sorajja P, Gössl M, et al. Left ventricular remodeling after transcatheter mitral valve replacement with tendyne: new insights from computed tomography. *J Am Coll Cardiol Intv* 2020;13:2038-48.
 36. Sorajja P. Transcatheter mitral valve implantation (TMVI) in patients with severe mitral annular calcification: early results from the Tendyne MAC Study. Presented at: PCR e-course 2020. 25th-27th June 2020. Online. Available at: <https://www.pconline.com/Cases-resources-images/Resources/Educational-interviews/2020/PCR-e-Course/TMVI-in-patients-with-severe-mitra>. Accessed October 20, 2020.
 37. Cheung A, Webb J, Verheye S, et al. Short-term results of transapical transcatheter mitral valve implantation for mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1814-9.
 38. Conradi L. Transcatheter mitral valve implantation with tiara: transapical results and transseptal design. Presented at: PCR e-course 2020. June 25-27, 2020. Online. Available at: <https://www.pconline.com/Cases-resources-images/Resources/Course-videos-slides/2020/Abstracts-on-Mitral-interventions-PCR-e-Course-2020>. Accessed October 20, 2020.
 39. Cheung A. Tiara: device description, results, and ongoing studies. Presented at: Transcatheter Cardiovascular Therapeutics 2019; September 25-29, 2019; San Francisco, CA. Available at: <https://www.tctmd.com/slide/transapical-iii-tiara-device-description-results-and-ongoing-studies>. Accessed October 20, 2020.
 40. Meredith I, Bapat V, Morriss J, McLean M, Prendergast B. Intrepid transcatheter mitral valve replacement system: technical and product description. *EuroIntervention* 2016;12:Y78-80.
 41. Bapat V, Rajagopal V, Meduri C, et al. Early experience with new transcatheter mitral valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:12-21.
 42. Del Val D, Ferreira-Neto AN, Wintzer-Wehekind J, et al. Early experience with transcatheter mitral valve replacement: a systematic review. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e013332.
 43. Leon MB. The Intrepid TMVR program. Apollo trial expansion, device updates and transfemoral EFS. Presented at: Transcatheter Cardiovascular Therapeutics 2019, September 25-29, 2019; San Francisco, CA.
 44. Barbanti M, Piazza N, Mangiafico S, et al. Transcatheter mitral valve implantation using the HighLife System. *J Am Coll Cardiol Intv* 2017;10:1662-70.
 45. Piazza N. The HIGHLIFE program: attributes, challenges, and clinical data. Presented at: The Structural Heart Disease Summit 2018; June 19-23, 2018; Chicago, IL.
 46. Maisano F. Cardiovalve: device attributes, implant, procedure and early results. Presented at: Transcatheter Cardiovascular Therapeutics 2019; September 21-25, 2018; San Diego, CA.
 47. Maisano F, Benetis R, Rumbinaite E, et al. 2-year follow-up after transseptal transcatheter mitral valve replacement with the Cardiovalve. *J Am Coll Cardiol Intv* 2020;13:e163-4.
 48. Alperi A, del Val D, Ferreira-Neto AN, et al. Device profile of the AltaValve system for transcatheter mitral valve replacement: overview of its safety and efficacy. *Expert Rev Med Devices* 2020;17:627-36.
 49. Nunes Ferreira-Neto A, Dagenais F, Bernier M, Dumont E, Freitas-Ferraz AB, Rodés-Cabau J. Transcatheter mitral valve replacement with a new supra-annular valve: first-in-human experience with the AltaValve System. *J Am Coll Cardiol Intv* 2019;12:208-9.
 50. Goel SS, Zuck V, Christy J, et al. Transcatheter mitral valve therapy with novel supra-annular AltaValve. *J Am Coll Cardiol Case Rep* 2019;1:761-4.
 51. Génèreux P. AltaValve 4C medical first-in-human transseptal experience. Presented at: Transcatheter Cardiovascular Therapeutics 2019; September 25-29, 2019; San Francisco, CA.
 52. Webb J, Gerosa G, Lefèvre T, et al. Multicenter evaluation of a next-generation balloon-expandable transcatheter aortic valve. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2235-43.
 53. Webb JG, Murdoch DJ, Boone, et al. Percutaneous transcatheter mitral valve replacement: first-in-human experience with a new transseptal system. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1239-46.
 54. Webb J. Transseptal SAPIEN M3: device, results, and ongoing studies. Presented at: TVT 2019: Structural Heart Summit; June 12-15, 2019; Chicago, IL.
 55. Webb J, Hensey M, Fam N, et al. Transcatheter mitral valve replacement with the transseptal EVOQUE System. *J Am Coll Cardiol Intv* 2020;13:2418-26.
 56. Alperi A, Dagenais F, del Val D, et al. Early experience with a novel transfemoral mitral valve implantation system in complex degenerative mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol Intv* 2020;13:2427-37.
 57. Modine T, Vahl TP, Khalique OK, et al. First-in-human implant of the Cephea transseptal mitral valve replacement system. *Circ Cardiovasc Interv* 2019;12:1-5.
 58. Niikura H, Gössl M, Kshetry V, et al. Causes and clinical outcomes of patients who are ineligible for transcatheter mitral valve replacement. *J Am Coll Cardiol Intv* 2019;12:196-204.
 59. Ribeiro HB, Nombela-Franco L, Muñoz-García AJ, et al. Predictors and impact of myocardial injury after transcatheter aortic valve replacement: a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2075-88.
 60. Urena M, Webb JG, Eltchaninoff H, et al. Late cardiac death in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: incidence and predictors of advanced heart failure and sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:437-48.
 61. Lurz P, Unterhuber M, Rommel KP, et al. Closure of iatrogenic atrial septal defect after transcatheter mitral valve repair: the randomized MITHRAS trial. *Circulation* 2021;143:292-4.
 62. Huded CP, Tuzcu EM, Krishnaswamy A, et al. Association between transcatheter aortic valve replacement and early postprocedural stroke. *JAMA* 2019;321:2306-15.
 63. von Bardeleben RS, Hobohm L, Kreidolf F, et al. Incidence and in-hospital safety outcomes of patients undergoing percutaneous mitral valve edge-to-edge repair using MitraClip: five-year German national patient sample including 13,575 implants. *EuroIntervention* 2019;14:1725-32.
 64. Puls M, Lubos E, Boekstegers P, et al. One-year outcomes and predictors of mortality after MitraClip therapy in contemporary clinical practice: results from the German transcatheter mitral valve interventions registry. *Eur Heart J* 2016;37:703-12.
 65. Châteaufort G, Nazif TM, Beaupré F, Kodali S, Rodés-Cabau J, Paradis JM. Cerebrovascular events after transcatheter mitral valve

interventions: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2020;106:1759-68.

66. Auffret V, Regueiro A, Del Trigo M, et al. Predictors of early cerebrovascular events in patients with aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:673-84.

67. Frerker C, Schlüter M, Sanchez OD, et al. Cerebral protection during MitraClip implantation: initial experience at 2 centers. *J Am Coll Cardiol Intv* 2016;9:171-9.

68. Lisko J, Kamioka N, Gleason P, et al. Prevention and treatment of left ventricular outflow tract obstruction after transcatheter mitral valve replacement. *Interv Cardiol Clin* 2019;8:279-85.

69. Duncan A, Quarto C, Ernst S, Rigby M, Yadav R, Davies S. Transcatheter aortic valve replacement

to treat left ventricular outflow tract obstruction and significant paravalvular leak following transcatheter mitral valve replacement. *CASE (Phila)* 2019;3:90-9.

70. Deharo P, Urena M, Himbert D, et al. Bail-out alcohol septal ablation for left ventricular outflow tract obstruction after transcatheter mitral valve replacement. *J Am Coll Cardiol Intv* 2016;9:e73-6.

71. Khan JM, Babaliaros VC, Greenbaum AB, et al. Anterior leaflet laceration to prevent ventricular outflow tract obstruction during transcatheter mitral valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2521-34.

72. Babaliaros VC, Greenbaum AB, Khan JM, et al. Intentional percutaneous laceration of the anterior mitral leaflet to prevent outflow obstruction during transcatheter mitral valve

replacement: first-in-human experience. *J Am Coll Cardiol Intv* 2017;10:798-809.

73. Nickenig G, Estevez-Loureiro R, Franzen O, et al. Percutaneous mitral valve edge-to-edge repair: in-hospital results and 1-year follow-up of 628 patients of the 2011-2012 pilot European Sentinel Registry. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:875-84.

74. Lisko JC, Greenbaum AB, Guyton RA, et al. Electrosurgical detachment of MitraClips from the anterior mitral leaflet prior to transcatheter mitral valve implantation. *J Am Coll Cardiol Intv* 2020;13:2361-70.

PALAVRAS-CHAVE cardiopatia valvar, regurgitação mitral, substituição transcatheter da válvula mitral

COMENTÁRIO EDITORIAL

Implante transcater de valva mitral: parece impossível – até que seja feito

Pedro Felipe Gomes Nicz¹, Jan-Malte Sinning^{2,3}, Eberhard Grube^{1,4}, Fábio Sândoli de Brito Jr.^{1,5}

INTRODUÇÃO

A regurgitação mitral é a valvopatia mais comum em países desenvolvidos e a segunda etiologia mais comum de intervenção valvar. No Brasil, a doença reumática persiste como a principal causa de acometimento valvar, responsável por mais de 90% das estenoses e por aproximadamente 55-60% das insuficiências mitrais (IM).¹

O desenvolvimento da intervenção transcater revolucionou o tratamento das valvopatias. Estudos demonstraram a segurança e eficácia do reparo mitral borda-a-borda (RMBB), também conhecido como clipe mitral, tanto para o tratamento tanto da IM primária quanto da IM secundária.² O implante de prótese aórtica transcater balão-expansível adaptada para a posição mitral em situações com prótese mitral cirúrgica degenerada (*valve-in-valve* – VIV), anéis de valvoplastia (*valve-in-ring* – VIRing) e ânulo mitral calcificado (*valve-in-mitral annular calcification* – VIMAC) surgiu como opção terapêutica nesse grupo de pacientes com alta prevalência de comorbidades e, muitas vezes, antecedente de múltiplas esternotomias.³ A experiência inicial brasileira com o implante VIV em posição mitral por via transeptal foi publicada recentemente.⁴ Já o implante de biopróteses dedicadas para o tratamento da doença mitral nativa encontra-se menos desenvolvido quando comparado às demais intervenções citadas acima.

RESUMO DO ARTIGO

Nesse artigo, Alperi e colaboradores realizam uma ampla revisão sobre o implante transcater de valva

mitral (TMVR, do inglês *Transcatheter Mitral Valve Replacement*) abordando os desafios atuais desse tipo de intervenção, como: planejamento do procedimento, atualização sobre o estado atual de cada um dos dispositivos dedicados disponíveis, assim como suas características técnicas e resultados clínicos.

Inicialmente, os autores descrevem os desafios relacionados à anatomia da valva mitral com um anel não circular (formato em “D”) em sela, de dimensões variáveis conforme as condições hemodinâmicas e associado a um complexo aparato subvalvar. Soluções para a fixação da prótese são necessárias já que o anel valvar mitral nativo não é suficientemente rígido para ancorar uma bioprótese transcater. Como desafio adicional, a via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE) apresenta íntima relação com o folheto anterior da valva mitral, podendo ocasionar obstrução ao fluxo e comprometimento hemodinâmico.

A tomografia computadorizada cardíaca (TCC) faz parte do planejamento de todo candidato ao TMVR para a obtenção das medidas do anel valvar mitral, escolha do tamanho da prótese e avaliação do risco de complicações. O risco de obstrução de VSVE pode ser estimado pela TCC com o implante de uma prótese virtual, sendo que uma área < 170 mm² é um importante preditor de obstrução da VSVE, com base em dados extrapolados da experiência com o VIV, VIRing e VIMAC.⁵ O ecocardiograma transesofágico (ECOTE) é ferramenta essencial para guiar e controlar os resultados obtidos no procedimento.

Os autores citam características específicas e resultados da utilização de 9 dispositivos para TMVR que se encontram atualmente em avaliação clínica. No total são 315 implantes relatados, 68 por via transfemoral

¹ Instituto do Coração – InCor/HCFMUSP.

² St. Vincent Hospital Cologne.

³ University Heart Center Cologne.

⁴ University Heart Center Bonn.

⁵ Hospital Sírio-Libanês.

e 247 por via transapical, com taxa de sucesso técnico de 93,7%. Eventos adversos graves como acidente vascular cerebral, em 4% dos casos, e complicações hemorrágicas em decorrência do uso mandatório de anticoagulantes orais, merecem atenção especial. Vale ressaltar que se trata de uma população altamente selecionada, uma vez que a maioria dos pacientes encaminhados para TMVR são rejeitados por questões anatômicas, indisponibilidade do tamanho adequado e risco de obstrução-VSVE.

O dispositivo que se encontra mais avançado nos estudos clínicos é a prótese Tendyne (Abbott, Menlo Park, Califórnia, EUA), com 109 procedimentos, sendo o primeiro aprovado para uso clínico na Europa. O segundo sistema com maior número de implantes é o Tiara (NeoVasc Inc., Richmond, Canadá) com 79 intervenções transapicais. Intrepid (Medtronic, Minneapolis, Minnesota, EUA) encontra-se com 50 pacientes tratados por acesso transapical e Sapien M3 (Edwards Lifesciences, Irvine, Califórnia, EUA), com 45 implantes, sistema composto por uma estrutura de suporte subvalvar utilizada para ancorar uma prótese semelhante à Sapien 3.

IMPLICAÇÕES

Em 2022, o implante transcater de bioprótese valvar aórtica (TAVI, do inglês *Transcatheter Mitral Valve Implantation*) completará 20 anos do primeiro procedimento. Até o momento, mais de 300.000 TAVIs foram realizadas no mundo e seu uso segue em expansão com as recentes atualizações das diretrizes americana, europeia e brasileira. Enquanto o TAVI cresceu e tornou-se um procedimento maduro, reduzindo a necessidade de troca valvar cirúrgica, o TMVR encontra-se ainda em sua infância. Antes que o TMVR esteja pronto para crescer, alguns desafios precisam ser ultrapassados. A troca da via de acesso preferencial de transapical para transfemoral–transeptal é um passo urgente, necessário para repetir, na valva mitral, a história de sucesso do TAVI. O planejamento cuidadoso do procedimento, utilizando informações derivadas TCC e ecocardiograma, novos métodos de fusão de imagens e o seguimento pós-procedimento padronizado construirão a base para mais inovações. Parece impossível, até que seja feito.

REFERÊNCIAS

1. Oliveira GMM, Brant LCC, Polanczyk CA, et al. Cardiovascular Statistics - Brazil 2020. *Arq Bras Cardiol* 2020;115(3):308-439. (In eng por). DOI: 10.36660/abc.20200812.
2. Ribeiro HB, Júnior FSdB, Abizaid A. Reparo transcater valvar mitral com clipe para o tratamento da insuficiência mitral secundária ou funcional. Revisão da literatura. *J Transcat Intervent* 2020;28:-.
3. Yoon SH, Whisenant BK, Bleiziffer S, et al. Outcomes of transcatheter mitral valve replacement for degenerated bioprostheses, failed annuloplasty rings, and mitral annular calcification. *Eur Heart J* 2019;40(5):441-451. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy590.
4. Nicz PFG, Melo P, Brito PHF, et al. Percutaneous Transseptal Bioprosthetic Implantation in Failed Prosthetic Surgical Mitral Valve - Brazilian Multicenter Experience. *Arq Bras Cardiol* 2020. DOI: 10.36660/abc.20190252.
5. Yoon SH, Bleiziffer S, Latib A, et al. Predictors of Left Ventricular Outflow Tract Obstruction After Transcatheter Mitral Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv* 2019;12(2):182-193. DOI: 10.1016/j.jcin.2018.12.001.

O PRESENTE E O FUTURO

REVISÃO DO ESTADO DA ARTE DO JACC

Fisiopatologia do sistema linfático em pacientes com insuficiência cardíaca



Revisão do Estado da Arte do JACC

Maxim Itkin, MD,^a Stanley G. Rockson, MD,^b Daniel Burkhoff, MD, PHD^c

RESUMO

A remoção de líquido intersticial dos tecidos é realizada exclusivamente pelo sistema linfático. No contexto da insuficiência cardíaca congestiva, o edema tecidual só ocorre quando o sistema linfático falha ou é inundado pelo líquido que sai do espaço vascular através da parede dos capilares para dentro do espaço intersticial. Esse processo é motivado pelas forças de Starling, determinadas por pressões hidrostáticas e osmóticas e pelas permeabilidades capilares específicas de órgãos a proteínas de diferentes tamanhos. Nesta revisão, resumimos o conhecimento atual sobre a geração de linfa em diferentes órgãos, a mecânica pela qual a linfa é restituída à circulação e as consequências de um fluxo linfático inadequado. Revisamos os avanços recentes nas técnicas de imagem que permitiram novas abordagens diagnósticas, terapêuticas e de pesquisa para o sistema linfático. Por fim, revisamos como os esforços para aumentar o fluxo linfático demonstraram potencial como uma abordagem terapêutica viável para a insuficiência cardíaca refratária. (J Am Coll Cardiol 2021;78:278-90) © 2021 pela American College of Cardiology Foundation.

A acumulação anormal de líquido intersticial (edema) na periferia, nas vísceras abdominais e nos pulmões é uma característica de pacientes com insuficiência cardíaca crônica (ICC) avançada. Sabe-se que a ativação neuro-hormonal causa retenção de sal e água nos rins (aspectos importantes da síndrome cardiorenal [1]), resultando no aumento das pressões venosas ao longo do sistema circulatório, que, por sua vez, conduz o efluxo de líquido da vasculatura para dentro do interstício. Para combater o efluxo de líquido, o sistema linfático é responsável por limpar e restituir o líquido intersticial à vasculatura e, sob condições normais, manter a homeostase. No entanto,

estados de edema, incluindo a ICC, refletem a incapacidade do sistema linfático de remover o líquido intersticial a uma taxa compatível com a taxa de efluxo de água da vasculatura. Em estados avançados, vários fatores contribuem para a ocorrência de edema, que se torna uma condição autopropagável: 1) pressões venosas elevadas prejudicam a capacidade dos linfáticos de remover líquido do interstício; 2) o edema tecidual contribui para a disfunção dos órgãos-alvo, especialmente os rins; e 3) o edema renal contribui para a disfunção renal, resistência diurética e retenção de líquido (2). Embora a compreensão acerca da retenção de sal e água e suas consequências hemodinâmicas tenha sido foco



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

^aCentro de Distúrbios Linfáticos, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Filadélfia, Pensilvânia, EUA; ^bDivisão de Medicina Cardiovascular, Stanford University School of Medicine, Stanford, Califórnia, EUA; e ^cFundação de Pesquisa Cardiovascular, 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 13 de junho de 2019; manuscrito revisado em 4 de maio de 2021 e aceito em 10 de maio de 2021.

DESTAQUES

- A ocorrência de edema em pacientes com insuficiência cardíaca reflete a falha do sistema linfático em remover o excesso de líquido dos tecidos.
- A contratilidade linfática e/ou as variações da anatomia linfática podem influenciar a apresentação clínica da insuficiência cardíaca.
- As novas modalidades de imagens podem facilitar as avaliações anatômica e fisiológica do sistema linfático.
- A modificação do fluxo linfático apresenta potencial como uma abordagem terapêutica para o tratamento da insuficiência cardíaca.

de pesquisas por várias décadas, o papel do sistema linfático na patogênese e na propagação da ICC não é bem compreendido nem avaliado.

O objetivo desta revisão é resumir o conhecimento atual sobre os fatores que conduzem o efluxo de água para dentro do interstício em diferentes órgãos, os fatores que determinam a capacidade para efluxo linfático que remove o líquido do interstício, a organização do sistema linfático e as alterações na pós-carga hidráulica e na capacidade de transporte do sistema linfático durante o desenvolvimento de edema. Por fim, apresentamos evidências de que o sistema linfático é um alvo terapêutico potencial para a ICC.

ANATOMIA BÁSICA E FISIOLOGIA DO SISTEMA LINFÁTICO

A caracterização dos atributos e do papel do sistema linfático na ICC tem sido dificultada principalmente pela variabilidade da anatomia linfática e, até recentemente, pela incapacidade de se obter imagens e quantificar sua função no ambiente clínico. Os capilares linfáticos iniciais se aglutinam em coletores linfáticos revestidos de células musculares lisas, que se conectam aos linfonodos regionais. Os vasos linfáticos da parte inferior do corpo e dos órgãos abdominais fluem para dentro da cisterna do quilo, que, por sua vez, conecta-se ao ducto torácico (DT) que atravessa o mediastino (*Ilustração Central A*). O DT se conecta ao sistema venoso perto da junção da veia subclávia esquerda com a veia jugular interna, embora haja variabilidade significativa na anatomia. O ducto linfático direito recebe linfa de uma região anatômica menor: o braço direito, o lado direito da cabeça e o pulmão direito. Em condições normais, há ~8 L de transudato tecidual gerados por dia que compõem o fluxo linfático total do corpo, enquanto o fluxo do DT é estimado em ~1,5 L (~15%-20%) (*Ilustração*

Central B, Figura 1) (3). Assim, uma quantidade substancial de linfa é restituída ao sistema venoso através de comunicações linfovénosas proximais (4).

MECÂNICA DO FLUXO LINFÁTICO

Na maioria dos tecidos normais, a pressão hidrostática intersticial está abaixo da pressão atmosférica. Assim, necessita-se de energia para restituir a linfa ao sistema venoso de maior pressão (5). Estima-se que cerca de 90 mmHg de pressão motriz sejam necessárias para mover a linfa do pé de volta para as veias centrais (6). As forças que impulsionam a linfa nos vasos são geradas por: 1) fatores intrínsecos; e 2) fatores extrínsecos.

FATORES INTRÍNSECOS. A camada muscular dos vasos linfáticos contém um músculo liso não estriado que compartilha características bioquímicas e funcionais dos músculos lisos vasculares e dos miócitos cardíacos (7,8). A unidade funcional do vaso linfático é chamada linfangion, que representa o comprimento de um vaso subtendido por duas válvulas linfáticas adjacentes. De forma semelhante aos músculos cardíacos, a função de bombeamento de um linfangion é caracterizada pelas fases contráteis diastólica e sistólica; é regulada por pré-carga, pós-carga, frequência de contração e contratilidade, podendo ser caracterizada pelas curvas de pressão-volume do linfangion (*Ilustração Central C*). Dependendo das condições de carga, uma contração linfática pode gerar pressões que variam de 20 mmHg em posição reclinada a 120 mmHg em posição vertical (9). A fração de ejeção estimada de um linfangion normal varia de 67% a 80% (7,10).

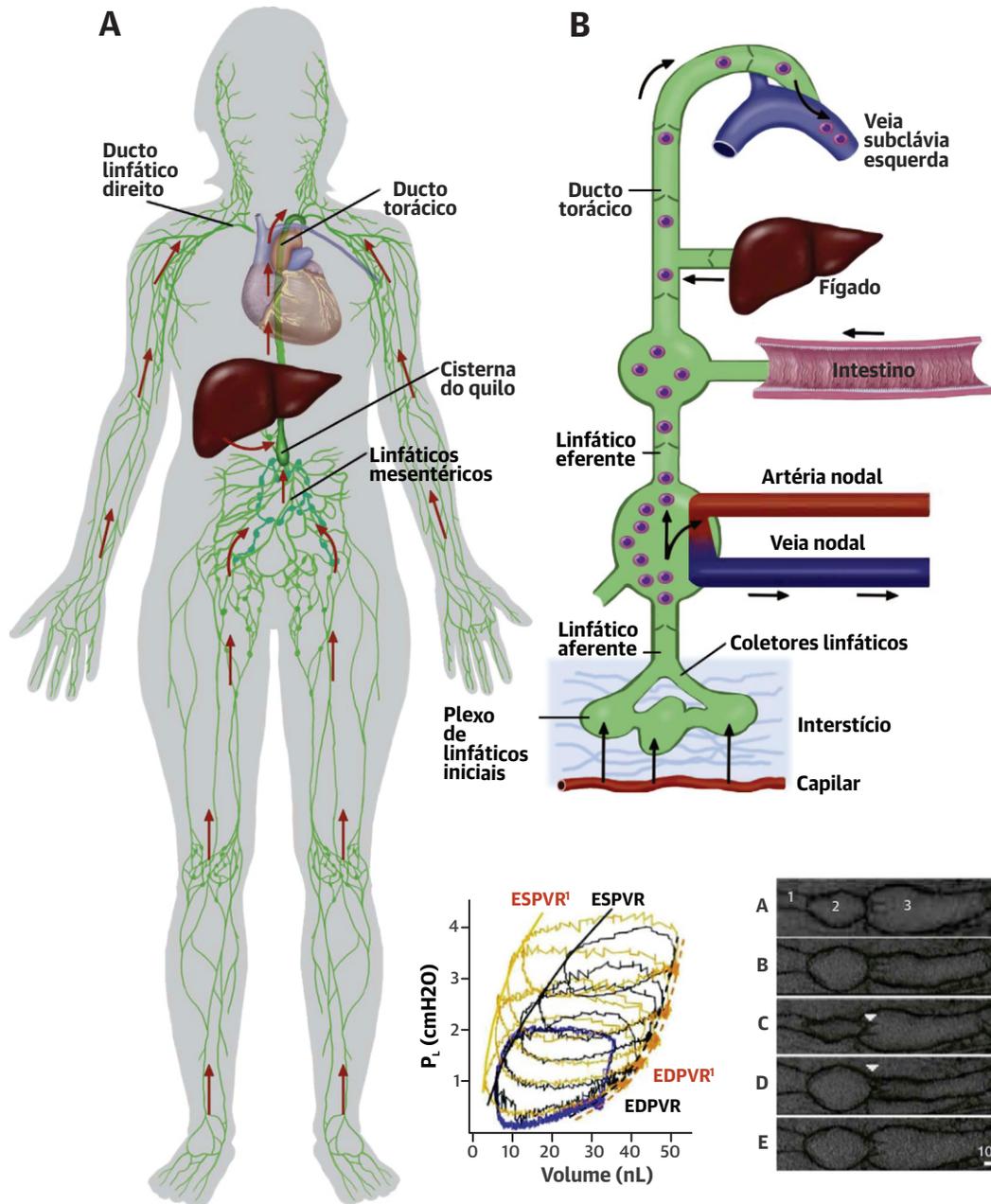
As válvulas linfáticas garantem que o fluxo linfático seja unidirecional. No entanto, a diferença de pressão necessária para fechar uma válvula linfática depende significativamente do diâmetro do vaso, variando de <1 cm de H₂O para diâmetros menores a vários cm de H₂O para diâmetros próximos do tamanho máximo (11). Isso é importante clinicamente, visto que os vasos linfáticos se dilatam na presença de ICC, com diâmetros mais de duas vezes maiores do que a média de 2,5 mm a 6,3 mm (12). Quando isso acontece, as válvulas se tornam menos competentes, potencialmente permitindo maior contrafluxo e reduzindo ainda mais a capacidade de remover o líquido intersticial (9).

FATORES EXTRÍNSECOS. O fluxo linfático é influenciado por peristaltismo intestinal, variações da pressão respiratória, massagem pelos músculos esqueléticos circundantes e pulsação dos vasos sanguíneos adjacentes. Schad et al. (13) descobriram que aumentos da pressão

ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

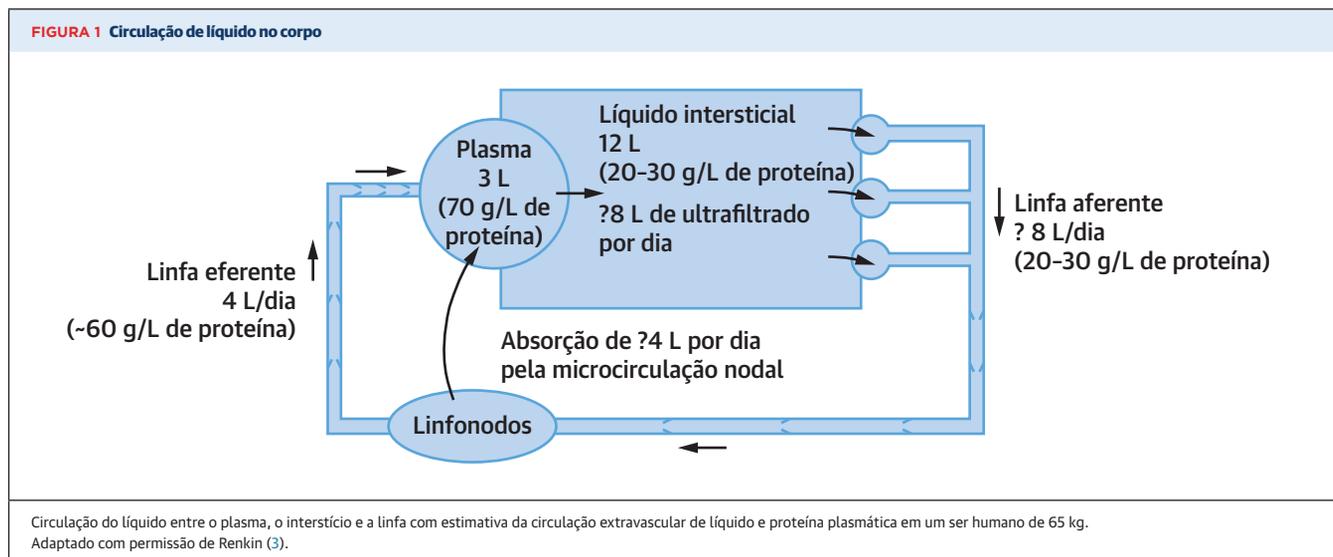
- BP** = bronquite plástica
- DCMRL** = *dynamic contrast-enhanced magnetic resonance lymphangiography*/linfangiografia por ressonância magnética com contraste dinâmico
- DT** = ducto torácico
- EPP** = enteropatia perdedora de proteínas
- ICC** = insuficiência cardíaca crônica
- PVC** = pressão venosa central

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Organizações macroscópica e microscópica do sistema linfático



Itkin, M. et al. J Am Coll Cardiol. 2021;78(3):278-90.

(A) Representação esquemática do sistema linfático. A maior parte da linfa é produzida abaixo do diafragma e posteriormente carregada através do ducto torácico para dentro da circulação venosa. **(B)** Representação esquemática da circulação de líquido entre o plasma, o interstício e a linfa. A maior parte da linfa é reabsorvida pelos linfonodos. O fígado e o intestino são os principais contribuidores para o fluxo no ducto torácico. Reproduzido com a permissão de Herring and Paterson (62). **(C)** Imagens microscópicas sucessivas mostrando a contração do linfangion. A válvula linfática (**setas**) resulta em fluxo unidirecional. Reproduzido com a permissão de von der Weid et al. (8). As curvas de pressão-volume do linfangion de diferentes pressões pré-carga demonstram uma relação pressão-volume diastólica final (*end-diastolic pressure-volume relationship*, EDPVR) constante, enquanto a relação pressão-volume sistólica final (*end-systolic pressure-volume relationship*, ESPVR) aférida imediatamente após o aumento da pré-carga (**linha preta**) se converte ao longo do tempo em um estado de maior contratilidade em condições estáveis (**linha dourada**). Reproduzido com a permissão de Scallan et al. (7).



intratorácica durante a respiração podem reduzir o fluxo no DT em 37%. Nas extremidades, a contração dos músculos esqueléticos comprime os vasos linfáticos, impulsionando a linfa através deles. Estima-se que, em repouso, 2/3 do transporte linfático dos membros inferiores resultem do bombeamento ativo da rede de vasos coletores (a bomba intrínseca) e 1/3 seja causado pela compressão das contrações do músculo esquelético (14).

LINFÁTICOS E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: CONSIDERAÇÕES GERAIS

Na ICC, há aumentos significativos de fluxo no DT (15), influenciados por dois fatores principais: 1) as pressões venosas elevadas promovem um fluxo excessivamente alto de água para dentro do espaço intersticial; e 2) a remoção do líquido intersticial e a sua restituição ao sistema venoso (incluindo fluxo através do DT) são impedidas pela pressão venosa central (PVC) elevada. Portanto, compreender os mecanismos que influenciam a produção e o fluxo da linfa é fundamental para entender o papel dos linfáticos na fisiopatologia geral da congestão de órgãos e tecidos específicos no contexto da insuficiência cardíaca.

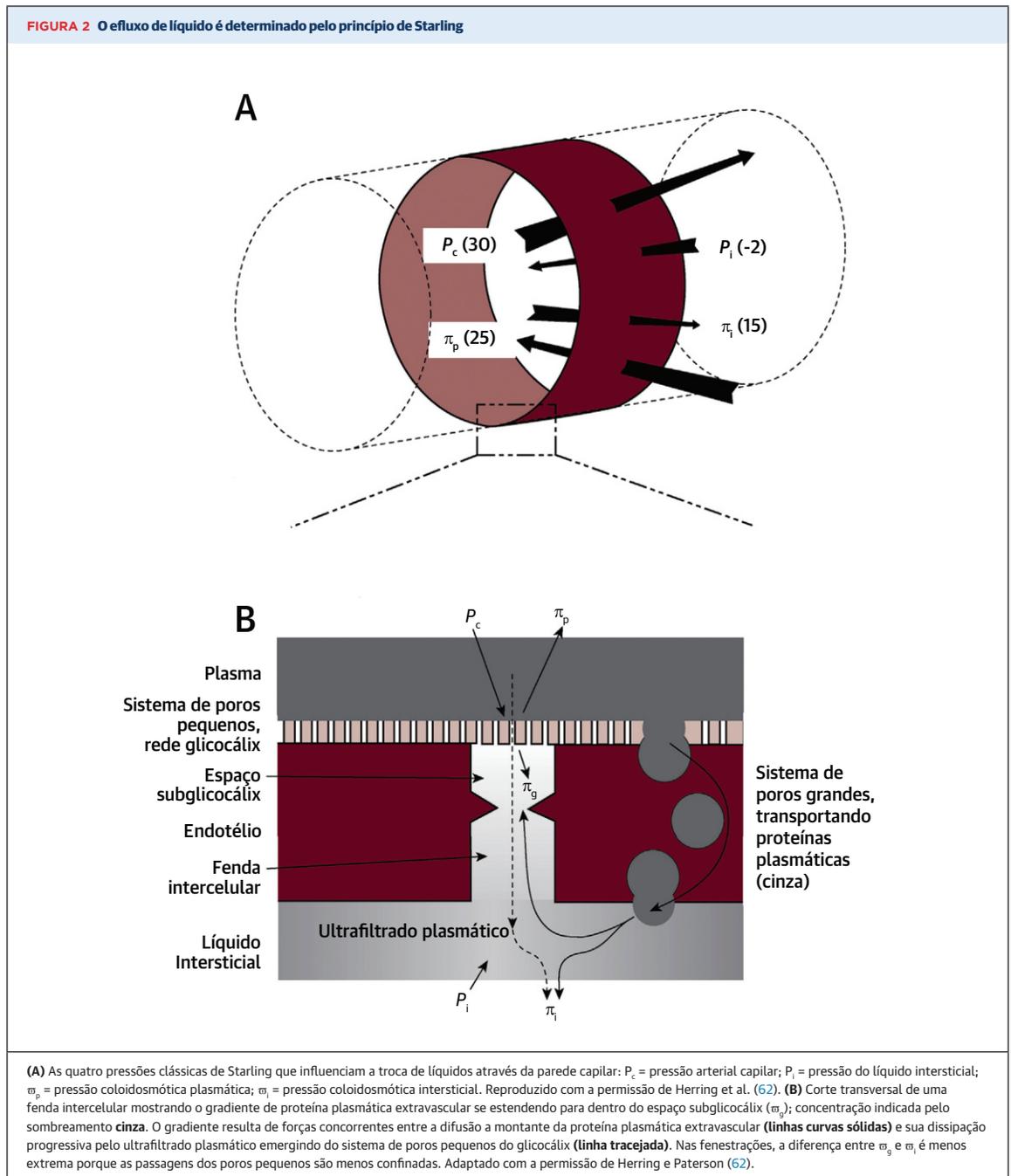
PRODUÇÃO DE LINFA: PRINCÍPIOS BÁSICOS

O mecanismo de produção da linfa envolve a transudação de líquido dos capilares para dentro do tecido e a coleta desse líquido pelos vasos linfáticos. A transudação de líquido dos capilares para dentro do tecido é determinada pelo equilíbrio entre as pressões oncótica e hidrostática entre os capilares e o espaço intersticial e pela condutividade proteica da parede capilar (de

acordo com o princípio de Starling) (16,17) (Figura 2). Esses princípios estão detalhados no [Material Suplementar](#). Em resumo, e especificamente relevante à insuficiência cardíaca, é importante reconhecer que as forças de Starling diferem de acordo com cada sistema de órgão. Em primeiro lugar, há variabilidade considerável nas pressões hidrostáticas capilares de diferentes órgãos. Por exemplo, em condições normais, a pressão hidrostática capilar no sinusóide hepático seria de ~5 mmHg, nos tecidos moles seria de ~35 mmHg e nos capilares pulmonares normais seria de ~10 mmHg. Em segundo lugar, para alcançar um equilíbrio de filtração positivo entre os capilares e o interstício, a pressão oncótica intersticial, a permeabilidade do endotélio capilar a proteínas e a concentração de proteína no interstício variam entre os diferentes órgãos (Figure 3). Como resultado, a composição e a taxa de fluxo da linfa (que espelham o ultrafiltrado intersticial) difere significativamente entre os órgãos. Portanto, a consideração de fatores específicos a órgãos que influenciam a geração da linfa é relevante para a compreensão dos sinais e sintomas relacionados à congestão tecidual em diferentes regiões do corpo que se manifestam na ICC.

CONGESTÃO TECIDUAL DE ÓRGÃOS ESPECÍFICOS E RELAÇÃO COM A INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

EDEMA DOS MEMBROS INFERIORES. Um dos primeiros sinais de congestão em pacientes com ICC é o edema dos membros inferiores. A PVC elevada causa aumento da pressão hidrostática capilar, que, por sua vez, aumenta a taxa de ultrafiltrado do tecido (a chamada “carga linfática”) (18). Com aumentos constantes



da pressão hidrostática capilar, os linfáticos acabam sobrecarregados, os vasos linfáticos se dilatam e as válvulas linfáticas se tornam cada vez mais incompetentes. Esses mecanismos resultam em edema das extremidades, o que reflete uma falha dos vasos linfáticos em corresponder adequadamente ao aumento da carga linfática (19). Esses conceitos foram corroborados pelos resultados do estudo *Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Plethysmography for Interstitial Function*

and Skin Biopsy/Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada: pletismografia da função intersticial e biópsia de pele (HAPPIFY), publicado recentemente (20). Apesar da rarefação capilar e da área de superfície reduzida para a troca de líquidos, as vasculaturas linfáticas do antebraço e da panturrilha não foram capazes de acomodar um extravasamento de líquido maior, resultando em edema intersticial que reflete uma falta de “reserva” linfática.

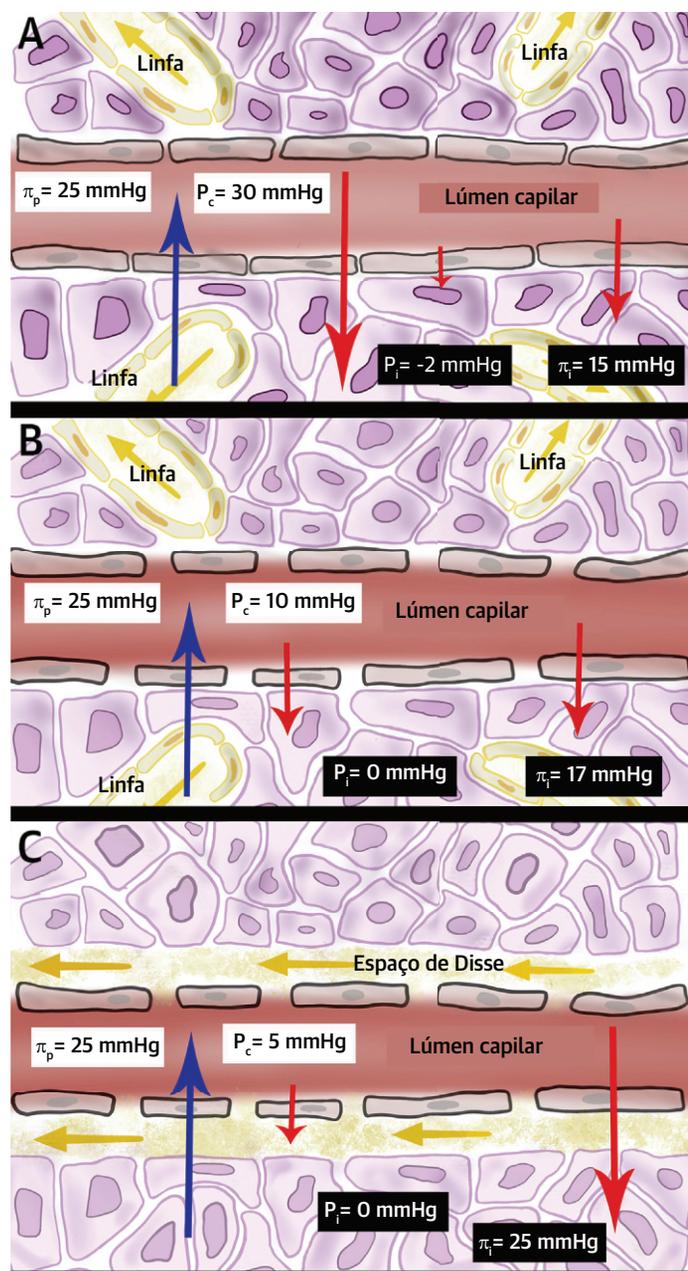
CONGESTÃO HEPÁTICA. A PVC elevada resulta no aumento da produção de linfa pelo fígado devido à forma única como o fígado gera linfa no sinusóide hepático (Figura 4). Os sangues venosos arterial e portal se misturam no sinusóide e fluem em direção à veia hepática. O plasma é filtrado através da parede sinusoidal para dentro do espaço perissinusoidal de Disse. De lá, a linfa se move para o espaço periportal de Mall (um espaço entre o estroma do trato portal e os hepatócitos mais externos), segue para o interstício do trato portal e, finalmente, para os capilares linfáticos (21).

O endotélio hepático consiste em uma única camada de células, carece de membrana basal e tem grandes fenestrações (de até 180 nm, em comparação a 6-12 nm em capilares não sinusoidais), o que permite que a albumina atravesse livremente para o espaço de Disse (22) (Figura 3C). Por conseguinte, a linfa hepática tem o maior teor de proteína (90% do plasma) entre os órgãos (23). Para manter um gradiente de filtração positivo, as pressões hidrostáticas sinusoidais são normalmente muito baixas: ~5 mmHg. Quando a pressão da veia hepática está elevada, placas crivadas endoteliais se fundem e criam fenestrações maiores, resultando em permeabilidade ainda maior do endotélio sinusoidal (24) e aumentos consideráveis de produção linfática no fígado (25). À medida que essas anormalidades evoluem, a vasculatura linfática do fígado pode se apresentar sobrecarregada na ICC, resultando em ascite com alta concentração de proteínas (geralmente > 2,5 g/dL) (26). Assim, o desenvolvimento de ascite reflete a falha do sistema linfático em acomodar um efluxo capilar hepático maior.

CONGESTÃO PULMONAR. Anatomicamente, os vasos linfáticos pulmonares começam nos alvéolos (27). A pressão capilar pulmonar (a principal força responsável pelo efluxo de líquidos dos capilares pulmonares) (Figura 3B) apresenta um valor entre as pressões arterial pulmonar (~20 mmHg) e venosa pulmonar médias, normalmente de ~10-13 mmHg. O aumento da pressão capilar pulmonar acima de um limiar determinado pela pressão oncótica intravascular (normalmente ~25 mmHg) resulta em edema pulmonar (28).

O fluxo basal no sistema linfático pulmonar é de uma média de 130 ml/24 h (29). O aumento da pressão venosa pulmonar, como ocorre na ICC, aumenta o efluxo de líquido dos capilares (30), aumenta o fluxo linfático do pulmão e diminui a concentração de albumina intersticial, reduzindo a pressão oncótica para 25% da pressão do plasma (31,32). Esse processo age como um mecanismo de proteção (“lavagem”) para desacelerar a filtração de líquidos quando a pressão capilar pulmonar aumenta. É importante ressaltar que adaptações linfáticas pulmonares (isto é, dilatação) ocorrem na

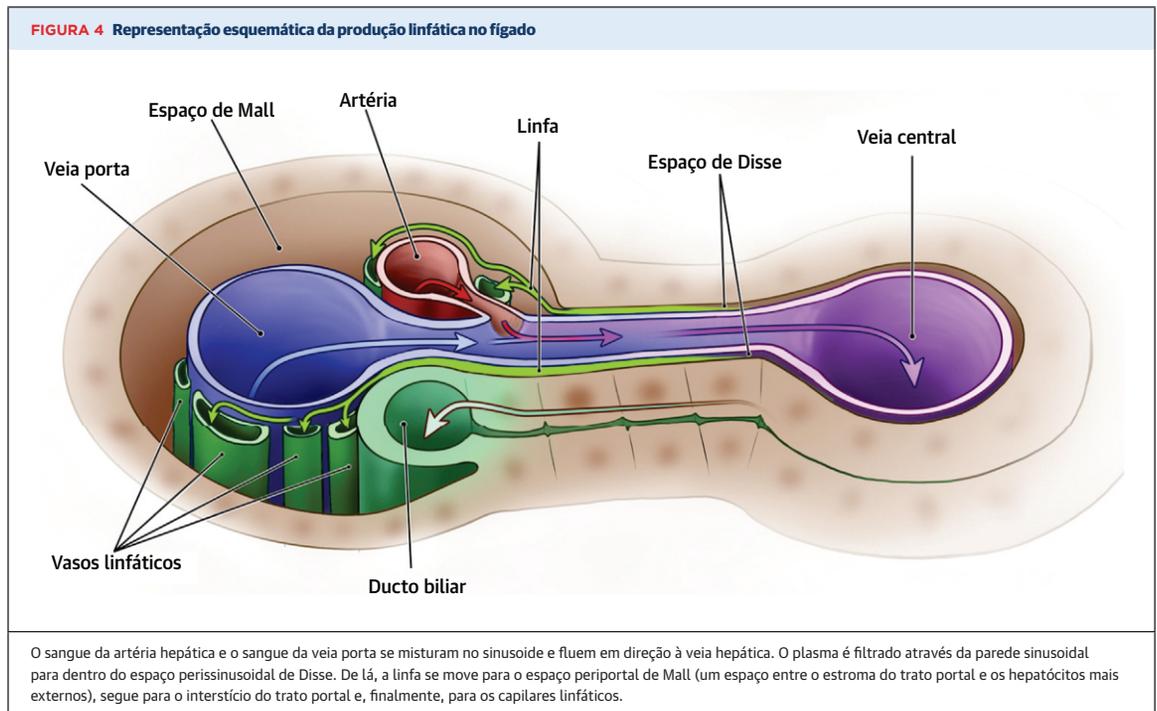
FIGURA 3 Distribuição das forças de Starling em diferentes tecidos



A π_p é igual a ~25 mmHg em todos os tecidos. A P_c difere entre os órgãos, sendo mais baixa no fígado (pressão sinusoidal) e mais alta nos tecidos moles. Para compensar, a permeabilidade de cada leito capilar difere para manter um fluxo positivo entre o capilar e o tecido. (A) As forças de Starling em tecidos moles. (B) Devido à baixa pressão intracapilar (P_c) nos pulmões, os capilares são muito mais permeáveis às proteínas, resultando em maior pressão oncótica (π_i) nos tecidos. (C) Os capilares sinusoides do fígado são mais porosos, permitindo a passagem livre da albumina. No fígado, a linfa é gerada no espaço de Disse.

ICC para aumentar a capacidade de remoção do líquido intersticial (33).

CONGESTÃO INTESTINAL. O sistema linfático intestinal é um dos principais contribuidores para o fluxo do



DT. Uma função singular do sistema linfático intestinal é a sua participação na absorção de gorduras dietéticas na forma de quilomícrons. De modo geral, a taxa e a composição do fluxo na linfa intestinal (quilo) são influenciados por quatro fatores: 1) o princípio de Starling; 2) a absorção de gordura pelo intestino; 3) a pressão intraluminal; e 4) a motilidade intestinal (34,35). O efeito da congestão venosa no sistema linfático intestinal não tem sido muito estudado. No entanto, é provável que seja semelhante aos efeitos observados nos tecidos moles, mas mediado através do fígado congestionado e da hipertensão portal.

CONGESTÃO RENAL. A linfa renal é derivada tanto da reabsorção tubular quanto do filtrado capilar (36). No entanto, diferentemente dos outros órgãos, os rins apresentam três rotas de saída de líquidos: as veias, a uretra (ou seja, a urina) e os linfáticos. A obstrução da veia renal aumenta a pressão e o fluxo da linfa renal (37). Em contrapartida, a ligadura dos linfáticos renais resulta em aumento do fluxo da urina (38). Assim, o sistema linfático fornece uma “válvula de segurança” que protege os rins contra as pressões intrarrenais elevadas que ocorrem no contexto da hipertensão venosa ou obstrução urinária. Ainda assim, o aumento da pressão de saída do sistema linfático resulta em dilatação linfática e incompetência das válvulas, possivelmente contribuindo para um maior comprometimento da drenagem linfática (39). Corroborando esse conceito, Witte et al. (40) relataram aumento do débito urinário

em pacientes com insuficiência cardíaca após drenagem externa do DT, o que sugere que a redução da congestão linfática renal melhora a função renal.

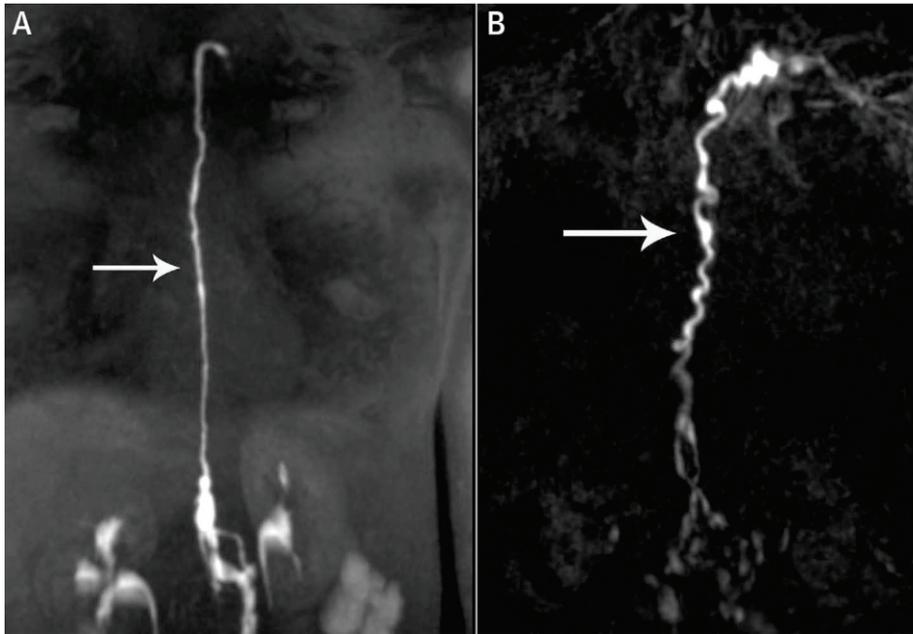
CONGESTÃO MIOCÁRDICA. Em condições normais, o fluxo linfático cardíaco varia bastante em função de alterações na frequência e na contratilidade cardíacas. De fato, a contração ventricular promove o fluxo linfático do subendocárdico em direção aos vasos linfáticos epicárdicos e adiante para os ductos coletores maiores (41).

O aumento do líquido intersticial (edema miocárdico) interfere nas funções miocárdicas diastólica e sistólica, podendo, assim, contribuir para a piora da insuficiência cardíaca à medida que a PVC aumenta (42). Embora estudos experimentais tenham demonstrado claramente o papel potencial da saída anormal de linfa do miocárdio e seu efeito prejudicial na função do VE, suas contribuições para a deterioração da função ventricular em pacientes com insuficiência cardíaca aguda ou ICC permanecem inexploradas.

NOVAS TÉCNICAS DE IMAGEM DO SISTEMA LINFÁTICO

Apesar de grandes avanços na compreensão da fisiologia linfática na ICC e em outras condições patológicas, a tradução para a prática clínica tem sido dificultada pela incapacidade relativa de se obter imagens do sistema linfático em ambientes clínicos, causada

FIGURA 5 Linfangiografia por ressonância magnética com contraste dinâmico (DCMRL)

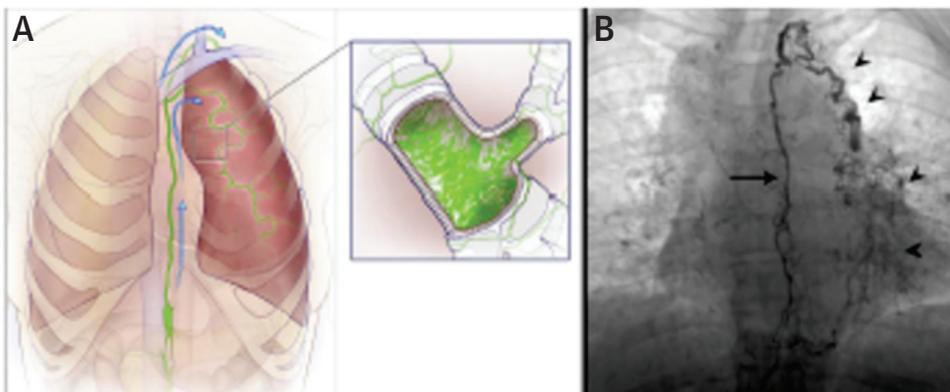


(A) DCMRL mostrando um ducto torácico normal (seta). (B) DCMRL mostrando um ducto torácico dilatado e tortuoso em um paciente com insuficiência cardíaca congestiva (seta).

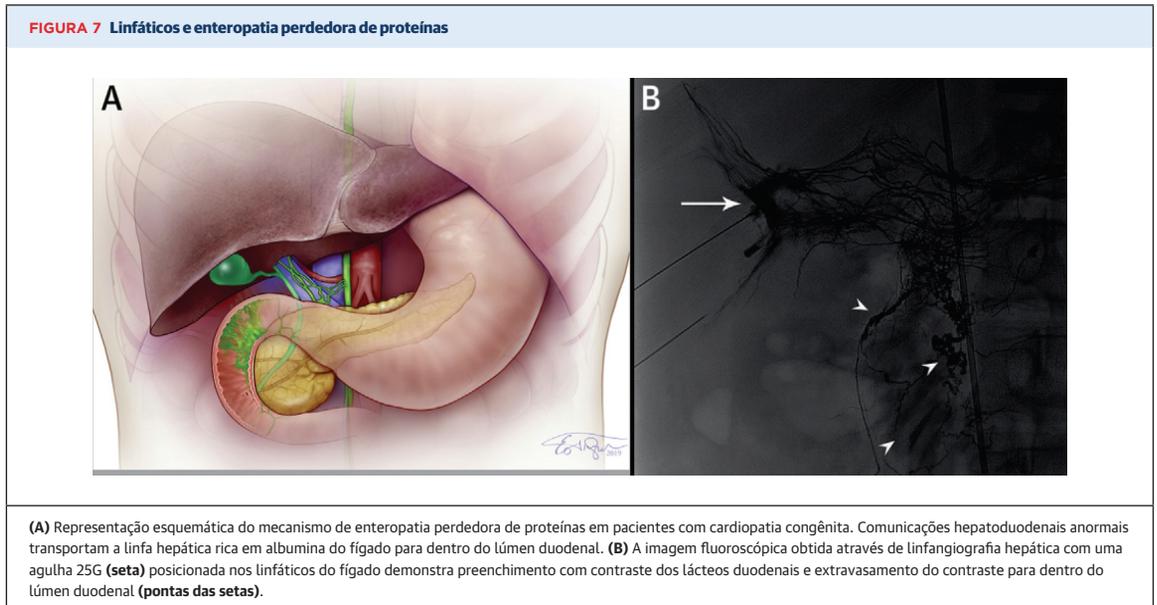
pela dificuldade de introduzir agentes de contraste no sistema linfático. Historicamente, a linfangiografia podal e a linfocintilografia eram as únicas modalidades disponíveis para se obter imagens do sistema linfático. No entanto, ambas apresentam desvantagens

técnicas e diagnósticas significativas. Recentemente, desenvolveu-se a técnica de linfangiografia intranodal. Envolve a injeção intranodal de contraste iodado à base de óleo (Lipiodol) guiada por ultrassom. Essa técnica tem sido utilizada principalmente para a

FIGURA 6 Linfáticos e bronquite plástica

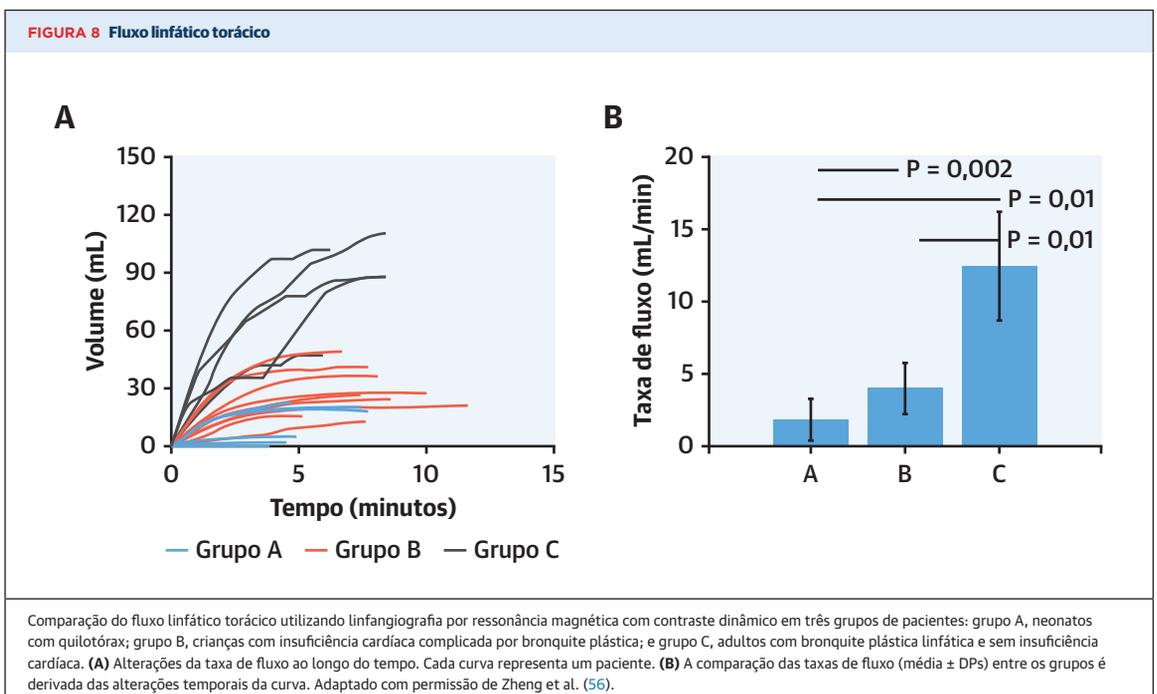


(A) Representação esquemática do mecanismo da bronquite plástica em pacientes com cardiopatia congênita. O fluxo linfático pulmonar anormal é originado na parte distal do ducto torácico e se estende para dentro do parênquima do pulmão. (B) A imagem fluoroscópica da injeção de contraste através do cateter no ducto torácico (seta) demonstra fluxo linfático pulmonar anormal para dentro do parênquima pulmonar (pontas das setas).



orientação de procedimentos linfáticos minimamente invasivos (43). A linfangiografia por ressonância magnética com contraste dinâmico/*dynamic contrast enhanced magnetic resonance lymphangiography* (DCMRL) foi desenvolvida como uma modificação da linfangiografia intranodal. É realizada de maneira semelhante, injetando contraste à base de gadolínio em um linfonodo da virilha, enquanto se obtém

imagens em série utilizando sequências de angiografia por ressonância magnética (RM) (Figura 5) (44). A resolução significativamente aprimorada do tecido na RM e a baixa viscosidade dos agentes de contraste de gadolínio em comparação ao contraste iodado à base de óleo permitem uma distribuição mais rápida e distal do contraste no sistema linfático, permitindo novas oportunidades diagnósticas.



As imagens do sistema linfático hepático são obtidas posicionando uma agulha de pequeno diâmetro perto dos ramos da veia porta, com guia por ultrassom, seguido de injeção de contraste iodado solúvel em água. Inicialmente, essa técnica permitia a obtenção de imagens para a investigação de linforreia hepática pós-cirúrgica e enteropatia perdedora de proteínas (EPP) em pacientes com cardiopatia congênita (45).

IMAGENS DO SISTEMA LINFÁTICO E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA. As novas técnicas de obtenção de imagens têm o potencial de produzir novas informações sobre a contribuição linfática para o edema tecidual na insuficiência cardíaca. Em especial, essas abordagens podem ajudar a elucidar a correlação altamente variável entre os parâmetros hemodinâmicos, como as pressões venosa central e capilar pulmonar, e as manifestações clínicas de edemas pulmonar e periférico e ascite. É possível que essa variabilidade seja explicada, pelo menos em parte, por variações na anatomia linfática, bem como pela variabilidade de respostas da microcirculação a pressões venosas elevadas. Isso significa que os pacientes podem estar anatomicamente predispostos a lidar com mais ou menos fluxo linfático, o que pode afetar a gravidade do quadro clínico de insuficiência cardíaca.

Esse conceito foi corroborado por achados recentes em pacientes com cardiopatias congênitas complicadas por bronquite plástica (BP), quilotórax pós-cirúrgico e EPP (46,47).

A BP é uma complicação devastadora em pacientes com cardiopatia congênita que se manifesta através da formação de moldes com textura emborrachada nas vias aéreas, resultando em comprometimento pulmonar grave (48). A DCMRL levou à descoberta de que, nesses pacientes, a fisiopatologia da BP é a presença de fluxo linfático pulmonar anormal do DT para dentro do parênquima pulmonar (47,49,50). A embolização percutânea com cola dos condutos desse fluxo linfático anormal resultou na resolução da BP (Figura 6) (47).

A EPP é outra complicação em pacientes com cardiopatia congestiva, caracterizada pela perda de proteínas no intestino e resultando em baixos níveis de albumina no sangue. A apresentação clínica da EPP inclui anasarca grave, ascite e deficiência imunológica. Os mecanismos exatos que levam à EPP não são bem compreendidos. No entanto, devido à presença de linfangiectasia intestinal, sugeriu-se que as congestões linfática e venosa são aspectos centrais da fisiopatologia da EPP. A linfangiografia hepática desses pacientes demonstrou um vazamento da linfa do fígado para o trato intestinal através de ligações hepatoduodenais anormais (46) (Figura 7). A embolização distal com cola por abordagem endovascular dessas vias resultou na resolução dos sintomas em alguns pacientes com EPP.

É possível que existam outras variações da anatomia linfática responsáveis pela variedade de apresentações clínicas pouco compreendidas da ICC. Rabinowitz et al. (53) recentemente descreveram comunicações linfáticas hepatobronquiais anormais em pacientes com BP. A observação do aumento da produção linfática hepática em pacientes com congestão hepática levou os pesquisadores a sugerirem que a causa da ascite é o vazamento ou gotejamento da linfa do fígado para dentro da cavidade peritoneal (54). Assim, a DCMRL parece promissora no avanço da compreensão do papel dos linfáticos na ICC. De fato, imagens pesadas em T2 dos líquidos demonstraram alterações profundas no sistema linfático em pacientes com ICC (55).

A aquisição de imagens com resolução temporal durante os primeiros 10 a 15 minutos após a injeção do contraste durante a DCMRL também produz informações dinâmicas para o cálculo do fluxo linfático (Figura 8) (56). Com mais avanços e testes em uma variedade de cenários clínicos, esse método poderia produzir informações sobre a contribuição da patologia linfática para a apresentação clínica de pacientes com insuficiência cardíaca congestiva.

INTERVENÇÕES LINFÁTICAS NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A observação de que o DT é aumentado e carrega um fluxo maior em pacientes com ICC levou vários pesquisadores a levantarem a hipótese de que a drenagem inadequada do DT contribui para a congestão do tecido intersticial e do líquido dos órgãos. Isso levou à proposta de que a descompressão do DT poderia ser uma abordagem viável para o tratamento da insuficiência cardíaca. Diversos estudos pré-clínicos (57,58) e clínicos corroboram esse conceito (40,59-61). Esses estudos não apenas compararam as taxas de fluxo entre condições normais e de insuficiência cardíaca, mas também exploraram os efeitos hemodinâmicos e clínicos da drenagem externa do DT. Em primeiro lugar, foi demonstrado que, em comparação a condições normais, o fluxo do TD é aproximadamente 8 vezes maior em pacientes com insuficiência cardíaca (1 mL/min vs. 8 mL/min) (40), confirmando o aumento considerável de geração de linfa na insuficiência cardíaca descompensada. Além disso, tanto em animais quanto em pacientes com insuficiência cardíaca, a drenagem externa do DT resultou em efeitos benéficos, como diminuição das pressões venosas central e pulmonar, diminuição dos derrames pulmonares, melhora da função renal e perda significativa de peso. Curiosamente, a concentração total de proteínas do líquido do DT foi mais baixa em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada (46% do plasma) do que

compensada (70% do plasma) e em controles normais (72% do plasma), indicando que há um excesso de remoção de água livre pelos linfáticos no estado descompensado.

Conforme observado, os estudos anteriores envolveram a drenagem externa do DT. Mais recentemente, Hraska (61) realizou anastomose cirúrgica do DT com o apêndice atrial esquerdo em crianças com fisiologia de Fontan que apresentavam EPP e BP, condições conhecidas por serem causadas pela congestão linfática. Foi relatada melhora significativa dos sintomas na maioria desses pacientes, provando, assim, que a descompressão interna do sistema linfático congestionado tem o potencial de aliviar os sintomas de congestão linfática.

CONCLUSÕES E DIREÇÕES FUTURAS

Embora progressos significativos tenham sido feitos no tratamento da ICC, vários desafios permanecem, conforme evidenciado pelas altas taxas de hospitalizações por insuficiência cardíaca e reinternações a curto prazo, especialmente por congestão (2). O papel da circulação capilar de órgãos específicos, as dinâmicas do fluxo de proteína e água para o espaço intersticial e o papel do sistema linfático em manter a homeostase dos líquidos dentro do interstício receberam pouca atenção no contexto da insuficiência cardíaca. Nesse sentido, o papel central do sistema linfático é enfatizado pelas investigações fisiológicas mais recentes que destacam o papel obrigatório da circulação linfática na manutenção da homeostase do líquido tecidual por meio da eliminação do excesso de líquido intersticial.

Assim, levanta-se a hipótese de que o edema dos tecidos moles e dos órgãos que ocorre no contexto da ICC resulta da incapacidade do sistema linfático em remover o excesso de líquido que entra no espaço intersticial. Podemos, ainda, levantar a hipótese de que as alterações na permeabilidade capilar também podem contribuir para a superprodução de ultrafiltrado tecidual. Muitos outros fatores podem contribuir para a insuficiência do sistema linfático no contexto da ICC, como reduções na contratilidade dos vasos linfáticos e incompetência da válvula linfática, que podem prejudicar a capacidade de transporte de líquido linfático. Conforme observado anteriormente, o estudo HAPPIFY, publicado recentemente, avaliou a disfunção do sistema linfático em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e demonstrou defeitos estruturais, moleculares e funcionais significativos que podem contribuir para a redução da reserva linfática

na insuficiência cardíaca (20). Uma escassez de vasos linfáticos para drenar certos órgãos ou comunicações anormais entre os sistemas linfático e venoso também podem ser responsáveis pela redução da drenagem. Variações na anatomia linfática também podem contribuir para os padrões anormais de fluxo linfático em determinados órgãos vitais em alguns pacientes com insuficiência cardíaca, em analogia ao que é observado nas apresentações de PPE e BP em pacientes com cardiopatia congênita (47,50). O desenvolvimento recente de novas técnicas para a obtenção de imagens do sistema linfático, especialmente a DCMRL, produziu informações sobre essas variações.

O edema intersticial causado pelo aumento do fluxo de ultrafiltrado nos tecidos e a drenagem inadequada pelos linfáticos resulta em disfunção do órgão-alvo, exacerbando ainda mais o quadro clínico de ICC. Clinicamente, esses efeitos prejudiciais são proeminentes principalmente nos pulmões, no fígado, nos intestinos e nos rins. A congestão renal é particularmente importante, visto que o agravamento da disfunção renal em pacientes com pressões venosas elevadas leva a reduções adicionais da taxa de filtração glomerular, resistência diurética e maior retenção de líquidos. A descompressão renal pode ser alcançada através da redução da pressão da veia renal por meios mecânicos, como a descompressão direta do sistema linfático ou o aumento do fluxo do DT. De forma comparável, benefícios específicos a órgãos podem ser alcançados através do aumento da drenagem linfática.

Esforços para o desenvolvimento de ferramentas clínicas que avaliem a produção de líquido intersticial e a função do sistema linfático, bem como o desenvolvimento de meios para modificar a função linfática, têm o potencial de elucidar ainda mais a patogênese da insuficiência cardíaca e facilitar o desenvolvimento de novas intervenções terapêuticas.

APOIO FINANCEIRO E DECLARAÇÕES DOS AUTORES

O Dr. Itkin recebeu apoio de pesquisa e realizava atividades de palestrante para o Guerbet Group. Todos os demais autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

CORRESPONDÊNCIA: Dr. Maxim Itkin, Radiology Department, 1 Silverstein, Hospital of the University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania 19004, USA. E-mail: Itkinmax@gmail.com. Twitter: [@itkinmax](https://twitter.com/itkinmax), [@burkhoffmd](https://twitter.com/burkhoffmd).

REFERÊNCIAS

1. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, et al. Cardiorenal syndrome: classification, pathophysiology, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2019;139(16):e840-78.
2. Boersma EM, Ter Maaten JM, Damman K, et al. Congestion in heart failure: a contemporary look at physiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Cardiol* 2020;17(10):641-55.
3. Renkin EM. Some consequences of capillary permeability to macromolecules: Starling's hypothesis reconsidered. *Am J Physiol* 1986;250 5 Pt 2:H706-10.
4. Threefoot SA. Gross and microscopic anatomy of the lymphatic vessels and lymphaticovenous communications. *Cancer Chemother Rep* 1968;5(1):21-20.
5. Guyton AC, Granger HJ, Taylor AE. Interstitial fluid pressure. *Physiol Rev* 1971;51(3):527-63.
6. Aukland K, Reed RK. Interstitial-lymphatic mechanisms in the control of extracellular fluid volume. *Physiol Rev* 1993;73(1):1-78.
7. Scallan JP, Zawieja SD, Castorena-Gonzalez JA, Davis MJ. Lymphatic pumping: mechanics, mechanisms and malfunction. *J Physiol* 2016;594(20):5749-68.
8. von der Weid PY, Zawieja DC. Lymphatic smooth muscle: the motor unit of lymph drainage. *Int J Biochem Cell Biol* 2004;36(7):1147-53.
9. Olszewski WL, Engeset A. Intrinsic contractility of prenodal lymph vessels and lymph flow in human leg. *Am J Physiol* 1980;239(6):H775-83.
10. Benoit JN, Zawieja DC, Goodman AH, Granger HJ. Characterization of intact mesenteric lymphatic pump and its responsiveness to acute edemagenic stress. *Am J Physiol* 1989;257 Pt 2: H2059-69.
11. Davis MJ, Rahbar E, Gashev AA, Zawieja DC, Moore JE Jr. Determinants of valve gating in collecting lymphatic vessels from rat mesentery. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011;301(1):H48-60.
12. Seeger M, Bewig B, Günther R, et al. Terminal part of thoracic duct: high-resolution US imaging. *Radiology* 2009;252(3):897-904.
13. Schad H, Brechtelsbauer H. Thoracic duct lymph flow and composition in conscious dogs and the influence of anaesthesia and passive limb movement. *Pflügers Arch* 1977;371(3):25-31.
14. Engeset A, Olszewski W, Jaeger PM, Sokolowski J, Theodorsen L. Twenty-four hour variation in flow and composition of leg lymph in normal men. *Acta Physiol Scand* 1977;99(2):140-8.
15. Starling EH. The Influence of mechanical factors on lymph production. *J Physiol* 1894;16(3-4):224-67.
16. Starling EH. On the absorption of fluids from the connective tissue spaces. *J Physiol* 1896;19(4):312-26.
17. Levick JR, Michel CC. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. *Cardiovasc Res* 2010;87(2):198-210.
18. Rockson SG. Differential diagnosis of edema. In: Lee BRS, editor. *Lymphedema: A Concise Compendium of Theory and Practice*. 2 ed. Springer, 2018.
19. Mortimer PS, Rockson SG. New developments in clinical aspects of lymphatic disease. *J Clin Invest* 2014;124(3):915-21.
20. Rossitto G, Mary S, McAllister C, et al. Reduced lymphatic reserve in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2020;76(24):2817-29.
21. Ohtani O, Ohtani Y. Lymph Circulation in the liver. *Anat Rec (Hoboken)* 2008;291(6):643-52.
22. Sarin H. Physiologic upper limits of pore size of different blood capillary types and another perspective on the dual pore theory of microvascular permeability. *J Angiogenesis Res* 2010;2:14.
23. Yoffey JM, Courtice FC. *Lymphatics, Lymph and the Lymphomyeloid Complex*. Academic Press, 1970.
24. Nopanitaya W, Lamb JC, Grisham JW, Carson JL. Effect of hepatic venous outflow obstruction on pores and fenestration in sinusoidal endothelium. *Br J Exp Pathol* 1976;57(5):604-9.
25. Ludwig J, Linhart P, Baggenstoss AH. Hepatic lymph drainage in cirrhosis and congestive heart failure. A postmortem lymphangiographic study. *Arch Pathol* 1968;86(5):551-62.
26. Chung C, Iwakiri Y. The lymphatic vascular system in liver diseases: its role in ascites formation. *Clin Mol Hepatol* 2013;19(2):99-104.
27. Kambouchner M, Bernaudin JF. Intralobular pulmonary lymphatic distribution in normal human lung using D2-40 antipodoplanin immunostaining. *J Histochem Cytochem* 2009;57(7):643-8.
28. Cope DK, Grimbert F, Downey JM, Taylor AE. Pulmonary capillary pressure: a review. *Crit Care Med* 1992;20(7):1043-56.
29. Erdmann AJ 3rd., Vaughan TR Jr., Brigham KL, Woolverton WC, Staub NC. Effect of increased vascular pressure on lung fluid balance in unanesthetized sheep. *Circ Res* 1975;37(3):271-84.
30. Leeds SE, Uhley HN, Sampson JJ, Friedman M. Significance of changes in the pulmonary lymph flow in acute and chronic experimental pulmonary edema. *Am J Surg* 1967;114(2):254-8.
31. Parker RE, Wickersham NE, Roselli RJ, Harris TR, Brigham KL. Effects of hypoproteinemia on lung microvascular protein sieving and lung lymph flow. *J Appl Physiol* 1986;60(4):1293-9.
32. Taylor AE, Parker JC, Kviety PR, Perry MA. The pulmonary interstitium in capillary exchange. *Ann N Y Acad Sci* 1982;384:146-65.
33. Uhley HN, Leeds SE, Sampson JJ, Friedman M. Role of pulmonary lymphatics in chronic pulmonary edema. *Circ Res* 1962;11:966-70.
34. Unthank JL, Bohlen HG. Lymphatic pathways and role of valves in lymph propulsion from small intestine. *Am J Physiol* 1988;254 3 Pt 1:G389-98.
35. Dongaonkar RM, Nguyen TL, Quick CM, et al. Adaptation of mesenteric lymphatic vessels to prolonged changes in transmural pressure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013;305(2):H203-10.
36. Bell RD, Lowsitisukdi A. Canine renal lymph formation during acute ECF expansion. *Lymphology* 1983;16(4):228-32.
37. Lebric SJ, Mayerson HS. Influence of elevated venous pressure on flow and composition of renal lymph. *Am J Physiol* 1960;198:1037-40.
38. Cockett AT. Lymphatic network of kidney. I. Anatomic and physiologic considerations. *Urology* 1977;9(2):125-9.
39. Cuttino JT Jr., Clark RL, Jennette JC. Microradiographic demonstration of human intrarenal microlymphatic pathways. *Urol Radiol* 1989;11(2):83-7.
40. Witte MH, Dumont AE, Claus RH, Rader B, Levine N, Breed ES. Lymph circulation in congestive heart failure: effect of external thoracic duct drainage. *Circulation* 1969;39(6):723-33.
41. Stewart RH, Rohn DA, Mehlhorn U, Davis KL, Allen SJ, Laine GA. Regulation of microvascular filtration in the myocardium by interstitial fluid pressure. *Am J Physiol* 1996;271 6 Pt 2:R1465-9.
42. Desai KV, Laine GA, Stewart RH, et al. Mechanics of the left ventricular myocardial interstitium: effects of acute and chronic myocardial edema. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;294(6):H2428-34.
43. Nadolski GJ, Itkin M. Feasibility of ultrasound-guided intranodal lymphangiogram for thoracic duct embolization. *J Vasc Interv Radiol* 2012;23(5):613-6.
44. Dori Y, Zviman M, Itkin M. Dynamic contrast-enhanced MR lymphangiography: feasibility study in swine. *Radiology* 2014;273(2):410-6.
45. Guez D, Nadolski GJ, Pukenas BA, Itkin M. Transhepatic lymphatic embolization of intractable hepatic lymphorrhea. *J Vasc Interv Radiol* 2014;25(1):149-50.
46. Itkin M, Piccoli DA, Nadolski G, et al. Protein-losing enteropathy in patients with congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2017;69(24):2929-37.
47. Dori Y, Keller MS, Rome JJ, et al. Percutaneous lymphatic embolization of abnormal pulmonary lymphatic flow as treatment of plastic bronchitis in patients with congenital heart disease. *Circulation* 2016;133(12):1160-70.
48. Larue M, Gossett JG, Stewart RD, Backer CL, Mavroudis C, Jacobs ML. Plastic bronchitis in patients with Fontan physiology: review of the literature and preliminary experience with Fontan conversion and cardiac transplantation. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2012;3(3):364-72.
49. Savla JJ, Itkin M, Rossano JW, Dori Y. Postoperative chylothorax in patients with congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2017;69(19):2410-22.
50. Itkin MG, McCormack FX, Dori Y. Diagnosis and treatment of lymphatic plastic bronchitis in adults using advanced lymphatic imaging and percutaneous embolization. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13(10):1689-96.
51. Horwich TB, Kalantar-Zadeh K, MacLellan RW, Fonarow GC. Albumin levels predict survival in patients with systolic heart failure. *Am Heart J* 2008;155(5):883-9.
52. Greenwald DA. Protein-losing gastroenteropathy. In: Feldman M, Friedman

LS, Brandt LJ, editors. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 10 ed. Elsevier, 2016.

53. Rabinowitz D, Radtke W, Bhat M, Itkin M. Case report: hepato-bronchial lymphatic communications in single ventricle patients as a pathophysiological mechanism of plastic bronchitis: diagnosis and treatment. *Eur Heart J Case Rep* 2020;4(6):1-6.

54. Witte CL, Chung YC, Witte MH, Sterile OF, Cole WR. Observations on the origin of ascites from experimental extrahepatic portal congestion. *Ann Surg* 1969;170:1002-15.

55. Dori Y, Keller MS, Fogel MA, et al. MRI of lymphatic abnormalities after functional single-ventricle palliation surgery. *AJR Am J Roentgenol* 2014;203(2):426-31.

56. Zheng Q, Itkin M, Fan Y. Quantification of thoracic lymphatic flow patterns using dynamic contrast-enhanced MR lymphangiography.

Radiology 2020;296(1):202-7.

57. Allen SJ, Drake RE, Laine GA, Gabel JC. Effect of thoracic duct drainage on hydrostatic pulmonary edema and pleural effusion in sheep. *J Appl Physiol* (1985) 1991;71(1):314-6.

58. Cole WR, Witte MH, Kash SL, Rodger M, Bleisch VR, Muelheims GH. Thoracic duct-to-pulmonary vein shunt in the treatment of experimental right heart failure. *Circulation* 1967;36(4):539-43.

59. Dumont AE, Clauss RH, Reed GE, Tice DA. Lymph drainage in patients with congestive heart failure. Comparison with findings in hepatic cirrhosis. *N Engl J Med* 1963;269:949-52.

60. Clauss RH, Breed ES. Controlled rate of drainage of thoracic duct lymph. *Am J Surg* 1970;119(5):610-2.

61. Hraska V. Decompression of thoracic duct: new approach for the treatment of failing Fontan. *Ann Thorac Surg* 2013;96(2):709-11.

62. Herring N, Paterson D. Levick's Introduction to Cardiovascular Physiology. CRC Press, 2018.

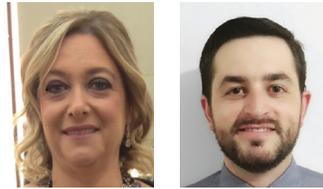
PALAVRAS-CHAVE insuficiência cardíaca, sistema linfático, linfangiografia por RM, equação de Starling

APÊNDICE Para mais informações sobre os princípios básicos da produção de linfa, confira a versão on-line deste artigo.



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

COMENTÁRIO EDITORIAL



A subestimada importância do sistema linfático na insuficiência cardíaca: mudando conceitos antigos

Vera Maria Cury Salemi¹, Silas Ramos Furquim²

INTRODUÇÃO

Edema é um sinal clássico na insuficiência cardíaca (IC) e se apresenta como acúmulo de líquido intersticial em membros inferiores e em vísceras como pulmões, fígado, rins, intestino e até miocárdio (1,2). Esse acúmulo de líquido tem consequências importantes como dispneia, piora de função renal, má absorção intestinal, ascite e internações recorrentes (3,4). É o resultado da incapacidade do sistema linfático em reabsorver o volume de líquido que extravasa dos capilares devido à hipervolemia e aumento da pressão venosa central (PVC) (4).

Até o momento, o único tratamento direcionado para tal complicação é o diurético, que atua basicamente no volume intravascular e não no sistema linfático, sendo este um negligenciado potencial alvo terapêutico (3). Ainda sabe-se pouco sobre as alterações do sistema linfático na IC, principalmente pela indisponibilidade de métodos de imagem e pela grande variabilidade anatômica. Neste contexto, Itkin et al. realizaram uma revisão do conhecimento atual sobre o sistema linfático na IC, à luz de recentes avanços em técnicas de imagens, e seu potencial para novas pesquisas e abordagem diagnósticas e terapêuticas (5).

RESUMO

A ativação do sistema neuro-hormonal causa acúmulo de sal e água, o que por sua vez aumenta as pressões venosas e conseqüentemente, o efluxo de líquido do sistema vascular para o interstício. Para contrabalancear esse efluxo, o sistema linfático é responsável por reabsorver o líquido e, através do ducto torácico (DT), devolvê-lo à circulação venosa, mantendo assim a

homeostase. Em estados avançados de IC, a pressão venosa elevada impede o sistema linfático de drenar todo o líquido. O edema intersticial contribui para disfunção orgânica, em especial a disfunção renal e pode levar à resistência ao diurético, com conseqüente retenção de líquidos, perpetuando o ciclo disfuncional.

Os capilares linfáticos coalescem no músculo liso e se conectam aos linfonodos. Os vasos linfáticos da parte inferior do corpo e órgãos abdominais drenam para o DT que corre através do mediastino. O DT chega ao sistema venoso próximo à junção da veia subclávia e veia jugular interna, porém existem variantes anatômicas significativas. O ducto linfático direito recebe linfa de uma região anatômica menor: braço direito, lado direito da cabeça e pulmão direito. Em condições normais há um fluxo de transudato de aproximadamente 8L enquanto o DT tem um fluxo estimado em 1,5 L por dia. A pressão hidrostática intersticial é menor que a pressão atmosférica, portanto é necessária energia para retornar a linfa ao sistema venoso. Estima-se que seja necessária uma diferença de 90 mmHg para mover a linfa para o sistema venoso. As forças que impelem a linfa são provenientes de fatores intrínsecos (contração do linfangioma, unidade funcional do sistema linfático e válvulas linfáticas unidirecionais) e extrínsecos (variações da pressão intratorácica e contratilidade da musculatura esquelética).

Na IC há um significativo aumento do fluxo no TD, gerado pela elevada pressão venosa que causa efluxo excessivo de líquido no interstício e dificulta seu retorno para o sistema venoso pela elevada PVC. Dessa forma os vasos linfáticos se tornam sobrecarregados, dilatados e as válvulas tornam-se incompetentes.

Cada órgão tem uma pressão oncótica em seus capilares, o que se traduz em diferentes manifestações na

¹ Professora livre docente em Cardiologia pela USP; Professora colaboradora do Departamento de Cardiopneumologia da USP; médica assistente da Unidade Clínica de Insuficiência Cardíaca no InCor – HCFMUSP.

² Fellowship em Insuficiência Cardíaca e Transplante Cardíaco pelo InCor – HCFMUSP; Cardiologista pelo InCor – HCFMUSP.

síndrome edemigênica da IC. O estudo HAPPIFY mostrou a falta de reserva linfática nos membros inferiores em pacientes com ICPEP (6). O extravasamento nos capilares sinusoidais hepáticos resulta em ascite tipicamente com alta concentração de proteínas (> 2,5 g/dL). A elevada pressão capilar pulmonar com aumento da pressão on-cótica (aproximadamente 25 mmHg) resulta em edema pulmonar. A congestão intestinal no sistema linfático pode determinar má absorção, porém este é um dos pontos menos estudados. No rim, o sistema linfático é uma válvula de escape que o protege de altas pressões em situações de hipertensão venosa e obstrução urinária, porém esse mecanismo pode se saturar, gerando piora da função renal. Há também acúmulo de líquido intersticial no miocárdio, com potencial de piora da função ventricular.

A grande dificuldade dos métodos de imagens empregados até o momento está em levar o contraste ao sistema linfático. Historicamente, apenas a linfangiografia e a linfocintilografia eram disponíveis, com significativas desvantagens técnicas e diagnósticas. Recentemente a técnica de linfangiografia intranodal foi desenvolvida; ela consiste na injeção intranodal de contraste iodado à base de óleo (Lipiodol), guiado por ultrassom. A técnica tem sido usada principalmente para orientação de procedimentos linfáticos minimamente invasivos.

A linfangiografia por ressonância magnética com contraste dinâmico foi desenvolvida como uma modificação da linfangiografia intranodal. É realizada de maneira semelhante, injetando material de contraste à base de gadolínio em um linfonodo da região inguinal durante a aquisição de imagens em série, usando sequências de angiografia por ressonância magnética, com uma melhor resolução. A aquisição de imagens com resolução temporal durante os primeiros 10 a 15 minutos após a injeção do contraste também fornece informações dinâmicas para o cálculo do fluxo linfático. Futuramente, este método pode fornecer informações sobre a contribuição das alterações linfáticas na apresentação clínica dos pacientes com IC.

A imagem linfática do fígado pode ser realizada com a punção por uma agulha de pequeno diâmetro próximo aos ramos da veia porta, guiada por ultrassom, e pela

injeção de contraste iodado. Essa técnica permitiu inicialmente a obtenção de imagens para investigação de linforreia hepática pós-cirúrgica e enteropatia perdedora de proteínas em pacientes com doença cardíaca congênita.

Diante das novas opções radiológicas e com melhor compreensão anatômica, pesquisadores fizeram a hipótese de que a descompressão do DT poderia ser uma abordagem viável. Vários estudos pré-clínicos e clínicos forneceram prova desse conceito. Além disso, tanto em animais quanto em pacientes com IC, a drenagem externa do DT resultou em efeitos benéficos, como diminuição das pressões venosas centrais e pulmonares, diminuição dos derrames pulmonares, melhora da função renal e perda de peso.

IMPLICAÇÕES

Essas novas técnicas de imagens tem o potencial de aumentar o entendimento do papel do sistema linfático no edema da IC, correlacionando parâmetros de pressão venosa e pulmonar com suas manifestações clínicas de ascite, congestão periférica, hipervolemia, severidade do quadro e refratariedade no manejo.

Com melhor o entendimento da fisiopatologia e da anatomia através dos novos métodos de imagens, o sistema linfático passa a ser um inexplorado alvo para desenvolvimento de técnicas diagnósticas, intervencionistas e medicamentosas.

CONCLUSÃO

Vemos recentes progressos na terapêutica da IC, porém muitos desafios permanecem, conforme evidenciado pelas taxas persistentemente altas de hospitalizações e reinternações de curto prazo, especialmente por congestão venosa. O papel específico dos capilares, efluxo de líquidos e sistema linfático na manutenção da homeostase têm recebido pouca atenção na IC. Portanto, uma vez tendo sua anatomia e função melhor compreendidas, o sistema linfático passar a ser um potencial objeto de novas pesquisas e intervenções para melhora do cuidado com o paciente com IC.

REFERÊNCIAS

1. Braunwald E. Heart failure. *JACC Heart Fail* 2013;1:1-20.
2. Thibodeau JT, Drazner MH. The Role of the Clinical Examination in Patients With Heart Failure. *JACC Heart Fail* 2018;6:543-551.
3. Acar S, Sanli S, Oztosun C et al. Pharmacologic and interventional paradigms of diuretic resistance in congestive heart failure: a narrative review. *Int Urol Nephrol* 2021;53:1839-1849.
4. Marra AM, Sherman AE, Salzano A et al. Right Heart-Pulmonary Circulation Unit Involvement in Left-sided Heart Failure: Diagnostic, Prognostic and Therapeutic Implications. From the Forgotten Chamber to the Chamber of Secrets. *Chest* 2021.
5. Itkin M, Rockson SG, Burkhoff D. Pathophysiology of the Lymphatic System in Patients With Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:278-290.
6. Rossitto G, Mary S, McAllister C et al. Reduced Lymphatic Reserve in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:2817-2829.

SEMINÁRIO FOCADO DO JACC: OBESIDADE, DIABETES E FENÓTIPOS

SEMINÁRIO FOCADO DO JACC

Manejo da obesidade na prática cardiovascular

Seminário Focado do JACC



Jean-Pierre Després, CQ, PHD,^{a,b,c} André C. Carpentier, MD,^{d,e} André Tchernof, PHD,^{b,f} Ian J. Neeland, MD,^g Paul Poirier, MD, PHD^{b,h}

RESUMO

A obesidade contribui para a redução da expectativa de vida devido à sua ligação com o diabetes tipo 2 e as doenças cardiovasculares. No entanto, continua sendo um desafio lidar com esse fator de risco modificável mal diagnosticado, mal definido e pouco abordado. Nesta revisão, enfatizamos que a tendência dos profissionais de saúde de reunir todas as formas de obesidade como uma única entidade pode contribuir para essas dificuldades e discrepâncias. A obesidade é um distúrbio heterogêneo tanto em termos de causas quanto de consequências para a saúde. Deve-se dar atenção a dois subgrupos prevalentes de indivíduos: 1) pacientes com sobrepeso ou moderadamente obesos com excesso de tecido adiposo visceral; e 2) pacientes com obesidade grave, já que esse grupo tem problemas de saúde adicionais distintos relacionados à sua grande massa de gordura corporal. O desafio de enfrentar as formas de obesidade de alto risco cardiovascular por meio de uma combinação de abordagens clínicas personalizadas e soluções de base populacional é agravado pelo ambiente e economia obesogênicos atuais. (J Am Coll Cardiol 2021;78:513-31) © 2021 pela American College of Cardiology Foundation.

INTRODUÇÃO: VINHETAS CLÍNICAS

CASO N.º 1. Um homem sedentário de 49 anos com dor torácica aguda é encaminhado ao laboratório de cateterismo coronário devido a angina debilitante progressiva (Figura 1). A angiografia revela a lesão culpada responsável por seus sintomas: estenose significativa da porção média da artéria descendente anterior. Uma endoprótese de eluição de medicamentos é colocada, e o paciente se recupera completamente. O prontuário do paciente não revela alterações importantes nos fatores de risco tradicionais para doenças cardiovasculares (DCV). Além de ser sedentário e estressado por um trabalho

executivo exigente, o paciente pesa 83,9 kg, mede 1,73 m, não é obeso (índice de massa corporal [IMC] de 28 kg/m²) e tem uma circunferência da cintura de 125 cm. Não fuma (tabaco, maconha), sua pressão arterial é de 135/85 mmHg, tem colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) de 125 mg/dL (3,2 mmol/L) e não é diabético. Como o acesso radial foi usado e o procedimento foi realizado sem complicações, o paciente tem alta hospitalar em 24 horas com estatina, betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina e tratamentos antitrombóticos de acordo com as diretrizes clínicas. O paciente sai com recomendações sobre como melhorar a dieta e os exercícios, mas nenhum aconselhamento



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

^aVITAM—Centre de recherche en santé durable, CIUSSS de la Capitale-Nationale, Quebec, Quebec, Canadá; ^bCentre de recherche de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec—Université Laval, Quebec, Quebec, Canadá; ^cDepartamento de Cinesiologia, Faculdade de Medicina, Université Laval, Quebec, Quebec, Canadá; ^dCentre de recherche du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Sherbrooke, Quebec, Canadá; ^eDepartamento de Medicina, Divisão de Endocrinologia, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Quebec, Canadá; ^fFaculdade de Nutrição, Université Laval, Quebec, Quebec, Canadá; ^gUniversity Hospitals Harrington Heart and Vascular Institute and Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, EUA; e ^hFaculdade de Farmácia, Université Laval, Quebec, Quebec, Canadá.

Os autores informam que estão em conformidade com os comitês de estudos 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* (FDA), incluindo o consentimento dos pacientes quando apropriado. Para obter mais informações, acesse o [Author Center](#).

Manuscrito recebido em 6 de outubro de 2020; manuscrito revisado em 21 de maio de 2021 e aceito em 24 de maio de 2021.

**ABREVIATURAS
E ACRÔNIMOS****ARGLP-1** = agonistas do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon**DAC** = doença arterial coronariana**DCV** = doenças cardiovasculares**DM2** = diabetes melito tipo 2**ECAM** = eventos cardiovasculares adversos maiores**HDL-C** = colesterol da lipoproteína de alta densidade**IMC** = índice de massa corporal**LDL-C** = colesterol de lipoproteína de baixa densidade**PCE** = equações de coorte agrupadas**TAV** = tecido adiposo visceral

específico ou acompanhamento de seus hábitos de vida é oferecido.

CASO N.º 2. Uma programadora de computador de 41 anos de idade procura seu médico de atenção primária com sintomas de dispneia ao esforço, tosse noturna e edema de pedal nos últimos 4 meses (Figura 2). Ela tem 1,57 m de altura e pesa 129,3 kg; portanto, ela tem um IMC de 52 kg/m². Também sente falta de ar quando se inclina para amarrar os sapatos. A pressão arterial é 147/91 mmHg. O exame físico é significativo para obesidade grave, estertores leves em ambos os campos pulmonares, presença de S₄ e edema leve com cacifo nos membros inferiores. O ecocardiograma mostra hipertrofia ventricular esquerda grave concêntrica e fração de ejeção ventricular

esquerda de 56%. Os parâmetros diastólicos são sugestivos de disfunção diastólica de grau 2 com átrio esquerdo aumentado, pressão de enchimento elevada e hipertensão pulmonar leve. Não há doença valvar significativa. Ela apresenta disglucemia, bem como colesterol de lipoproteína de alta densidade baixo (HDL-C) (39 mg/dL; 1,0 mmol/L) e níveis elevados de triglicérides (204 mg/dL; 2,3 mmol/L), com LDL-C de 148 mg/dL (3,8 mmol/L). É colocada em terapia anti-hipertensiva e diurético de alça de baixa dose, com recomendações de como melhorar a dieta e a prática de exercícios, mas sem acompanhamento de hábitos de vida, avaliação para cirurgia bariátrica ou tratamento farmacológico.

**POR QUE OS CARDIOLOGISTAS DEVEM
PRESTAR ATENÇÃO À OBESIDADE**

O presente trabalho se baseia na constatação de que o número de casos semelhantes aos das vinhetas está aumentando nos centros terciários de cardiologia. Essa é uma situação alarmante, porque esses pacientes muitas vezes são jovens e nem sempre apresentam alterações importantes em seus fatores de risco para DCV tradicionais. Em relação ao Caso n.º 1, a variação aparentemente inofensiva nos fatores de risco de DCV tradicionais observados esconde um quadro pouco reconhecido e não diagnosticado que o coloca em maior risco de doença arterial coronariana (DAC) prematura: excesso de tecido adiposo visceral (TAV) e gordura ectópica. Conforme discutido posteriormente, devido a seu IMC comum e aparentemente inofensivo, ele não foi diagnosticado com a presença de gordura corporal “interna” excessiva. Esse problema foi bem documentado há mais de 10 anos (1). Como essa forma amplamente não reconhecida de sobrepeso/obesidade está associada a anormalidades metabólicas que aumentam o risco de DAC prematura e

DESTAQUES

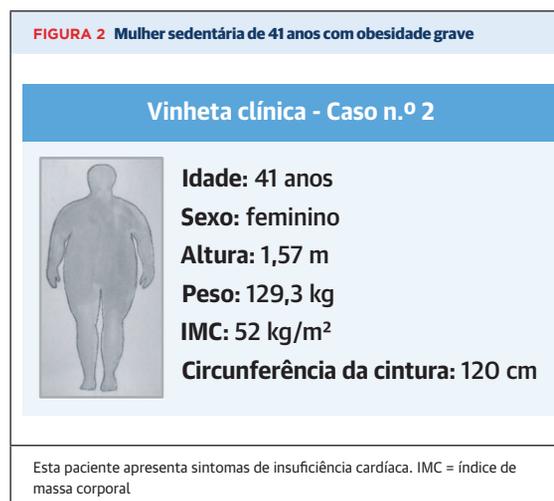
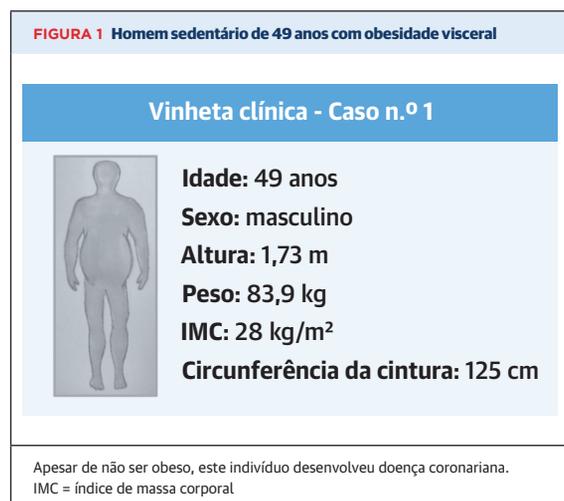
- As diferenças individuais na distribuição regional da gordura corporal são um fator importante na determinação dos riscos de saúde associados.
- O armazenamento excessivo de gordura visceral costuma ser acompanhado pelo acúmulo de gordura em tecidos normalmente magros, como coração, fígado, rins, pâncreas e músculo esquelético.
- A circunferência da cintura aumentada está associada a riscos à saúde em qualquer nível do índice de massa corporal e deve ser monitorada rotineiramente na prática clínica.
- Pacientes com risco cardiovascular se beneficiam de intervenções no estilo de vida que reduzem a circunferência da cintura, mesmo sem perda de peso.

de outros resultados cardiovasculares adversos, revisaremos as evidências que sustentam a noção de que os cardiologistas devem prestar mais atenção a essa forma de sobrepeso/obesidade de alto risco.

Para o Caso n.º 2, a obesidade grave (classe III da Organização Mundial da Saúde, IMC ≥ 40 kg/m²) e um estilo de vida sedentário contribuem para o início precoce do estágio B e, subsequentemente, a insuficiência cardíaca do estágio C (2), muitas vezes com fração de ejeção ventricular esquerda preservada em vez de reduzida, mas com disfunção diastólica, juntamente com evidências de dano ao órgão-alvo e estresse hemodinâmico acentuado. Abordamos questões relevantes para esse grupo de pacientes em rápida expansão que apresenta alto risco de insuficiência cardíaca e outras comorbidades relacionadas à obesidade, devendo ser uma área de foco principal para os cardiologistas.

**DA OBESIDADE PARA OBESIDADES: CAUSAS
E CONSEQUÊNCIAS HETEROGÊNICAS**

A prevalência da obesidade, definida pelo excesso de gordura corporal que causa prejuízos à saúde (3), aumentou globalmente nas últimas décadas (4). Dados do *Behavioral Risk Factor Surveillance System* (Figura 3) confirmaram, na última década, o crescimento contínuo da prevalência de obesidade (definida por um IMC ≥ 30 kg/m²) nos Estados Unidos, com 12 estados mostrando uma prevalência ≥ 35% (5). Usando medidas diretas de altura e peso, a *National Health and Nutrition Examination Survey* documentou que a prevalência de obesidade ajustada por idade foi ainda maior, atingindo 42,4% da população adulta dos EUA em 2017-2018 (6). Apesar



desses números surpreendentes, a obesidade continua sendo um fator de risco modificável de DCV intrigante e desafiador para os médicos em relação a causas, consequências para a saúde e tratamento (3). Há uma longa lista de fatores ambientais e biológicos que levam ao acúmulo de gordura corporal em excesso, causando prejuízos à saúde, embora uma discussão sobre esse tema complexo esteja fora do escopo desta revisão.

Apesar da relação em forma de J bem documentada entre IMC e mortalidade (3), os pacientes com obesidade são bastante heterogêneos em termos de fatores de risco de DCV e características cardíacas anormais (7). Esse fenômeno levou alguns pesquisadores a propor o termo obesidade “metabolicamente saudável” (8) para descrever um grupo de pacientes com risco de saúde muito menor do que o esperado pelo excesso de gordura corporal. Se existe um subgrupo de indivíduos verdadeiramente “obesos metabolicamente saudáveis” permanece uma questão controversa, sendo provavelmente menos prevalentes do que inicialmente proposto (9,10). Mais importante ainda, pode ser simplesmente uma questão de tempo para que esses indivíduos presumivelmente de baixo risco desenvolvam comorbidades cardiovasculares (11-13). No entanto, esses achados destacam a notável variação individual no perfil de risco de DCV observada mesmo dentro da mesma categoria de IMC ou na mesma quantidade de gordura corporal total. Essa heterogeneidade torna difícil posicionar a obesidade como um todo entre os fatores de risco modificáveis de DCV.

OBESIDADE VISCERAL: UMA FORMA DE ALTO RISCO DE SOBREPESO/OBESIDADE

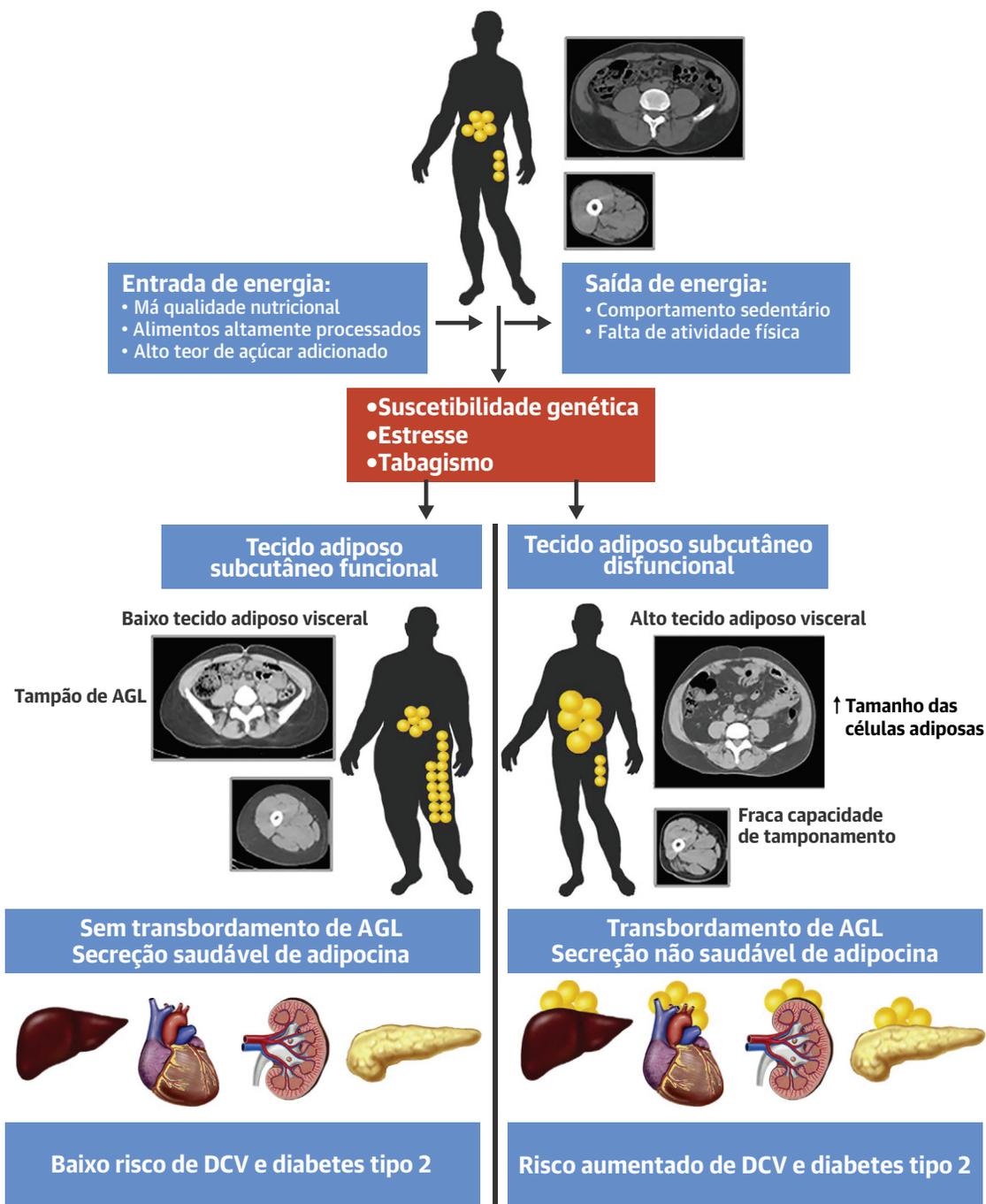
O uso de técnicas de imagem para examinar a composição corporal e avaliar a adiposidade foi um avanço

notável no domínio da pesquisa sobre a obesidade (14-16). Primeiro com a tomografia computadorizada e depois com a ressonância magnética, tornou-se possível visualizar e avaliar o tamanho de vários depósitos de gordura corporal com grande precisão. A revisão do extenso corpo de trabalho realizado com essas técnicas de imagem ultrapassa o escopo deste artigo, e muitos artigos de revisão abrangente já abordaram esse tópico (10,14,17-23). Esses estudos têm mostrado o seguinte de maneira consistente: 1) em qualquer valor de IMC, há variação individual substancial na adiposidade abdominal; e 2) essa variação na topografia da gordura corporal é preditiva de diferenças marcantes no perfil de risco cardiometabólico. Independentemente do IMC, o TAV em excesso tem sido associado à resistência à insulina e diabetes tipo 2 (DM2). O estado dismetabólico geral observado entre indivíduos com obesidade visceral não se limita à resistência à insulina, ao DM2 e à dislipidemia aterogênica. Também inclui alterações no perfil das citocinas inflamatórias, inclusive aquelas secretadas pelo próprio tecido adiposo (adipocinas) (24,25), gerando um estado crônico de inflamação de baixo grau (26).

Embora a obesidade visceral esteja claramente associada a muitas anormalidades metabólicas (17), a causalidade da relação entre o TAV expandido e os resultados clínicos permanece obscura (27) (Ilustração Central). Três cenários não exclusivos foram propostos para explicar o aumento do risco cardiometabólico de obesidade visceral (17-19,22):

1. A massa aumentada do TAV expõe o fígado, através da circulação portal, a altos níveis de ácidos graxos livres que prejudicam o metabolismo de lipídios e carboidratos hepáticos, particularmente no estado pós-prandial (28-30). Esse fluxo aumentado de ácidos graxos pode contribuir para a resistência à

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Principais fatores envolvidos na obesidade visceral e risco cardiometabólico relacionado



Després, J.-P. et al. J Am Coll Cardiol. 2021;78(5):513-31.

O tecido adiposo subcutâneo desempenha um papel importante no armazenamento do excesso de calorías resultantes de um desequilíbrio energético positivo. Diante do excedente calórico, o tecido adiposo subcutâneo funcional se expande para permitir o armazenamento do excesso de energia, processo que também limita o acúmulo de gordura nos depósitos adiposos intra-abdominais (tecido adiposo visceral). Na presença de tecido adiposo subcutâneo disfuncional, o transbordamento de lipídios resultante deve ser armazenado no tecido adiposo visceral, bem como em tecidos normalmente magros (coração, fígado, músculo esquelético, rim, pâncreas), um processo conhecido como deposição de gordura ectópica.

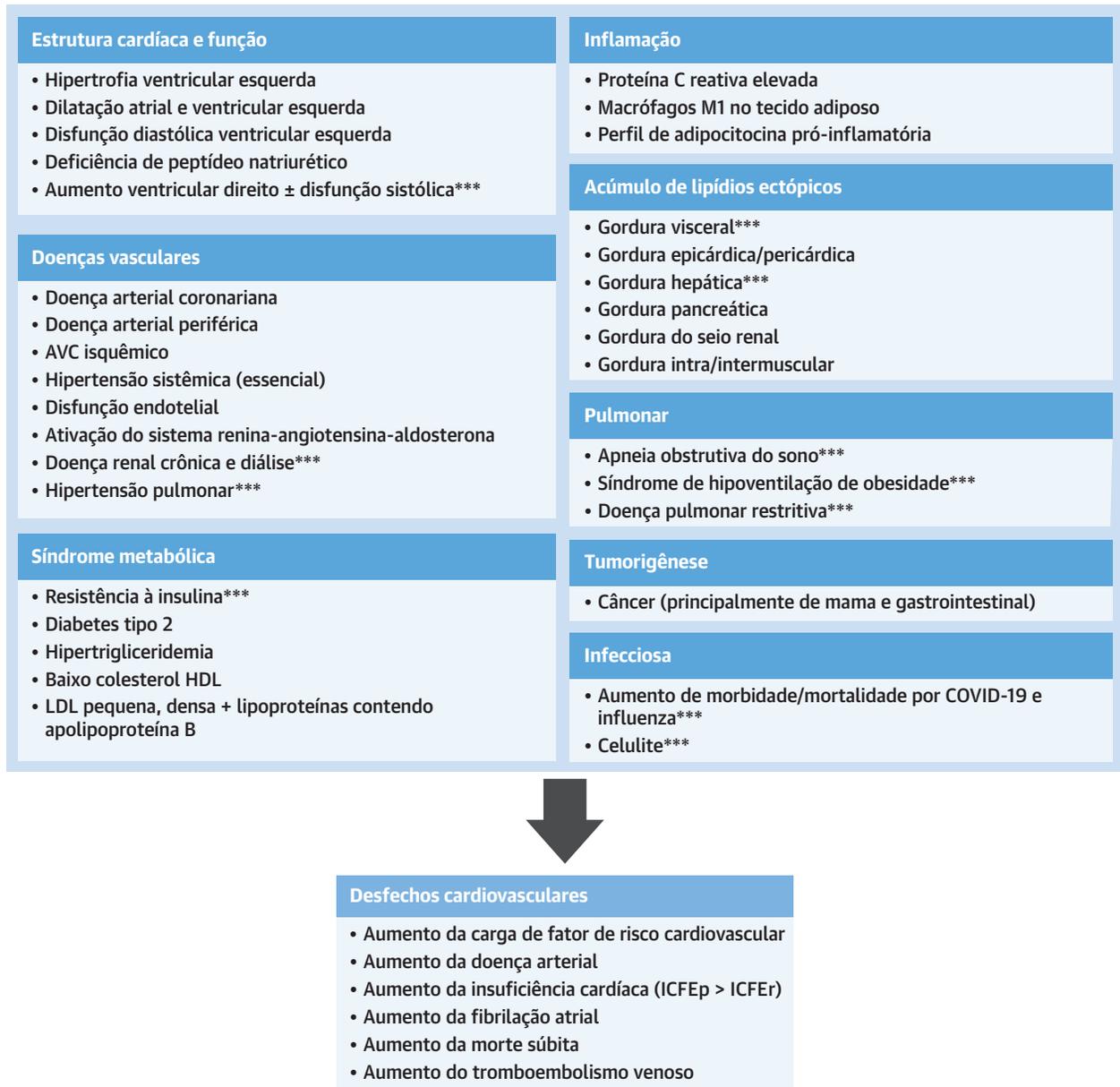
- insulina do tecido, o aumento da produção hepática de glicose e a disfunção das células beta (31,32). Esse alto fluxo de ácidos graxos plasmáticos em face da hiperinsulinemia está associado a esteatose hepática (33), maior risco de desenvolver DM2 (34) e aumento do escore de risco cardiovascular (35). No entanto, o TAV não contribui tanto para os fluxos de ácidos graxos hepáticos ou sistêmicos quanto o tecido adiposo subcutâneo (27).
2. O depósito de gordura visceral expandido torna-se infiltrado por macrófagos pró-inflamatórios, e esse processo é acompanhado por secreção alterada de adipocitocinas (como aumento de interleucina-6 e fator de necrose tumoral alfa e redução de adiponectina), levando a inflamação crônica de baixo grau, com consequências metabólicas locais e sistêmicas, conforme revisado por Grant et al. (36) e Kawai et al. (37).
 3. O excesso de adiposidade visceral é um marcador de tecido adiposo subcutâneo disfuncional, que pode estar ausente ou, mais frequentemente, ser incapaz de cumprir plenamente seu papel de órgão protetor de armazenamento de lipídios. O acúmulo do excesso de gordura visceral pode, portanto, ser consequência da saturação da capacidade do tecido adiposo subcutâneo de atuar como depósito protetor diante do excesso calórico (38). Essa capacidade do tecido adiposo subcutâneo de manipular e armazenar um excesso de energia é muito variável e pode explicar o baixo risco cardiometabólico de alguns indivíduos (39,40). As lipodistrofias genéticas e adquiridas levam à deposição excessiva de lipídios ectópicos em tecidos magros, com alto risco de desenvolver DM2 e DCV (41,42). Da mesma forma, estudos genômicos em grande escala demonstraram que um escore genético ligado a níveis elevados de insulina, triglicerídeos e HDL circulantes está associado a eventos de DM2 e DCV, sustentado pela redução da massa de tecido adiposo periférico (43).

Estudos de rastreamento e de imagem mostraram redução do armazenamento de gordura dietética por volume de tecido adiposo abdominal em indivíduos com obesidade (44-46). Isso está associado ao aumento da compartimentação de gordura no miocárdio e à redução da fração de ejeção ventricular esquerda em pacientes com pré-diabetes (47). Tanto a redução da captação intra-abdominal quanto o aumento da compartimentação miocárdica da gordura dietética são corrigidos após uma modesta perda de peso por mudanças no estilo de vida em pré-diabetes (48) ou em até 12 dias após a cirurgia bariátrica em pacientes com DM2 e obesidade grave (49). Em contraste, uma

alimentação excessiva de 7 dias em indivíduos saudáveis leva a aumentos rápidos no armazenamento do tecido adiposo subcutâneo de gordura dietética, reduzindo a exposição do coração e músculos esqueléticos a gorduras dietéticas potencialmente tóxicas durante o ganho de peso e o desenvolvimento de resistência à insulina (50). Esses estudos sugerem que a flexibilidade metabólica do tecido adiposo ajuda a lidar com períodos de excessos calóricos. A adaptação metabólica dinâmica para armazenar gorduras dietéticas em diferentes depósitos de tecido adiposo pode variar dependendo do estado dismetabólico: a gordura dietética é preferencialmente retida nos tecidos adiposos subcutâneos no estado saudável, enquanto os tecidos adiposos intra-abdominais desempenham um papel maior no estado dismetabólico. Embora prejudicial a longo prazo, a expansão da gordura visceral pode representar uma resposta de defesa contra a deposição de gordura ectópica.

Um número crescente de estudos apoia a noção de que o acúmulo de lipídios em locais ectópicos é uma consequência de tecidos adiposos disfuncionais (17-20,22) e que tal disfunção está claramente relacionada a resultados clínicos adversos. Em outras palavras, a qualidade da gordura corporal e a localização são importantes (Ilustração Central). Postulou-se que os depósitos de gordura ectópica contribuem para complicações cardiovasculares, tanto indiretamente por meio de fatores de risco de DCV alterados quanto diretamente por meio da lipotoxicidade dos ácidos graxos circulantes; adipocitocinas inflamatórias, biologicamente ativas; e uma série de outros mecanismos moleculares (7,10,17,19,20,51,52). Como essas noções são derivadas de estudos observacionais e epidemiológicos, é importante enfatizar a relevância de realizar ensaios clínicos de desfecho randomizados de DCV, testando o impacto de intervenções que visam à perda de gordura visceral. Enquanto isso, a heterogeneidade da obesidade representa um desafio para os médicos que obviamente precisam de mais do que peso e altura para identificar fenótipos de adiposidade que contribuem para aumentar o risco de DCV. Uma abordagem prática pode ser utilizar as informações de distribuição de gordura incidental que os cardiologistas obtêm por meio de imagens, por exemplo, como uma ferramenta motivacional para educar e aconselhar os pacientes. Assim como o escore de cálcio coronário tem grande probabilidade de levar a terapias preventivas e melhores comportamentos de saúde simplesmente em virtude de fornecer evidências “visuais” concretas de aterosclerose, a imagem da gordura corporal que demonstra um fenótipo de gordura visceral/ectópica pode ser uma ferramenta motivacional poderosa para mudança comportamental e práticas preventivas mais agressiva.

FIGURA 4 Efeitos cardiovasculares e sistêmicos da obesidade



Além dos desfechos cardiovasculares, as formas de obesidade de alto risco estão associadas a várias combinações de anormalidades que prejudicam a saúde e a qualidade de vida dos pacientes. ***Comumente observado em casos de obesidade grave. COVID-19 = doença do coronavírus 2019; HDL = lipoproteína de alta densidade; ICFep = insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; ICFer = insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; LDL = lipoproteína de baixa densidade.

OBESIDADE GRAVE: UMA DOENÇA COM SURGIMENTO RECENTE NA CARDIOLOGIA

Além de indivíduos afetados por obesidade visceral, aqueles com obesidade grave (valores de IMC ≥ 40 kg/m² ou IMC ≥ 35 kg/m² com pelo menos uma comorbidade) (53,54) agora representam 9,2% da população dos EUA, e essa categoria tem crescido

rapidamente (6). As estimativas mostram que até 2030, 25% da população dos EUA viverá com obesidade grave (55). A *NCD Risk Factor Collaboration* forneceu os dados mais extensos sobre a prevalência de obesidade em todo o mundo nos últimos 40 anos (56). Esses números são uma fonte de grande preocupação tanto para a prática clínica quanto para a saúde pública.

TABELA 1 Ferramentas clínicas simples para avaliar/gerenciar a obesidade abdominal

Em subgrupos de pacientes com peso normal, com sobrepeso ou que vivem com obesidade, há um aumento linear no risco de DCV em função do aumento da circunferência da cintura, sem valor de ponto de corte óbvio.

No entanto, simplesmente medir apenas o IMC ou a circunferência da cintura não é suficiente para avaliar de maneira ideal a gordura visceral que está associada ao risco de DCV.

Cintura hipertriglicéridêmica, um fenótipo clínico simples definido por uma cintura elevada (≥ 90 cm em homens e ≥ 85 cm em mulheres) combinada com níveis aumentados de triglicérides (≥ 177 mg/dL [2,0 mmol/L] em homens e ≥ 133 mg/dL [1,5 mmol/L] em mulheres), é preditivo da presença de obesidade visceral.

Uma redução da cintura ≥ 4 cm em pacientes com obesidade visceral está associada a melhorias consideráveis em seu perfil de risco de DCV.

IMC = índice de massa corporal; DCV = doença cardiovascular.

A cirurgia bariátrica é indicada em pacientes adultos com IMC ≥ 35 kg/m² e pelo menos uma complicação importante relacionada à obesidade, como diabetes, hipertensão, hiperlipidemia, DAC, refluxo grave ou apnéia obstrutiva do sono, entre outras; ou em pacientes com IMC ≥ 40 kg/m² sem doenças relacionadas à obesidade (54). Para o cardiologista, essa recomendação simples significa que todos os pacientes em prevenção secundária — pacientes com insuficiência cardíaca ou com fatores de risco de DCV e um IMC ≥ 35 kg/m² — são candidatos potenciais à cirurgia bariátrica. Como esse quadro é denominado obesidade “maciça”, “mórbida” ou “grave”, os cardiologistas podem pensar que a maioria de seus pacientes não atende a esse critério diagnóstico. Pacientes com IMC ≥ 35 kg/m² são comuns na prática cardiológica diária. Usando o IMC ≥ 40 kg/m² como limite, a obesidade grave pode representar até 19,7% dos pacientes com insuficiência cardíaca (57); usando o IMC ≥ 35 kg/m² como ponto de corte, isso pode representar até 7,5% dos pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio (58). Pacientes com obesidade grave estão entre aqueles com maior risco de morbidade e mortalidade cardiovascular. Esse grupo também tende a ser mais jovem, com uma alta proporção de mulheres e indivíduos de minorias (59,60). A obesidade grave está associada a outros problemas de saúde importantes que requerem atenção específica em comparação com as formas menos graves e mais comuns de obesidade (21,55,59,61,62).

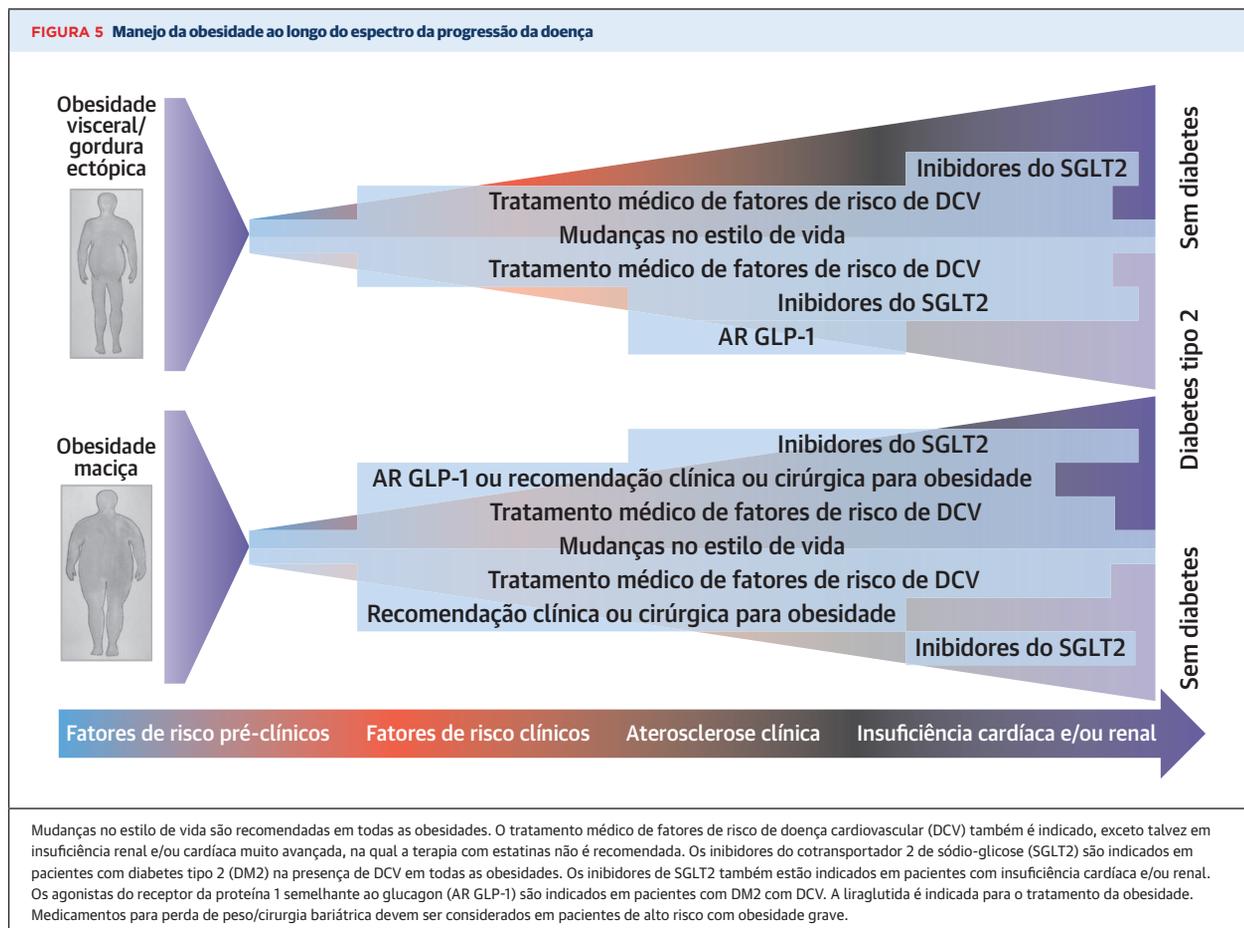
Assim, com base nas diferenças notáveis da expressão fenotípica entre as formas visceral e as formas severas de obesidade, os cardiologistas devem estar cientes de que o risco para a saúde de sobrepeso/obesidade não pode ser diagnosticado unicamente e de modo apropriado com base apenas no excesso de peso ou IMC elevado. Entre os pacientes com sobrepeso e moderadamente obesos, o excesso de acúmulo de TAV e deposição de gordura em locais indesejados são os principais impulsionadores de desfechos de saúde desfavoráveis, independentemente do peso corporal do paciente (7,10,17-20) (Figura 4). A obesidade grave também deve ser reconhecida, porque está associada a

importantes questões de saúde, e é necessário lidar com esse fenótipo de obesidade de alto risco em termos de risco à saúde e manejo clínico (21) (Figura 4).

OBESIDADES: UM DESAFIO PARA AVALIAÇÃO CLÍNICA E MANEJO DE RISCO DE DCV

Embora a base da avaliação de risco de DCV para prevenção primária permaneça a estimativa de risco absoluto de 10 anos usando uma calculadora de risco, o IMC não surgiu como um componente das funções de estimador de risco de Framingham ou equações de coorte agrupadas (PCE, do inglês *pooled cohort equations*) (63), em contraste com a calculadora de risco NICE no Reino Unido. Embora a obesidade esteja associada à piora dos fatores de risco cardiovascular e ao aumento do risco de eventos cardiovasculares, alguns dos eventos podem não ser totalmente explicados pelos fatores de risco de DCV incorporados às PCE (7). Além disso, a taxa de eventos observados entre alguns subconjuntos de indivíduos obesos pode ser menor do que entre aqueles com peso normal, um achado frequentemente referido como o “paradoxo da obesidade” (64). Uma investigação recente incluindo > 37.000 participantes descobriu que as PCE superestimam o risco de DCV em todo o espectro do IMC, com previsão abaixo do ideal nos grupos de maior risco (p. ex., aqueles com IMC > 40 kg/m²). Além disso, as abordagens que consideraram medidas clínicas de obesidade (p. ex., IMC, circunferência da cintura e proteína C reativa de alta sensibilidade) como biomarcadores nas PCE não conseguiram melhorar a estimativa de risco em comparação com as PCE padrão (65). É importante ter em mente o seguinte: 1) As estimativas de risco das PCE podem ser melhoradas com medições de adiposidade visceral e gordura ectópica; e 2) os fenótipos de adiposidade de alto risco são os principais estimuladores de fatores de risco alterados de DCV considerados nas PCE.

Outras ferramentas clínicas além do IMC para estimar a gordura corporal e quantificar os riscos à saúde associados incluem a circunferência da cintura (23), razão cintura-quadril, razão cintura-altura, bioimpedância e absorciometria por duplo raio X, bem como muitos outros índices (66). Todos esses métodos não medem diretamente a adiposidade visceral, portanto, deve-se ter cuidado quando essas ferramentas antropométricas sugerirem apenas um leve aumento na obesidade abdominal e quando os marcadores laboratoriais e outros (como hipertriglicéridemia e excesso de gordura hepática por imagem) forem indicativos de uma grande expansão do depósito de TAV. Na ausência de ferramentas diretas baseadas em imagens, como tomografia computadorizada e ressonância magnética para uso clínico, uma combinação de antropometria



e marcadores laboratoriais pode auxiliar na diferenciação de fenótipos de adiposidade de alto risco. A obesidade visceral costuma ser acompanhada por maior teor de gordura no fígado, levando a um aumento na produção de lipoproteínas de baixíssima densidade ricas em triglicerídeos. A presença combinada de uma circunferência da cintura aumentada e níveis aumentados de triglicerídeos foi associada a uma alta probabilidade (~80%) de grande massa de VAT (67). Desde então, vários estudos confirmaram a noção de que o fenótipo “cintura hipertrigliceridêmica” é uma ferramenta clínica simples e rápida para rastrear a presença de TAV em excesso e gordura ectópica. Dentro de cada categoria de IMC, a presença de circunferência da cintura aumentada (≥ 90 cm em homens e ≥ 85 cm em mulheres) acompanhada por concentrações elevadas de triglicerídeos (≥ 177 mg/dL [2,0 mmol/L] em homens e ≥ 133 mg/dL [1,5 mmol/L] em mulheres) é preditiva de obesidade visceral (Tabela 1). As diretrizes conjuntas da *European Society of Cardiology* (ESC)/*European Atherosclerosis Society* (EAS) categorizaram IMC alto, circunferência da cintura aumentada ou esteatohepatite

não alcoólica como modificadores de risco de DCV (68). Outras ferramentas para estimar a adiposidade visceral foram propostas e incluem a circunferência da cintura e os níveis de triglicerídeos, como o produto de acúmulo de lipídeos (69) e o índice de adiposidade visceral (70).

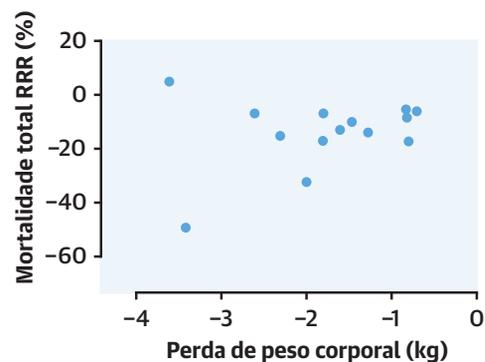
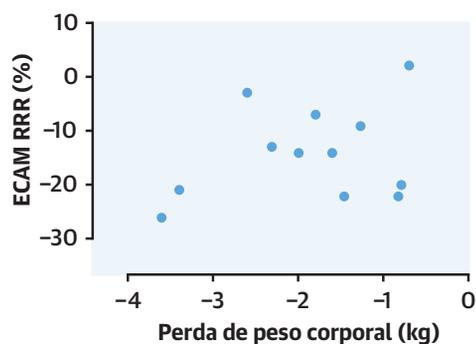
MANEJO CLÍNICO DE FENÓTIPOS DE OBESIDADE DE ALTO RISCO

ESTILO DE VIDA E PREVENÇÃO/REMISSÃO DE DM2 NA OBESIDADE VISCERAL.

Está bem documentado que um esquema diário de exercícios de resistência de intensidade moderada (p. ex., caminhadas de 30 minutos) aumenta agudamente a sensibilidade à insulina (71). O exercício regular de intensidade moderada leva a melhorias da tolerância à glicose e dos níveis de insulina, mesmo na ausência de perda de peso (72,73). Uma caminhada diária de 30-45 minutos é a recomendação mais simples para pacientes com obesidade visceral. Mesmo com peso estável, dados do *EPIC-Norfolk Study* mostraram que indivíduos obesos abdominais fisicamente ativos com características da síndrome

FIGURA 6 Perda de peso induzida por inibidores de SGLT2 e AR GLP-1 e ECAM/mortalidade

Medicação	População	PPC (kg)	ECAM RRR (%)	Mortalidade total RRR (%)
Empaglifozina (PMID: 26378978)	DM2 com DCV	-2,0*†	-14†	-32†
Canaglifozina (PMID: 28605608)	DM2 com DCV	-1,6†	-14†	-13
Dapaglifozina (PMID: 30415602)	DM2 sem DCV	-1,8†		-7
Canaglifozina (PMID: 30990260)	DM2 com DRC	-0,8†	-20†	-17
Ertuglifozina (PMID: 32966714)	DM2 com DCV	-2,6†	-3	-7
Dapaglifozina (PMID: 30415602)	IC sem ou com DM2	-1,8†	-	-17
Empaglifozina (PMID: 32865377)	IC sem ou com DM2	-0,8†	-	-8
Lixisenatida (PMID: 26630143)	DM2 com DCV	-0,7†	2	-6
Exenatida (PMID: 28910237)	DM2 com DCV	-1,3†	-9	-14
Liraglutida (PMID: 27295427)	DM2 com DCV	-2,3†	-13†	-15†
Semaglutida (PMID: 27633186)	DM2 com DCV	-3,6†	-26†	5
Dulaglutida (PMID: 31189511)	DM2 principalmente sem DCV	-1,5†	-22†	-10
Albiglutida (PMID: 30291013)	DM2 com DCV	-0,8†	-22†	-5
Semaglutida oral (PMID: 31185157)	DM2 com DCV	-3,4†	-21†	-49†



Relação entre a diferença relatada da perda média de peso corporal (PPC, em kg) entre o tratamento ativo em comparação com placebo e redução do risco relativo (RRR) de eventos cardiovasculares adversos maiores de 3 pontos (ECAM) (**canto inferior esquerdo**) ou mortalidade total (**canto inferior direito**) dos principais estudos de desfechos cardiovasculares adversos com inibidores do cotransportador 2 de sódio-glicose (SGLT2) ou de agonistas do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (AR GLP-1) em pacientes com diabetes tipo 2 (DM2). *Diferença na perda de peso média estimada a partir de dados relatados em um gráfico. †P < 0,05 entre os grupos de tratamento ativo vs. placebo. DRC = doença renal crônica; DCV = doença cardiovascular; IC = insuficiência cardíaca.

metabólica apresentavam risco 50% menor de DAC em comparação com indivíduos obesos abdominais sedentários; isso ocorre em homens e mulheres (74). Além da perda de peso, a atividade física deve ser considerada um importante objetivo terapêutico no manejo da obesidade visceral de alto risco. Estudos de imagem sugeriram que as melhorias na tolerância à glicose e nos níveis de insulina associados aos exercícios regulares de resistência estavam mais intimamente relacionadas à perda concomitante de TAV do que à perda de peso em si (75,76). São esperadas alterações discordantes no peso corporal em comparação com adiposidade visceral com exercícios regulares, com alguns respondedores elevados para a perda de TAV mostrando nenhuma perda de peso ou perda leve. Esse fenômeno pode ser explicado pelo aumento da massa muscular esquelética com exercícios em alguns pacientes sedentários (76,77).

A modificação do estilo de vida deve ser a pedra angular de qualquer estratégia de prevenção de DCV em todas as obesidades e estágios de doenças crônicas (Figura 5). As diretrizes mais recentes do *American College of Cardiology/American Heart Association* e da ESC/EAS sobre a prevenção primária de DCV reconhecem especificamente que as dietas à base de plantas e mediterrâneas, juntamente com o aumento do consumo de frutas, nozes, vegetais, legumes e proteína magra vegetal ou animal (de preferência, peixe), com as fibras vegetais solúveis e insolúveis inerentes, têm sido consistentemente associadas a um menor risco de mortalidade por todas as causas do que as dietas padrão (68,78). Essas dietas, juntamente com potenciais benefícios sobre a aterosclerose e função endotelial (79), também podem melhorar a adiposidade visceral, especialmente quando combinadas com restrição calórica (80). Diretrizes recentes também recomendam minimizar a ingestão de bebidas adoçadas com açúcar porque seu consumo aumentado está correlacionado com maior risco de resistência à insulina, ganho de TAV e mortalidade (81,82).

A atividade física é um componente essencial de uma estratégia de estilo de vida para prevenir eventos cardiovasculares adversos (83). Evidências consideráveis apoiam as recomendações de atividade física aeróbia para diminuir o risco de DCV (84-86). Um marcador útil de comportamento sedentário é um baixo nível de aptidão cardiorrespiratória, que tem se mostrado um poderoso preditor de risco de DCV (86). A adesão às diretrizes de atividade física permite que indivíduos com má preparação física aumentem a aptidão cardiorrespiratória, de modo que saiam de uma categoria de alto risco (86). É por isso que a aptidão cardiorrespiratória, que não precisa ser avaliada por um teste de esforço máximo, deve ser considerada como outro sinal vital importante (86). O TAV pode ser reduzido pelo exercício

sem perda significativa de peso (20,87). Uma metanálise recente com 3.602 participantes de 17 ensaios clínicos randomizados demonstrou que as intervenções de exercícios resultaram em maior redução do TAV em relação à perda de peso do que as intervenções farmacológicas, sugerindo que o rastreamento da perda de peso sozinho subestima seus benefícios cardiovasculares (87). Pacientes de alto risco com obesidade visceral devem ser aconselhados a participar de programas abrangentes de estilo de vida, apoiando os participantes na adesão à recalibração quantitativa e qualitativa da dieta e atividade física.

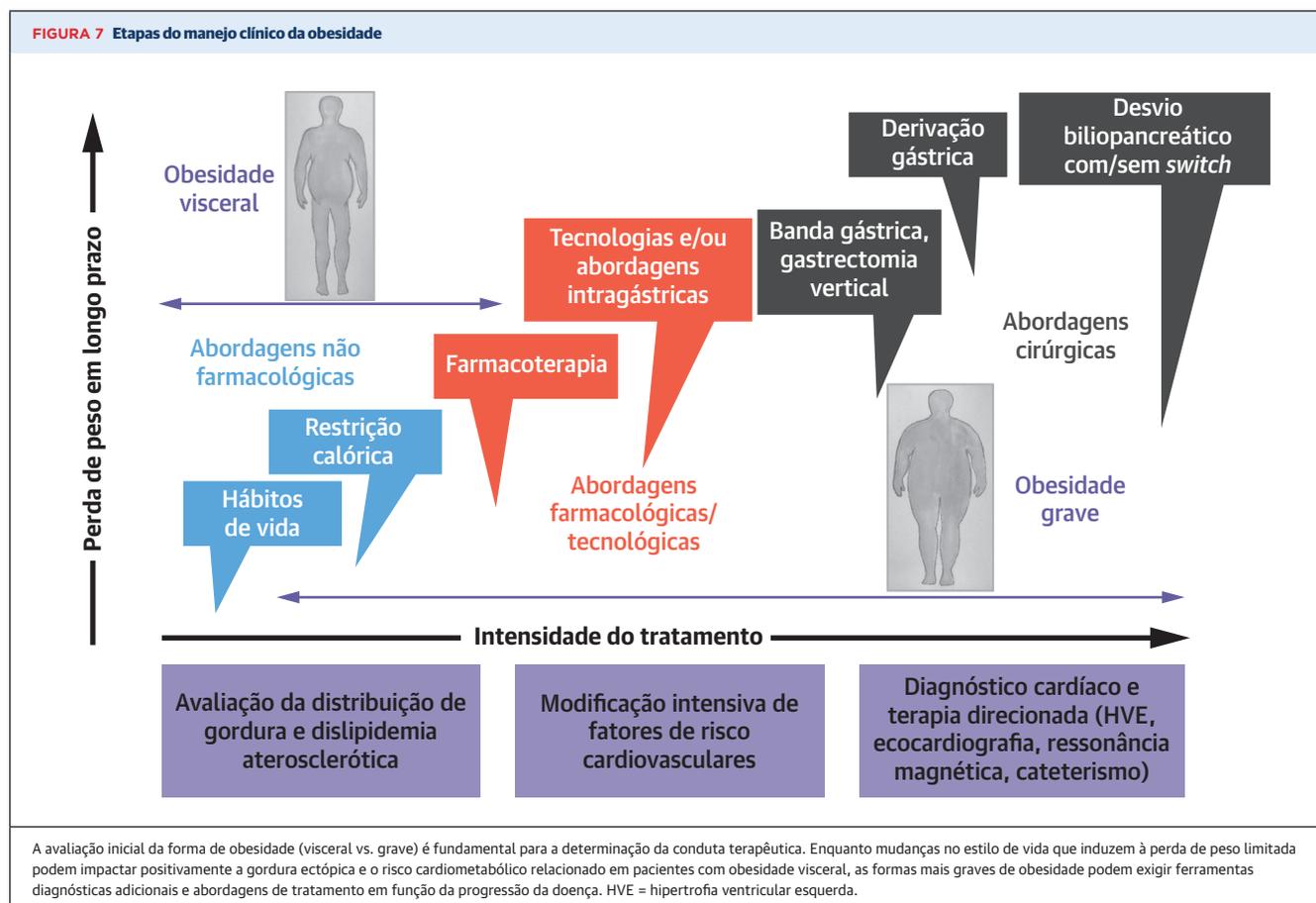
ABORDAGENS CLÍNICAS PARA OBESIDADE GRAVE.

As diretrizes sugerem que as equipes clínicas devem fornecer aconselhamento e promover modificações no estilo de vida antes de considerar a cirurgia para perda de peso (53,54,88,89). No entanto, para a maioria dos pacientes com obesidade grave, essas modificações por si só frequentemente são ineficazes para a manutenção da perda de peso em longo prazo e recuperação metabólica durável. No estudo Look AHEAD (*Action for Health in Diabetes* [Ação para a Saúde no Diabetes]), 74% dos indivíduos que vivem com obesidade grave submetidos a intervenção comportamental intensiva não mantiveram uma perda de peso $\geq 10\%$ do peso corporal inicial após 4 anos. Consequentemente, poucos benefícios foram observados neste subgrupo para fatores de risco de DCV (90).

Algumas opções diferentes estão disponíveis, incluindo cirurgias restritivas ou disabsortivas (61). A cirurgia bariátrica em combinação com modificação do estilo de vida, incluindo exercícios (91), pode resultar em perda significativa de peso em longo prazo (20% a 40% do peso corporal inicial) e melhora ou, em alguns casos, remissão de doenças relacionadas à obesidade, incluindo DM2, apneia do sono, doença hepática gordurosa e hipertensão (92). A idade avançada do paciente por si só não é uma contraindicação para a cirurgia bariátrica. Os desfechos e taxas de complicações para pacientes > 60 anos de idade parecem ser comparáveis aos de uma população mais jovem, independentemente do procedimento cirúrgico realizado (93). As contraindicações para cirurgia bariátrica incluem abuso recente de substâncias, condições psiquiátricas instáveis, diagnóstico de câncer ou expectativa de vida < 5 anos (54).

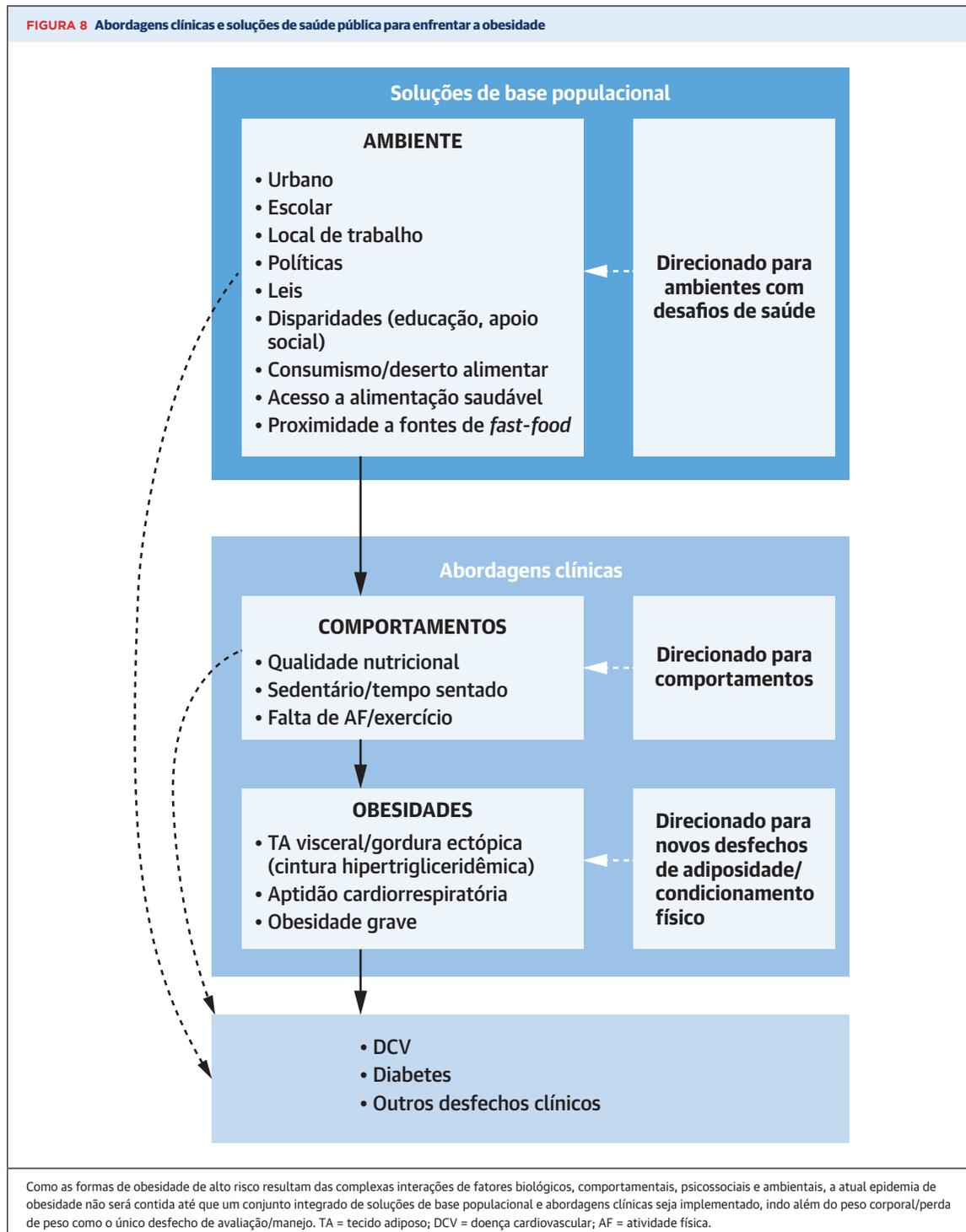
MANEJO FARMACOLÓGICO DE DIABETES E DCV: A CONEXÃO DE ADIPOSIDADE

Apesar de seu efeito neutro sobre o peso e composição corporal, a metformina ainda é a primeira linha de terapia farmacológica na maioria dos pacientes com DM2, devido aos seus possíveis benefícios cardiovasculares,



baixo custo e segurança (94). A metformina exerce seu efeito redutor da glicose por meio da redução da gliconeogênese hepática, mas os mecanismos celulares subjacentes ainda são muito debatidos (95). Entretanto, a metformina não altera o equilíbrio calórico do corpo, e seu valor cardiovascular agregado, se existir, é limitado. Em contraste, os agonistas do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (AR GLP-1) e os inibidores do cotransportador 2 de sódio-glicose (SGLT2) comprovaram benefícios cardiovasculares pelo menos em algumas populações, sendo agora recomendados como terapia de primeira linha em pacientes com DM2 e DCV evidente (94) (Figura 5). Os AR GLP-1 exercem seu efeito de redução da glicose por meio de uma combinação de mecanismos (96). Eles aumentam a estimulação da secreção de insulina dependente da glicose (ou seja, efeito da incretina), que, ao contrário do tratamento com insulina, não causa hipoglicemia. Eles também retardam o esvaziamento gástrico e inibem a secreção de glucagon. Finalmente, os AR GLP-1 aumentam a saciedade e reduzem a ingestão de alimentos, o que leva à perda de peso e melhora a sensibilidade à insulina ao longo do tempo. Os AR GLP-1 liraglutida (97),

semaglutida (98), dulaglutida (99) e albiglutida (100), exceto lixisenatida (101) e exenatida (102), mostraram redução significativa dos eventos cardiovasculares adversos maiores (ECAM) em comparação com placebo em ensaios clínicos randomizados e controlados (Figura 6). Os inibidores de SGLT2 induzem perdas urinárias de glicose e sódio dependentes da glicose sanguínea, levando a uma rápida redução da glicose sanguínea e da pressão arterial, com uma perda calórica levando a uma perda de peso modesta (103). Esses medicamentos também aumentam os níveis de corpos cetônicos e de glucagon, além de estimularem a produção hepática de glicose. Contudo, esses mecanismos ainda não têm uma importância clara em relação aos seus benefícios cardiovasculares. Os inibidores de SGLT2 empagliflozina (104) e canagliflozina (105), exceto ertugliflozina (106), reduziram significativamente os ECAM em comparação com placebo em populações com DM2, principalmente no contexto de prevenção cardiovascular secundária (Figura 6). A dapagliflozina não mostrou uma redução significativa de ECAM em pacientes com DM2 que estavam principalmente em um ambiente de prevenção primária (107) (Figura 6). Todos os inibidores de



SGLT2 testados até agora em grandes ensaios clínicos randomizados relataram redução da hospitalização por insuficiência cardíaca (104-108). A dapagliflozina e a empagliflozina têm eficácia comprovada na redução de eventos clínicos relacionados à insuficiência cardíaca em pacientes com ou sem diabetes e disfunção sistólica

ventricular esquerda, com uma redução de 17% da mortalidade por todas as causas com dapagliflozina, enquanto a empagliflozina não mostrou uma redução significativa da mortalidade (109,110). Os inibidores de SGLT2 demonstraram ser eficazes para retardar a progressão da insuficiência renal em pacientes com doença

renal crônica (108,111). Portanto, são o tratamento de escolha em DM2 com insuficiência cardíaca e/ou renal (Figura 5).

Vários mecanismos foram propostos para explicar os benefícios dos inibidores de AR GLP-1 e SGLT2 para a saúde cardiometabólica (96,103,112,113). Um denominador comum entre essas duas classes é sua capacidade de induzir perda de peso significativa (Figura 6), notadamente perda de TAV. Vários estudos documentaram uma redução de TAV e gordura ectópica com inibidores de SGLT2. O tratamento com dapagliflozina leva à redução do TAV em pacientes com DM2 (114) e perda de gordura intra-hepática em pacientes com DM2 e esteatohepatite não alcoólica (115-117). A dapagliflozina e a canagliflozina também demonstraram reduzir a massa de gordura epicárdica em pacientes com DM2 (118,119). A empagliflozina demonstrou reduzir o fluxo de glicerol derivado do TAV da lipólise intracelular, contribuindo para a gliconeogênese hepática (120), sugerindo uma ligação mecanicista direta entre a redução do TAV e a melhora do controle da glicose. Perdas de TAV e de gorduras ectópicas também foram documentadas com o tratamento com AR GLP-1. O tratamento com liraglutida levou a mais perda de gordura do que o tratamento com estilo de vida em pacientes com pré-diabetes ou DM2, apesar da perda de peso corporal total semelhante (121). A redução do TAV com liraglutida foi associada à redução da gordura intra-hepática, melhora da albuminúria e do controle da glicose (122,123). A liraglutida também reduziu o TAV e a gordura ectópica em participantes sem pré-diabetes ou diabetes que, no entanto, apresentavam alto risco cardiovascular devido à obesidade e à síndrome metabólica. Neste estudo, as perdas de TAV e gordura hepática foram correlacionadas com redução da inflamação e da glicemia de jejum, mesmo entre aqueles com tolerância à glicose basal normal. O tratamento com liraglutida, semaglutida, dulaglutida ou exenatida também induziu uma rápida redução da gordura epicárdica ou intra-hepática (124-128). Outros estudos não conseguiram detectar redução significativa do TAV e de outros depósitos de gordura ectópica com liraglutida em comparação com placebo, apesar do peso e da perda de tecido adiposo subcutâneo (129). A semaglutida e a canagliflozina levaram a uma perda de peso e de TAV semelhante em um raro estudo controlado comparando um AR GLP-1 e um inibidor de SGLT2 (130).

Todos os estudos de resultados cardiovasculares realizados com inibidores de SGLT2 ou AR GLP-1 em pacientes com DM2 mostraram uma redução significativa do peso corporal em comparação com o placebo (Figura 6). No entanto, ainda faltam evidências diretas de que seus benefícios cardiovasculares resultam da perda de TAV. Qualquer perda de peso está associada à redução dos principais fatores de risco

cardiovasculares (131), mas grandes ensaios clínicos randomizados que investigaram o efeito da perda de peso alcançada por mudanças no estilo de vida (Look AHEAD [132]), sibutramina (SCOUT [Sibutramine Cardiovascular Outcomes/Desfechos Cardiovasculares da Sibutramina] [133]) ou lorcaserina (CAMELLIA – TIMI 61 [Cardiovascular and Metabolic Effects of Lorcaserin in Overweight and Obese Patients–Thrombolysis In Myocardial Infarction 61]/Efeitos Cardiovasculares e Metabólicos da Lorcaserina em Pacientes com Sobrepeso e Obesos - Trombólise no Infarto do Miocárdio 61) [134]) não conseguiram demonstrar superioridade na redução de eventos cardiovasculares em sua análise de intenção de tratamento primária. Ainda assim, as análises post hoc dos estudos Look AHEAD e SCOUT mostraram uma redução significativa dos eventos cardiovasculares em pacientes que perderam uma quantidade significativa de peso (135,136). Os resultados de estudos de desfecho cardiovascular em andamento e futuros usando AR GLP-1 e/ou inibidores de SGLT2 para o tratamento de indivíduos não diabéticos com obesidade visceral de alto risco podem fornecer essas evidências.

NOVA ANÁLISE DAS VINHETAS CLÍNICAS

CASO N.º 1. Este paciente acabou sendo encaminhado para um exame de imagem cardiometabólico. A investigação de sua adiposidade regional por ressonância magnética e espectroscopia de ressonância magnética revelou que, apesar de estar com sobrepeso e não ser obeso, ele tinha um grande acúmulo de TAV (adiposidade visceral no percentil 95 para sua idade e IMC), que era acompanhado por um alto teor de gordura hepática (25% fração gordura/água) e por um grande acúmulo de tecido adiposo epicárdico/pericárdico (percentil 90 para sua idade e IMC). Sua circunferência de cintura de 125 cm e concentração elevada de triglicerídeos em jejum (248 mg/dL; 2,8 mmol/L) confirmaram que ele tinha o fenótipo “cintura hipertrigliceridêmica” preditivo de obesidade visceral, dislipidemia e resistência à insulina (67,137). Os níveis de apolipoproteína B e proteína C reativa de alta sensibilidade estavam elevados, sugerindo aumento das concentrações de lipoproteínas aterogênicas e um estado de inflamação subclínica crônica. A qualidade nutricional geral foi investigada por meio de um questionário nutricional simples baseado em alimentos (138) e foi considerada ruim. O paciente foi tratado com um programa simples de intervenção no estilo de vida (Figura 7), em que foi acompanhado, a princípio, bimestralmente por nutricionista credenciada e cinesióloga por 6 meses, posteriormente por interações mensais. Recomendações simples baseadas em alimentação foram fornecidas (corte em 50% na frequência de ingestão de *fast-food* de baixa qualidade

com um aumento correspondente de frutas e vegetais e menos alimentos processados). O paciente foi instruído a aumentar gradualmente seu tempo de caminhada diária para atingir atividade de intensidade moderada por pelo menos 150 min/sem e pelo menos 10.000 passos/d. Após a adaptação adequada, o paciente conseguiu caminhar 30-60 min/d a um ritmo de 100 passos/min, 5 d/sem, e suas sessões de caminhada foram confirmadas por gravação em dispositivo portátil. Um ano depois, ele perdeu 5 kg de peso corporal, e sua circunferência da cintura foi reduzida em 8 cm. Imagens de seu abdômen e fígado revelaram que a adiposidade visceral havia sido reduzida em 30%, com uma redução de 60% na gordura do fígado. As características do perfil dislipidêmico aterogênico haviam melhorado (redução das concentrações de triglicerídeos e aumento dos níveis de HDL-C), além da redução esperada do LDL-C alcançada com a terapia concomitante com estatinas. As melhorias substanciais no perfil de risco cardiometabólico do paciente foram muito além das esperadas com a perda de peso bastante pequena.

CASO N.º 2. Infelizmente, apesar da pouca idade, essa paciente já havia desenvolvido insuficiência cardíaca classe funcional III da *New York Heart Association* em estágio C com fração de ejeção ventricular esquerda preservada (ICFEp), provavelmente relacionada à obesidade grave. Seu ecocardiograma sugeriu disfunção diastólica significativa com evidências de hipertensão pulmonar secundária do grupo 2 segundo a Organização Mundial da Saúde (causada por cardiopatia esquerda). Ela também tinha hipertrofia ventricular esquerda grave, apesar de apenas hipertensão estágio 2 leve. Todas essas anormalidades cardíacas são complicações esperadas de sua obesidade grave, resultantes dos estresses hemodinâmicos e metabólicos significativos associados. Um nível de peptídeo natriurético do tipo N-terminal B deve ser obtido, mas interpretado com cautela, dada a conhecida relação inversa entre o IMC e os níveis de peptídeo natriurético: um valor relativamente baixo não indica ausência de insuficiência cardíaca. No entanto, quando elevado, o peptídeo natriurético tipo N-terminal pró-B é um indicador prognóstico útil na presença de obesidade grave (139), mas aumentará após a perda de peso causada por cirurgia bariátrica (140). Antes de iniciar o tratamento para insuficiência cardíaca específico para obesidade, avaliações adicionais devem ser realizadas para descartar causas secundárias de obesidade (hipotireoidismo grave, síndrome de Cushing e assim por diante), além de outras complicações que podem desempenhar um papel no desenvolvimento de disfunção cardíaca (apneia obstrutiva do sono, síndrome de hipoventilação de obesidade, hipertensão pulmonar, DM2, doença renal

crônica). Embora os diuréticos de alça e as terapias anti-hipertensivas sejam a base do tratamento para ICFEp, outros tratamentos podem ser usados para tratar o defeito subjacente da obesidade e suas consequências. A espironolactona deve ser considerada, porque foi associada a uma melhora significativa no risco de morte cardiovascular, hospitalização por insuficiência cardíaca ou parada cardíaca abortada entre pacientes com ICFEp relacionada à obesidade (141). Um programa de perda de peso direcionado que inclua restrição calórica, aumento da atividade física limitada por sintomas, terapia farmacológica (142) e avaliação para cirurgia bariátrica deve ser iniciado (Figura 7). A cirurgia bariátrica está associada a um risco significativamente menor de ECAM incidentes entre pacientes com DM2 e obesidade (143), estando associada à melhora em vários parâmetros relacionados à insuficiência cardíaca em pacientes com ICFEp (62,144). Os inibidores de SGLT2 devem ser usados em pacientes com DM2 e insuficiência cardíaca. Conforme mencionado, a dapagliflozina reduz a mortalidade total (110), enquanto a empagliflozina reduz as hospitalizações (109) em indivíduos com disfunção sistólica ventricular esquerda. Agora, os inibidores de SGLT2 são recomendados nessas populações (145). Além dos ensaios clínicos em andamento com esses medicamentos em pacientes com diabetes e insuficiência cardíaca, atualmente outros estudos testam seus efeitos nos pacientes com ICFEp (146,147).

O AMBIENTE OBESOGÊNICO COMO BARREIRA AO MANEJO CLÍNICO

Apesar do progresso considerável feito nos últimos 50 anos em nossa compreensão da composição do corpo humano, regulação do balanço energético, metabolismo de lipídios e carboidratos e a biologia geral da adiposidade humana, a prevalência de obesidade ainda está aumentando em todo o mundo (56). As abordagens clínicas direcionadas à perda de peso como desfecho primário tiveram pouco impacto no nível populacional. Devido à ausência de tratamento direcionado ao mecanismo, a abordagem “semelhante à estatina” para controlar formas de obesidade com alto risco de DCV ainda não existe, apesar de alguns resultados promissores obtidos com algumas classes de medicamentos antidiabéticos. Conforme enfatizado nas diretrizes canadenses de obesidade publicadas recentemente (54), controlar a obesidade é muito mais do que uma simples recomendação de comer menos e movimentar-se mais (Figura 8). A avaliação global adequada da história do paciente é necessária para identificar possíveis causas psicossociais (p. ex., baixo nível socioeconômico, insegurança alimentar, ambiente/vizinhança, índices de criminalidade, estabelecimentos de alimentação

locais, acesso a nutrição saudável e vizinhança para caminhar, episódios depressivos, crises pessoais, apoio social e assim por diante) que representam algumas das barreiras na adoção e manutenção de um estilo de vida saudável em longo prazo. Também é óbvio que os ambientes atuais em que vivemos e trabalhamos nem sempre promovem a saúde: proliferação de empregos sedentários, acesso a alimentos altamente processados e com alto teor de energia, altamente comercializados e acessíveis, falta de ambientes que promovam atividade física e alimentação saudável, ambientes urbanos com falta de infraestruturas para passeios, lojas próximas que podem ser acessadas por meio de caminhadas seguras, parques, ciclovias, proliferação de subúrbios, longos deslocamentos por meio de transporte e assim por diante (148,149). As diretrizes europeias (ESC/EAS) recomendam que a privação social ou o estresse psicossocial devem ser levados em consideração na avaliação do risco de DCV (68), enquanto a diretriz de 2019 do *American College of Cardiology/American Heart Association* sobre prevenção primária de DCV também recomenda que os determinantes sociais de saúde sejam considerados (150). A falha em satisfazer às necessidades sociais básicas reduz consideravelmente a probabilidade de sucesso da tentativa da equipe multidisciplinar de recalibrar o estilo de vida em casos de obesidade de alto risco para o manejo ideal do risco cardiometabólico, bem como do bem-estar físico e mental. Como a obtenção dessas informações exige tempo, recursos e especialização adicional, os cardiologistas devem desempenhar um importante papel de liderança na recomendação do desenvolvimento de equipes

clínicas multidisciplinares (nutricionistas, cinesiólogos, psicólogos etc.), bem como na implementação das políticas públicas de saúde necessárias para se ter um impacto de longo prazo nas causas socioeconômicas da obesidade.

APOIO FINANCEIRO E DECLARAÇÕES DOS AUTORES

O Dr. Després é Diretor Científico da Cátedra Internacional de Risco Cardiometabólico, com apoio da Fondation de l'Université Laval. A pesquisa do Dr. Després discutida neste artigo foi e é atualmente apoiada pelo Canadian Institutes of Health Research (bolsa da Fundação: FDN-167278), bem como pela Fundação do Québec Heart and Lung Institute. O Dr. Carpentier detém a Cátedra de Pesquisa do Canadá em Imagem Molecular do Diabetes; e recebeu financiamento para consultoria da Eli Lilly, HLS Therapeutics, Janssen, Novartis Pharmaceuticals Canada e Novo Nordisk Canada. O Dr. Tchernof recebeu financiamento para pesquisa da Johnson & Johnson Medical Companies, Medtronic e Bodynov para estudos não relacionados a este trabalho; tendo recebido honorários de consultoria da Bausch Health e Novo Nordisk. O Dr. Neeland recebeu uma bolsa do National Institutes of Health/NIDDK (K23 DK106520); recebeu honorários por palestras e consultoria da Boehringer Ingelheim, Merck e AMRA Medical; tendo recebido também uma bolsa da Novo Nordisk. O Dr. Poirier recebeu honorários por eventos como CME/consultor/especialista da Abbott, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Bausch Health, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, HLS Therapeutics, Janssen, Merck, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi e Servier.

CORRESPONDÊNCIA: Dr Jean-Pierre Després, VITAM – Centre de recherche en santé durable, CIUSSS de la Capitale-Nationale, 2525, chemin de la Canardière, Pavillon Landry-Poulin, A-2419, Quebec, Quebec G1J 0A4, Canadá. E-mail: Jean-Pierre.Despres.ciusscn@sss.gouv.qc.ca. Twitter: [@CarpentierAndr3](https://twitter.com/CarpentierAndr3).

REFERÊNCIAS

- Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, et al. Diagnostic performance of body mass index to detect obesity in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2007;28(17):2087-93.
- 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(16):e147-239.
- Gonzalez-Muniesa P, Martinez-Gonzalez MA, Hu FB, et al. Obesity. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17034.
- Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, et al. for the GBD 2015 Obesity Collaborators. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med* 2017;377(1):13-27.
- Centers for Disease Control and Prevention. Adult obesity prevalence maps. <https://www.cdc.gov/obesity/data/prevalence-maps.html#overall>. Accessed September 29, 2020.
- Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Prevalence of obesity and severe obesity among adults: United States, 2017-2018. *NCHS Data Brief* No. 360 February 2020. <https://www.cdc.gov/nchs/products/databriefs/db360.htm>. Accessed September 29, 2020.
- Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke L, et al., on behalf of the American Heart Association Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention; and Stroke Council. Obesity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2021;143(21):e984-1010.
- Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004). *Arch Intern Med* 2008;168(15):1617-24.
- Smith GI, Mittendorfer B, Klein S. Metabolically healthy obesity: facts and fantasies. *J Clin Invest* 2019;129(10):3978-89.
- Neeland IJ, Poirier P, Després JP. Cardiovascular and metabolic heterogeneity of obesity: Clinical challenges and implications for management. *Circulation* 2018;137(13):1391-406.
- Camhi SM, Must A, Gona PN, et al. Duration and stability of metabolically healthy obesity over 30 years. *Int J Obes (Lond)* 2019;43(9):1803-10.
- Espinosa De Ycaza AE, Donegan D, Jensen MD. Long-term metabolic risk for the metabolically healthy overweight/obese phenotype. *Int J Obes (Lond)* 2018;42(3):302-9.
- Hansen L, Netterstrom MK, Johansen NB, et al. Metabolically healthy obesity and ischemic heart disease: a 10-year follow-up of the Inter99 study. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(6):1934-42.
- Després JP, Moorjani S, Lupien PJ, Tremblay A, Nadeau A, Bouchard C. Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis* 1990;10(4):497-511.
- Ross R, Léger L, Morris D, de Guise J, Guardo R. Quantification of adipose tissue by MRI: relationship with anthropometric variables. *J Appl Physiol* 1992;72(2):787-95.

16. Tokunaga K, Matsuzawa Y, Ishikawa K, Tarui S. A novel technique for the determination of body fat by computed tomography. *Int J Obes* 1983;7(5):437-45.
17. Després JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 2006;444(7121):881-7.
18. Després JP, Lemieux I, Bergeron J, et al. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28(6):1039-49.
19. Després JP. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. *Circulation* 2012;126(10):1301-13.
20. Neeland IJ, Ross R, Després JP, et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7(9):715-25.
21. Piché ME, Tchernof A, Després JP. Obesity phenotypes, diabetes, and cardiovascular diseases. *Circ Res* 2020;126(11):1477-500.
22. Tchernof A, Després JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev* 2013;93(1):359-404.
23. Ross R, Neeland IJ, Yamashita S, et al. Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a consensus statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. *Nat Rev Endocrinol* 2020;16(3):177-89.
24. Hajer GR, van Haeflten TW, Visseren FL. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur Heart J* 2008;29(24):2959-71.
25. Neeland IJ, Ayers CR, Rohatgi AK, et al. Associations of visceral and abdominal subcutaneous adipose tissue with markers of cardiac and metabolic risk in obese adults. *Obesity (Silver Spring)* 2013;21(9):E439-47.
26. Cartier A, Côté M, Lemieux I, et al. Age-related differences in inflammatory markers in men: contribution of visceral adiposity. *Metabolism* 2009;58(10):1452-8.
27. Jensen MD. Visceral fat: culprit or canary? *Endocrinol Metab Clin North Am* 2020;49(2):229-37.
28. Goossens GH, Moors CC, Jocken JW, et al. Altered skeletal muscle fatty acid handling in subjects with impaired glucose tolerance as compared to impaired fasting glucose. *Nutrients* 2016;8(3):164.
29. Nielsen S, Guo Z, Johnson CM, Hensrud DD, Jensen MD. Splanchnic lipolysis in human obesity. *J Clin Invest* 2004;113(11):1582-8.
30. Normand-Lauzière F, Frisch F, Labbé SM, et al. Increased postprandial nonesterified fatty acid appearance and oxidation in type 2 diabetes is not fully established in offspring of diabetic subjects. *PLoS One* 2010;5(6):e10956.
31. Giacca A, Xiao C, Oprescu AI, Carpentier AC, Lewis GF. Lipid-induced pancreatic beta-cell dysfunction: focus on in vivo studies. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011;300(2):E255-62.
32. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiol Rev* 2018;98(4):2133-223.
33. Bril F, Barb D, Portillo-Sanchez P, et al. Metabolic and histological implications of intrahepatic triglyceride content in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2017;65(4):1132-44.
34. Gastaldelli A, Gaggini M, DeFronzo RA. Role of adipose tissue insulin resistance in the natural history of type 2 diabetes: results from the San Antonio Metabolism study. *Diabetes* 2017;66(4):815-22.
35. Ryden M, Arner P. Cardiovascular risk score is linked to subcutaneous adipocyte size and lipid metabolism. *J Intern Med* 2017;282(3):220-8.
36. Grant RW, Dixit VD. Adipose tissue as an immunological organ. *Obesity (Silver Spring)* 2015;23(3):512-8.
37. Kawai T, Autieri MV, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol* 2021;320(3):C375-91.
38. Lewis GF, Carpentier A, Adeli K, Giacca A. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2002;23(2):201-29.
39. Karpe F, Pinnick KE. Biology of upper-body and lower-body adipose tissue—link to whole-body phenotypes. *Nat Rev Endocrinol* 2015;11(2):90-100.
40. Manolopoulos KN, Karpe F, Frayn KN. Gluteofemoral body fat as a determinant of metabolic health. *Int J Obes (Lond)* 2010;34(6):949-59.
41. Hussain I, Patni N, Garg A. Lipodystrophies, dyslipidaemias and atherosclerotic cardiovascular disease. *Pathology* 2019;51(2):202-12.
42. Mann JP, Savage DB. What lipodystrophies teach us about the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2019;129(10):4009-21.
43. Lotta LA, Gulati P, Day FR, et al. Integrative genomic analysis implicates limited peripheral adipose storage capacity in the pathogenesis of human insulin resistance. *Nat Genet* 2017;49(1):17-26.
44. Jensen MD, Sarr MG, Dumesic DA, Southorn PA, Levine JA. Regional uptake of meal fatty acids in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;285(6):E1282-8.
45. McQuaid SE, Hodson L, Neville MJ, et al. Downregulation of adipose tissue fatty acid trafficking in obesity: a driver for ectopic fat deposition? *Diabetes* 2011;60(1):47-55.
46. Mitrou P, Boutati E, Lambadiari V, et al. Rates of lipid fluxes in adipose tissue in vivo after a mixed meal in morbid obesity. *Int J Obes (Lond)* 2010;34(4):770-4.
47. Labbé SM, Grenier-Larouche T, Noll C, et al. Increased myocardial uptake of dietary fatty acids linked to cardiac dysfunction in glucose-intolerant humans. *Diabetes* 2012;61(11):2701-10.
48. Labbé SM, Noll C, Grenier-Larouche T, et al. Improved cardiac function and dietary fatty acid metabolism after modest weight loss in subjects with impaired glucose tolerance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2014;306(12):E1388-96.
49. Carreau AM, Noll C, Blondin DP, et al. Bariatric surgery rapidly decreases cardiac dietary fatty acid partitioning and hepatic insulin resistance through increased intra-abdominal adipose tissue storage and reduced spillover in type 2 diabetes. *Diabetes* 2020;69(4):567-77.
50. Noll C, Montastier E, Amrani M, et al. Seven-day overfeeding enhances adipose tissue dietary fatty acid storage and decreases myocardial and skeletal muscle dietary fatty acid partitioning in healthy subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2020;318(2):E286-96.
51. Sletten AC, Peterson LR, Schaffer JE. Manifestations and mechanisms of myocardial lipotoxicity in obesity. *J Intern Med* 2018;284(5):478-91.
52. Carpentier AC. Abnormal myocardial dietary fatty acid metabolism and diabetic cardiomyopathy. *Can J Cardiol* 2018;34(5):605-14.
53. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol* 2014;63 25 Pt B:2985-3023.
54. Wharton S, Lau DCW, Vallis M, et al. Obesity in adults: a clinical practice guideline. *CMAJ* 2020;192(31):E875-91.
55. Ward ZJ, Bleich SN, Cradock AL, et al. Projected U.S. state-level prevalence of adult obesity and severe obesity. *N Engl J Med* 2019;381(25):2440-50.
56. NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet* 2017;390(10113):2627-42.
57. Joyce E, Lala A, Stevens SR, et al. Prevalence, profile, and prognosis of severe obesity in contemporary hospitalized heart failure trial populations. *J Am Coll Cardiol HF* 2016;4(12):923-31.
58. Chassé M, Mathieu P, Voisine P, et al. The underestimated belly factor: Waist circumference is linked to significant morbidity following isolated coronary artery bypass grafting. *Can J Cardiol* 2016;32(3):327-35.
59. Hales CM, Fryar CD, Carroll MD, Freedman DS, Ogden CL. Trends in obesity and severe obesity prevalence in US youth and adults by sex and age, 2007-2008 to 2015-2016. *JAMA* 2018;319(16):1723-5.
60. Ogden CL, Fryar CD, Martin CB, et al. Trends in obesity prevalence by race and Hispanic origin-1999-2000 to 2017-2018. *JAMA* 2020;324(12):1208-10.
61. Piché ME, Auclair A, Harvey J, Marceau S, Poirier P. How to choose and use bariatric surgery in 2015. *Can J Cardiol* 2015;31(2):153-66.
62. Rodriguez Flores M, Aguilar Salinas C, Piché ME, Auclair A, Poirier P. Effect of bariatric surgery on heart failure. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2017;15(8):567-79.
63. Goff DC Jr., Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63 25 Pt B:2935-59.
64. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(21):1925-32.
65. Khera R, Pandey A, Ayers CR, et al. Performance of the Pooled Cohort Equations to estimate atherosclerotic cardiovascular disease risk by body mass index. *JAMA Netw Open* 2020;3(10):e2023242.

66. Jayedi A, Soltani S, Zargar MS, Khan TA, Shab-Bidar S. Central fatness and risk of all cause mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of 72 prospective cohort studies. *BMJ* 2020;370:m3324.
67. Lemieux I, Pascot A, Couillard C, et al. Hypertriglyceridemic waist. A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia, hyperapolipoprotein B, small, dense LDL) in men? *Circulation* 2000;102(2):179-84.
68. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41(1):111-88.
69. Kahn HS. The lipid accumulation product is better than BMI for identifying diabetes: a population-based comparison. *Diabetes Care* 2006;29(1):151-3.
70. Amato MC, Giordano C, Galia M, et al. Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care* 2010;33(4):920-2.
71. Perseghin G, Price TB, Petersen KF, et al. Increased glucose transport-phosphorylation and muscle glycogen synthesis after exercise training in insulin-resistant subjects. *N Engl J Med* 1996;335(18):1357-62.
72. Ross R. Does exercise without weight loss improve insulin sensitivity? *Diabetes Care* 2003;26(3):944-5.
73. Goodyear LJ, Kahn BB. Exercise, glucose transport, and insulin sensitivity. *Annu Rev Med* 1998;49:235-61.
74. Broekhuizen LN, Boekholdt SM, Arsenault BJ, et al. Physical activity, metabolic syndrome, and coronary risk: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011;18:209-17.
75. Borel AL, Nazare JA, Smith J, et al. Visceral and not subcutaneous abdominal adiposity reduction drives the benefits of a 1-year lifestyle modification program. *Obesity (Silver Spring)* 2012;20:1223-33.
76. Ross R, Bradshaw AJ. The future of obesity reduction: beyond weight loss. *Nat Rev Endocrinol* 2009;5(6):319-25.
77. Després JP. Obesity and cardiovascular disease: weight loss is not the only target. *Can J Cardiol* 2015;31(2):216-22.
78. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019;73(24):e285-350.
79. Torres-Pena JD, Rangel-Zuniga OA, Alcalá-Díaz JF, Lopez-Miranda J, Delgado-Lista J. Mediterranean diet and endothelial function: A review of its effects at different vascular bed levels. *Nutrients* 2020;12(8):2212.
80. Panizza CE, Lim U, Yonemori KM, et al. Effects of intermittent energy restriction combined with a Mediterranean diet on reducing visceral adiposity: A randomized active comparator pilot study. *Nutrients* 2019;11(6):1386.
81. Jenkins DJA, Dehghan M, Mente A, et al. Glycemic index, glycemic load, and cardiovascular disease and mortality. *N Engl J Med* 2021;384(14):1312-22.
82. Ma J, McKeown NM, Hwang SJ, Hoffmann U, Jacques PF, Fox CS. Sugar-sweetened beverage consumption is associated with change of visceral adipose tissue over 6 years of follow-up. *Circulation* 2016;133(4):370-7.
83. Lear SA, Hu W, Rangarajan S, et al. The effect of physical activity on mortality and cardiovascular disease in 130 000 people from 17 high-income, middle-income, and low-income countries: the PURE study. *Lancet* 2017;390(10113):2643-54.
84. Fletcher GF, Landolfo C, Niebauer J, Ozemek C, Arena R, Lavie CJ. Promoting physical activity and exercise: JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol* 2018;72(14):1622-39.
85. Myers J, McAuley P, Lavie CJ, Després JP, Arena R, Kokkinos P. Physical activity and cardiorespiratory fitness as major markers of cardiovascular risk: their independent and interwoven importance to health status. *Prog Cardiovasc Dis* 2015;57(4):306-14.
86. Ross R, Blair SN, Arena R, et al. Importance of assessing cardiorespiratory fitness in clinical practice: a case for fitness as a clinical vital sign: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2016;134(24):e653-99.
87. Rao S, Pandey A, Garg S, et al. Effect of exercise and pharmacological interventions on visceral adiposity: a systematic review and meta-analysis of long-term randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2019;94(2):211-24.
88. Garvey WT, Mechanick JL, Brett EM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocr Pract* 2016;22 Suppl 3:1-203.
89. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, et al. Metabolic surgery in the treatment algorithm for type 2 diabetes: a joint statement by international diabetes organizations. *Diabetes Care* 2016;39(6):861-77.
90. Unick JL, Beavers D, Bond DS, et al. The long-term effectiveness of a lifestyle intervention in severely obese individuals. *Am J Med* 2013;126(3):236-42. 42 e1-2.
91. Egberts K, Brown WA, Brennan L, O'Brien PE. Does exercise improve weight loss after bariatric surgery? A systematic review. *Obes Surg* 2012;22(2):335-41.
92. Auclair A, Martin J, Bastien M, et al. Is there a role for visceral adiposity in inducing type 2 diabetes remission in severely obese patients following biliopancreatic diversion with duodenal switch surgery? *Obes Surg* 2016;26(8):1717-27.
93. Giordano S, Victorzon M. Bariatric surgery in elderly patients: a systematic review. *Clin Interv Aging* 2015;10:1627-35.
94. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020;43 Suppl 1:S98-110.
95. LaMoia TE, Shulman GI. Cellular and molecular mechanisms of metformin action. *Endocr Rev* 2021;42(1):77-96.
96. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. *Mol Metab* 2021;46:101102.
97. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375(4):311-22.
98. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;381(9):841-51.
99. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al., for the REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394(10193):121-30.
100. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al., for the Harmony Outcomes Committees and Investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392(10157):1519-29.
101. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;373(23):2247-57.
102. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al., for the EXSCEL Study Group. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377(13):1228-39.
103. Perry RJ, Shulman GI. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: Understanding the mechanisms for therapeutic promise and persisting risks. *J Biol Chem* 2020;295(42):14379-90.
104. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al., for the EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373(22):2117-28.
105. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al., for the CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377(7):644-57.
106. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al., for the VERTIS CV Investigators. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020;383(15):1425-35.
107. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al., for the DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380(4):347-57.
108. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al., for the CREDESCENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380(24):2295-306.
109. Packer M, Anker SD, Butler J, et al., for the EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;383(15):1413-24.
110. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al., for the DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381(21):1995-2008.
111. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al., for the DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383(15):1436-46.
112. Drucker DJ. The ascending GLP-1 road from clinical safety to reduction of cardiovascular complications. *Diabetes* 2018;67(9):1710-9.
113. Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit

- beyond glycaemic control. *Nat Rev Cardiol* 2020;17(12):761-72.
114. Bolinder J, Ljunggren O, Kullberg J, et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(3):1020-31.
115. Shimizu M, Suzuki K, Kato K, et al. Evaluation of the effects of dapagliflozin, a sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor, on hepatic steatosis and fibrosis using transient elastography in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Obes Metab* 2019;21(2):285-92.
116. Arase Y, Shiraiishi K, Anzai K, et al. Effect of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors on liver fat mass and body composition in patients with nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus. *Clin Drug Investig* 2019;39(7):631-41.
117. Latva-Rasku A, Honka MJ, Kullberg J, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin reduces liver fat but does not affect tissue insulin sensitivity: A randomized, double-blind, placebo-controlled study with 8-week treatment in type 2 diabetes patients. *Diabetes Care* 2019;42(5):931-7.
118. Iacobellis G, Gra-Menendez S. Effects of dapagliflozin on epicardial fat thickness in patients with type 2 diabetes and obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2020;28(6):1068-74.
119. Yagi S, Hirata Y, Ise T, et al. Canagliflozin reduces epicardial fat in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr* 2017;9:78.
120. Neeland IJ, de Albuquerque Rocha N, Hughes C, Ayers CR, Malloy CR, Jin ES. Effects of empagliflozin treatment on glycerol-derived hepatic gluconeogenesis in adults with obesity: a randomized clinical trial. *Obesity (Silver Spring)* 2020;28(7):1254-62.
121. Santilli F, Simeone PG, Guagnano MT, et al. Effects of liraglutide on weight loss, fat distribution, and beta-cell function in obese subjects with prediabetes or early type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2017;40(11):1556-64.
122. Bouchi R, Nakano Y, Fukuda T, et al. Reduction of visceral fat by liraglutide is associated with ameliorations of hepatic steatosis, albuminuria, and micro-inflammation in type 2 diabetic patients with insulin treatment: a randomized control trial. *Endocr J* 2017;64(3):269-81.
123. van Eyk HJ, Paiman EHM, Bizino MB, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomised trial to assess the effect of liraglutide on ectopic fat accumulation in South Asian type 2 diabetes patients. *Cardiovasc Diabetol* 2019;18(1):87.
124. Iacobellis G, Mohseni M, Bianco SD, Banga PK. Liraglutide causes large and rapid epicardial fat reduction. *Obesity (Silver Spring)* 2017;25(2):311-6.
125. Iacobellis G, Villasante Fricke AC. Effects of semaglutide versus dulaglutide on epicardial fat thickness in subjects with type 2 diabetes and obesity. *J Endocr Soc* 2020;4(4):bvz042.
126. Dutour A, Abdesselam I, Ancel P, et al. Exenatide decreases liver fat content and epicardial adipose tissue in patients with obesity and type 2 diabetes: a prospective randomized clinical trial using magnetic resonance imaging and spectroscopy. *Diabetes Obes Metab* 2016;18(9):882-91.
127. Yan J, Yao B, Kuang H, et al. Liraglutide, sitagliptin, and insulin glargine added to metformin: The effect on body weight and intrahepatic lipid in patients with type 2 diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2019;69(6):2414-26.
128. Neeland IJ, Marso SP, Ayers CR, et al. Effects of liraglutide on visceral and ectopic fat in adults with overweight/obesity at high cardiovascular risk: a randomized clinical trial. Paper presented at: American Diabetes Association Scientific Sessions; June 25-29, 2021.
129. Bizino MB, Jazet IM, de Heer P, et al. Placebo-controlled randomised trial with liraglutide on magnetic resonance endpoints in individuals with type 2 diabetes: a pre-specified secondary study on ectopic fat accumulation. *Diabetologia* 2020;63(1):65-74.
130. McCrimmon RJ, Catarig AM, Frias JP, et al. Effects of once-weekly semaglutide vs once-daily canagliflozin on body composition in type 2 diabetes: a substudy of the SUSTAIN 8 randomised controlled clinical trial. *Diabetologia* 2020;63(3):473-85.
131. Zomer E, Gurusamy K, Leach R, et al. Interventions that cause weight loss and the impact on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2016;17(10):1001-11.
132. Wing RR, Bolin P, Brancati FL, et al., for the Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369(2):145-54.
133. James WP, Caterson ID, Coutinho W, et al., for the SCOUT Investigators. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med* 2010;363(10):905-17.
134. Bohula EA, Wiviott SD, McGuire DK, et al. Cardiovascular safety of lorcaserin in overweight or obese patients. *N Engl J Med* 2018;379(12):1107-17.
135. Caterson ID, Finer N, Coutinho W, et al. Maintained intentional weight loss reduces cardiovascular outcomes: results from the Sibutramine Cardiovascular OUTcomes (SCOUT) trial. *Diabetes Obes Metab* 2012;14(6):523-30.
136. Gregg EW, Jakicic JM, Blackburn G, et al., for the Look AHEAD Research Group. Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4(11):913-21.
137. Lemieux I, Poirier P, Bergeron J, et al. Hypertriglyceridemic waist: a useful screening phenotype in preventive cardiology? *Can J Cardiol* 2007;23 Suppl B:23B-31B.
138. Bailey RL, Miller PE, Mitchell DC, et al. Dietary screening tool identifies nutritional risk in older adults. *Am J Clin Nutr* 2009;90(1):177-83.
139. Singh S, Pandey A, Neeland IJ. Diagnostic and prognostic considerations for use of natriuretic peptides in obese patients with heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2020;63(5):649-55.
140. Martin J, Bergeron S, Pibarot P, et al. Impact of bariatric surgery on N-terminal fragment of the prohormone brain natriuretic peptide and left ventricular diastolic function. *Can J Cardiol* 2013;29(8):969-75.
141. Cohen JB, Schrauben SJ, Zhao L, et al. Clinical phenogroups in heart failure with preserved ejection fraction: Detailed phenotypes, prognosis, and response to spironolactone. *J Am Coll Cardiol HF* 2020;8(3):172-84.
142. Pirllet C, Poirier P, Cieza T, et al. Clinical impact of weight-loss pharmacotherapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *Am J Cardiovasc Drugs* 2021;21(3):271-81.
143. Aminian A, Zajchek A, Arterburn DE, et al. Association of metabolic surgery with major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and obesity. *JAMA* 2019;322:1271-82.
144. McDowell K, Petrie MC, Raihan NA, Logue J. Effects of intentional weight loss in patients with obesity and heart failure: a systematic review. *Obes Rev* 2018;19(9):1189-204.
145. O'Meara E, McDonald M, Chan M, et al. CCS/CHFS heart failure guidelines: clinical trial update on functional mitral regurgitation, SGLT2 inhibitors, ARNI in HFpEF, and tafamidis in amyloidosis. *Can J Cardiol* 2020;36(2):159-69.
146. Anker SD, Butler J, Filippatos GS, et al., for the EMPEROR-Preserved Trial Committees and Investigators. Evaluation of the effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure and a preserved ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Preserved Trial. *Eur J Heart Fail* 2019;21(10):1279-87.
147. Williams DM, Evans M. Dapagliflozin for heart failure with preserved ejection fraction: Will the DELIVER study deliver? *Diabetes Ther* 2020;11(10):2207-19.
148. Blucher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol* 2019;15(5):288-98.
149. Rajan S, McKee M, Rangarajan S, et al. Association of symptoms of depression with cardiovascular disease and mortality in low-, middle-, and high-income countries. *JAMA Psychiatry* 2020;77(10):1052-63.
150. 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(10):e177-232.

PALAVRAS-CHAVE doença cardiovascular, deposição de gordura ectópica, obesidade maciça, diabetes tipo 2, obesidade visceral



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

COMENTÁRIO EDITORIAL



Por que os cardiologistas devem estar atentos à obesidade?

Marianna Deway Andrade Dracoulakis, MD, PhD*

A obesidade é um dos mais graves problemas de saúde pública do mundo, sendo reconhecida como uma doença crônica progressiva e não somente como um fator de risco para outras doenças¹. Além disso, a obesidade está associada a uma menor expectativa de vida² e de qualidade de vida, além de gerar um impacto negativo do ponto de vista socioeconômico. Dados do ano de 2016 publicados pela Organização Mundial de Saúde apontam que 13% dos adultos eram obesos e 39% tinham critérios de sobrepeso³. Essa elevada prevalência e crescente incidência tornam a obesidade um desafio prioritário para todos os profissionais de saúde da atualidade. O manejo da obesidade deve se iniciar na prevenção primária universal e pelo diagnóstico precoce. Reconhece-se que o tratamento é complexo e deve ser multiprofissional, direcionado tanto para obesidade quanto para os fatores de risco cardiovascular frequentemente associados. Mais recentemente, a identificação de um perfil de maior risco cardiometabólico, caracterizado pela presença de elevado percentual de gordura visceral vem chamando a atenção dos profissionais de saúde, em especial dos cardiologistas⁴.

Nessa edição em língua portuguesa do *JACC*, os autores revisam⁵ a importância epidemiológica da obesidade e o seu impacto nas doenças cardiovasculares e evidenciam os desafios no diagnóstico e tratamento da obesidade. Alguns pontos-chaves dessa revisão devem ser destacados:

1. A obesidade é uma doença heterogênea e multifatorial;
2. Apesar do diagnóstico e classificação de obesidade ser tradicionalmente feito pelo cálculo do índice de massa corporal (IMC), existem outras formas de identificação de pacientes com sobrepeso/obesidade visceral;

3. As medidas de circunferência abdominal, relação cintura-quadril, circunferência/altura, bioimpedância, absorciometria, identificação da cintura hipertriglicéridêmica e análise de exames de imagem (tomografia/ressonância) podem auxiliar na avaliação da obesidade visceral;
4. O excesso de obesidade visceral é um preditor de risco cardiometabólico independente do IMC;
5. A obesidade visceral está associada a maior risco de doenças cardiovasculares e outras doenças sistêmicas, porém se essa associação é independente de outros fatores como a HAS e diabetes, ainda é controverso;
6. O tratamento deve ser direcionado para obesidade e fatores de risco cardiovascular associados (exemplo de HAS e diabetes);
7. À mudança de estilo de vida podem ser associados terapias medicamentosas;
8. Nos pacientes com obesidade e diabetes, novas classes de medicamentos estão disponíveis (inibidores do SGLT2 e agonistas do GLP1) com impacto na morbimortalidade cardiovascular;
9. O tratamento cirúrgico pode ser uma opção para os pacientes com obesidade grave;
10. Apesar dos tratamentos disponíveis, a prevalência da obesidade continua aumentando em todo o mundo;
11. O reconhecimento e tratamento do ambiente obesogênico são necessários para se ampliar os benefícios do tratamento em nível populacional.

IMPLICAÇÕES

Considerando a importância epidemiológica da obesidade na população brasileira⁶ e o impacto da obesidade

na incidência e gravidade das doenças cardiovasculares, essa revisão é de grande relevância científica no nosso meio. É importante ressaltar o conhecimento de que a utilização de outras ferramentas, além do IMC, pode levar a melhor identificação de pacientes obesos e com sobrepeso que possuem maior risco cardiometabólico, representados pelos indivíduos com maior percentual de gordura visceral. Ainda, o diagnóstico mais preciso e precoce, a utilização de novas classes de medicamentos e medidas públicas socioeducativas de prevenção primária e secundária podem tornar o tratamento da

obesidade mais efetivo, reduzindo as taxas de complicações cardiovasculares.

CONCLUSÕES

A obesidade é uma doença de fisiopatologia multifatorial, associada a maior incidência de doenças cardiovasculares e mortalidade. O melhor reconhecimento da importância epidemiológica e da necessidade de tratamento em múltiplos níveis pode ajudar no melhor enfrentamento dessa grave doença.

REFERÊNCIAS

1. Bray GA, Kim KK, Wilding JPH; World Obesity Federation. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obes Rev.* 2017 Jul;18(7):715-723.
2. Global BMI Mortality Collaboration, Di Angelantonio E, Bhupathiraju ShN, Wormser D, Gao P, Kaptoge S, Berrington de Gonzalez A, Cairns BJ, Huxley R, Jackson ChL, Joshy G, Lewington S, Manson JE, Murphy N, Patel AV, Samet JM, Woodward M, Zheng W, Zhou M, Bansal N, Barricarte A, Carter B, Cerhan JR, Smith GD, Fang X, Franco OH, Green J, Halsey J, Hildebrand JS, Jung KJ, Korda RJ, McLerran DF, Moore SC, O'Keeffe LM, Paige E, Ramond A, Reeves GK, Rolland B, Sacerdote C, Sattar N, Sofianopoulou E, Stevens J, Thun M, Ueshima H, Yang L, Yun YD, Willeit P, Banks E, Beral V, Chen Zh, Gapstur SM, Gunter MJ, Hartge P, Jee SH, Lam TH, Peto R, Potter JD, Willett WC, Thompson SG, Danesh J, Hu FB. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet.* 2016 Aug 20;388(10046):776-86.
3. World Health Organization. 2021. Obesity and overweight. Retirado de <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
4. Neeland IJ, Ross R, Després JP, et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7(9):715-25.
5. Després JP, Carpentier AC, Tchernof A, Neeland IJ, Poirier P. Management of Obesity in Cardiovascular Practice: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol.* 2021 Aug 3;78(5):513-531.
6. Ferreira APS, Szwarcwald CL, Damacena GN. Prevalence of obesity and associated factors in the Brazilian population: a study of data from the 2013 National Health Survey. *Rev Bras Epidemiol.* 2019 Apr 1;22:e190024.

TÓPICO DE REVISÃO SEMANAL DO JACC

Avaliação de viabilidade miocárdica antes da revascularização cirúrgica na cardiomiopatia isquêmica



Tópico de revisão semanal do JACC

Julio A. Panza, MD,^{a,b} Lukasz Chrzanowski, MD,^c Robert O. Bonow, MD^d

RESUMO

A cardiomiopatia isquêmica resulta da combinação entre cicatriz com substituição por fibrose e áreas viáveis do miocárdio disfuncional que podem melhorar a função contrátil com a revascularização. Estudos observacionais relataram que apenas pacientes com quantidades substanciais de viabilidade miocárdica apresentaram melhores desfechos após a revascularização cirúrgica. Assim, técnicas não invasivas específicas evoluíram para quantificar o miocárdio viável com o objetivo de selecionar pacientes para esse tipo de intervenção terapêutica. No entanto, ensaios prospectivos não confirmaram a interação entre a viabilidade miocárdica e o efeito terapêutico da revascularização. Além disso, observações recentes indicam que a recuperação da função ventricular esquerda não é o mecanismo principal através do qual a revascularização cirúrgica melhora o prognóstico. Neste artigo, os autores descrevem uma aplicação mais contemporânea dos testes de viabilidade, com base no conceito alternativo de que o objetivo principal da revascularização cirúrgica é prevenir danos adicionais ao proteger o miocárdio viável residual de eventos coronarianos agudos subsequentes. (J Am Coll Cardiol 2021;78:1068-1077) © 2021 pela American College of Cardiology Foundation.

A cardiopatia isquêmica é a causa mais comum de insuficiência cardíaca (IC) com fração de ejeção (FE) reduzida (1), além de ser o fator mais importante que contribui para os aumentos recentes e projetados para a incidência de IC no mundo (2). O mecanismo através do qual a cardiopatia isquêmica leva à IC é baseado no desenvolvimento de disfunção sistólica no ventrículo esquerdo (VE), que normalmente resulta de infarto(s) agudo(s) do miocárdio prévio(s) e, alternativamente, de um processo insidioso de declínio progressivo da função sistólica sem episódios reconhecidos de síndromes coronarianas agudas. Assim, o termo cardiomiopatia isquêmica descreve a síndrome de IC causada por disfunção sistólica do VE crônica resultante de doença arterial coronariana

(DAC) subjacente (3). Um aspecto fisiopatológico extremamente importante da cardiomiopatia isquêmica é que o comprometimento na função contrátil do VE é normalmente causado pela combinação entre cicatriz com substituição por fibrose e áreas viáveis do miocárdio disfuncional. Essas áreas podem ser explicadas por atordoamento ou hibernação, conforme discutido na próxima seção, e oferecem o potencial para melhora na função contrátil através da revascularização. Esse aspecto fisiopatológico tem implicações significativas no manejo dos pacientes com cardiomiopatia isquêmica. Por isso, o reconhecimento da viabilidade miocárdica em regiões com função sistólica escassa tem sido o foco de interesse e investigação intensos nas últimas décadas.



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

^aDepartamento de Cardiologia, Westchester Medical Center, Valhalla, Nova Iorque, EUA; ^bNew York Medical College, Valhalla, Nova Iorque, EUA; ^cMedical University of Lodz, Lodz, Polónia; e ^dNorthwestern University, Chicago, Illinois, EUA.

Os autores atestam que estão em conformidade com os comitês de estudos em seres 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, visite o [Author Center](#).

Manuscrito recebido em 6 de abril de 2021; manuscrito revisado recebido em 21 de junho de 2021, aceito em 2 de julho de 2021.

DESTAQUES

- O miocárdio isquêmico não contrátil pode recuperar a sua função após a revascularização, mas a recuperação da função ventricular não é o mecanismo principal através do qual a revascularização cirúrgica melhora o prognóstico.
- O principal benefício da revascularização cirúrgica é a prevenção de danos adicionais causados por eventos coronarianos agudos subsequentes.
- Os testes de viabilidade podem facilitar uma avaliação da probabilidade de revascularização bem-sucedida dos segmentos miocárdicos viáveis.

MECANISMOS DO MIOCÁRDIO DISFUNCIONAL E VIÁVEL

A definição fundamental de viabilidade miocárdica se refere ao músculo cardíaco que está vivo, não morto. Quando aplicado à área clínica, no entanto, o conceito de viabilidade miocárdica foi desenvolvido para delinear que a disfunção sistólica do VE na cardiopatia isquêmica nem sempre representa danos irreversíveis e que o miocárdio disfuncional e viável tem o potencial de melhorar a sua função sistólica após a revascularização (4-7). Dois mecanismos básicos de disfunção isquêmica irreversível foram descritos: atordoamento miocárdico e hibernação miocárdica.

O atordoamento miocárdico foi definido como “disfunção ventricular pós-isquemia prolongada que ocorre após episódios breves de isquemia não letal” (8). Esse fenômeno é representado pela disfunção transitória do VE comumente observada após um infarto agudo do miocárdio tratado com reperfusão imediata (Figura 1, superior).

O termo hibernação miocárdica foi cunhado pela primeira vez (9) para cogitar a hipótese de um mecanismo subjacente à reversibilidade da disfunção contrátil após a revascularização em pacientes com cardiomiopatia isquêmica (10). De acordo com esse conceito, a disfunção crônica do VE resulta do mecanismo adaptativo do miocárdio a um estado de fluxo sanguíneo extremamente reduzido. Assim, um novo equilíbrio entre demanda e oferta é estabelecido, na qual o fluxo e a função são pareados — ambos a níveis significativamente reduzidos — para evitar a isquemia e a morte celular (11).

Um mecanismo alternativo é o atordoamento repetitivo causado por episódios recorrentes de isquemia reversível. Esse mecanismo é fundamentado no achado de fluxo sanguíneo normal em repouso em áreas com

disfunção sistólica (12), validado por modelos animais (13). Com esse mecanismo, o fluxo sanguíneo em repouso é normal, mas a reserva de fluxo coronariano é extremamente reduzida. Consequentemente, qualquer caso de aumento da demanda miocárdica por oxigênio leva à isquemia diversas vezes durante a vida cotidiana (Figura 2A). Isso resulta em disfunção sistólica crônica porque o miocárdio não tem tempo suficiente para recuperar a força contrátil antes que ocorra outro episódio de isquemia (Figura 2B).

Por fim, foi sugerido, com base nas evidências dos modelos animais, que o atordoamento e a hibernação representam um *continuum* no desenvolvimento de cardiomiopatia isquêmica (14). De acordo com essa proposta, o atordoamento repetitivo com níveis basais normais de fluxo sanguíneo é o estágio inicial, seguido de reduções no fluxo em repouso como resultado — e não causa — da disfunção contrátil crônica (15).

É importante ressaltar que a revascularização bem-sucedida tem o potencial de melhorar a disfunção crônica do VE independentemente do mecanismo que a causou. Assim, no paradigma da hibernação miocárdica, a revascularização leva a aumentos no fluxo sanguíneo em repouso, restaurando, dessa forma, a função contrátil nos segmentos afetados (Figura 1, inferior). Concomitantemente, a revascularização bem-sucedida aumenta a reserva de fluxo coronariano, atenuando, assim, a repetição de episódios de isquemia miocárdica responsável pelo atordoamento repetitivo (Figura 2C).

VIABILIDADE MIOCÁRDICA E RECUPERAÇÃO DA FUNÇÃO DO VE

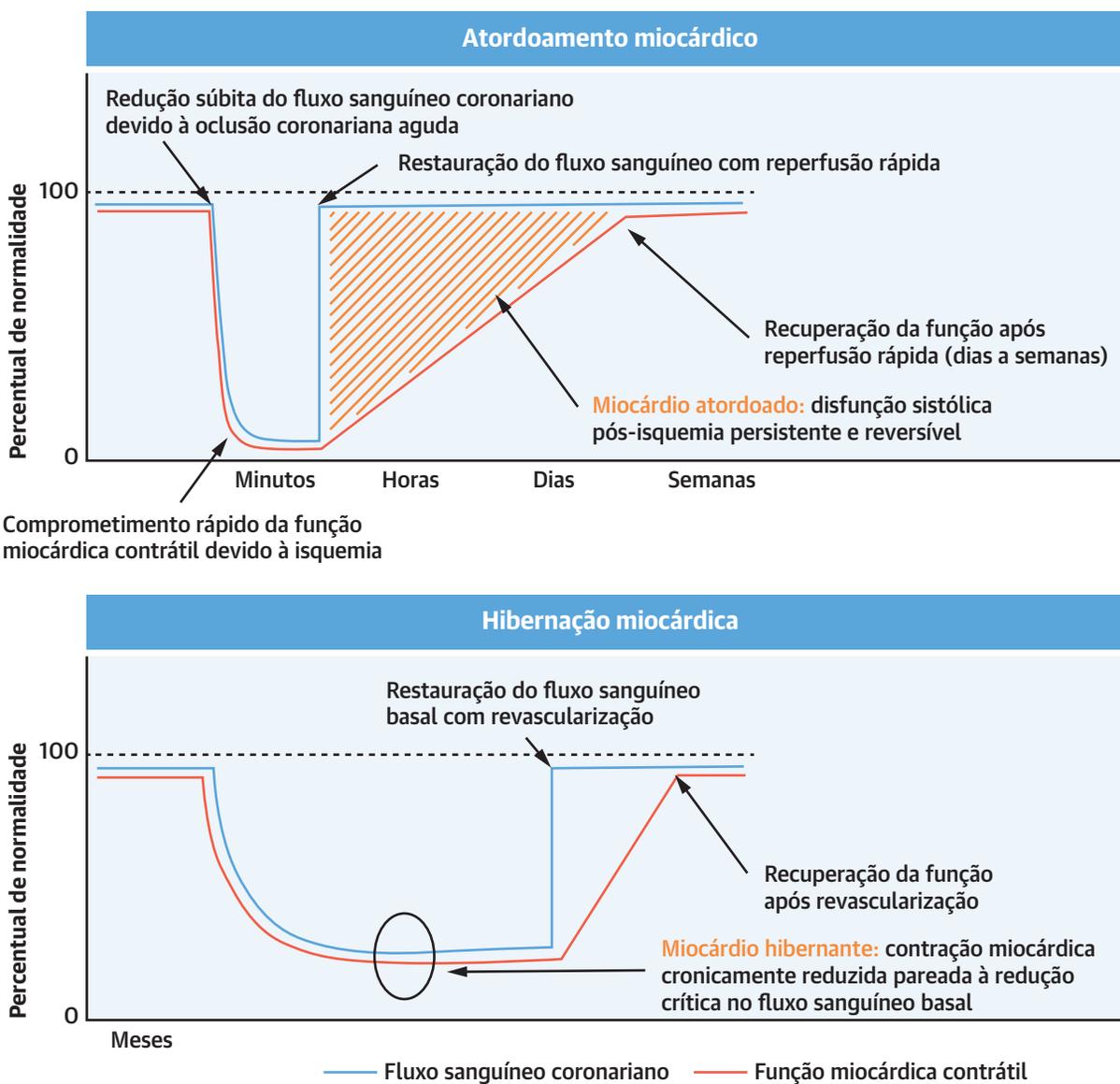
Quando aplicada à prática clínica, a definição de viabilidade miocárdica foi ligada ao potencial de o miocárdio disfuncional melhorar sua força contrátil após a revascularização. De modo geral, entende-se que o miocárdio disfuncional que não melhorou após uma revascularização bem-sucedida não era viável, se analisado retrospectivamente.

Embora a melhora na função sistólica do VE seja um efeito benéfico da revascularização coronariana, o conceito clínico diverge da definição fundamental de miocárdio viável (ou seja, o miocárdio que está vivo) no sentido de requerer a restauração da função como prova da viabilidade. No entanto, diversas possibilidades diferentes podem explicar a presença de miocárdio disfuncional viável que não tem a sua função melhorada após a revascularização. Estão incluídas a presença de viabilidade limitada às camadas subepicárdicas dos

ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

- CRM = cirurgia de revascularização miocárdica
- DAC = doença arterial coronariana
- FE = fração de ejeção
- FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo
- IC = insuficiência cardíaca
- ICP = intervenção coronária percutânea
- SPECT = tomografia computadorizada de emissão de fóton único
- PET = tomografia por emissão de pósitrons
- VE = ventrículo esquerdo

FIGURA 1 Mecanismos do miocárdio disfuncional e viável



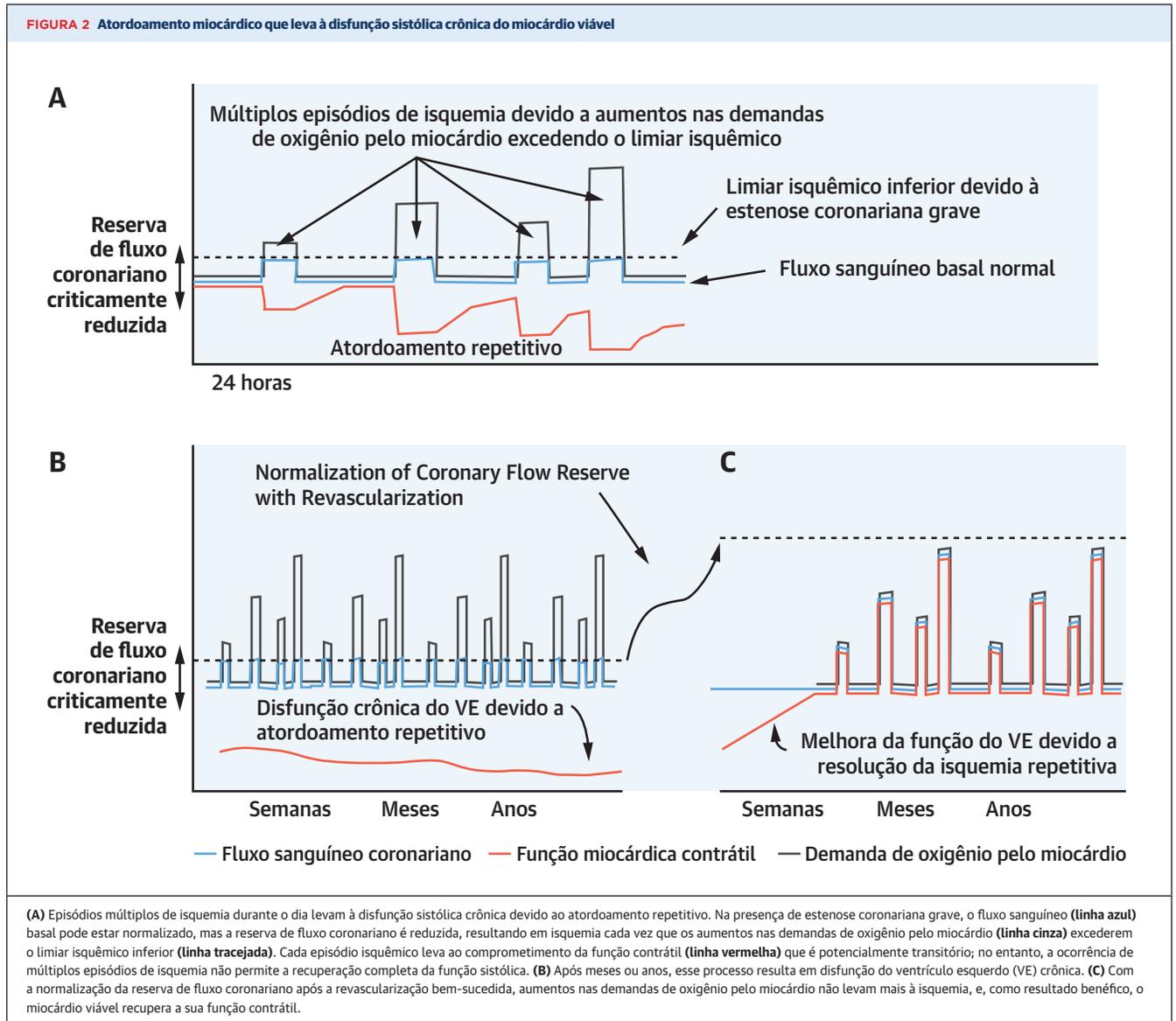
Dois mecanismos básicos de disfunção isquêmica irreversível foram propostos: atordoamento miocárdico e hibernação miocárdica. O atordoamento miocárdico (**superior**) é um processo de disfunção sistólica reversível após um episódio de isquemia transitória, como um infarto agudo do miocárdio com reperfusão rápida. Uma interrupção súbita do fluxo sanguíneo coronariano (**linha azul**) é seguida por comprometimento imediato da função contrátil miocárdica (**linha vermelha**). Se a oclusão coronariana desaparecer e a restauração do fluxo sanguíneo ocorrer em alguns minutos, o miocárdio atordoado recuperará sua função dentro de dias ou semanas. A hibernação miocárdica (**inferior**) se refere a um estado crônico de redução pareada do fluxo sanguíneo coronariano e da contração miocárdica. Esse mecanismo adaptativo evita a isquemia às custas da função sistólica ventricular esquerda cronicamente prejudicada. Com a restauração do fluxo sanguíneo após a revascularização coronariana bem-sucedida, o miocárdio hibernado recupera a sua função sistólica dentro de semanas ou meses.

segmentos com fibrose subendocárdica e a ocorrência de infarto perioperatório apesar da proteção adequada com cardioplegia (16).

O requisito para a melhora na função sistólica com a revascularização ser o padrão de referência final quanto à viabilidade miocárdica tem conotações importantes. Do ponto de vista diagnóstico, significa que apenas os segmentos do VE que melhorarem a

sua função após a revascularização devem ser considerados viáveis. Todos os estudos que investigaram a sensibilidade e a especificidade de técnicas variadas para avaliar a viabilidade miocárdica utilizaram a recuperação da função após a revascularização como o padrão-ouro (17).

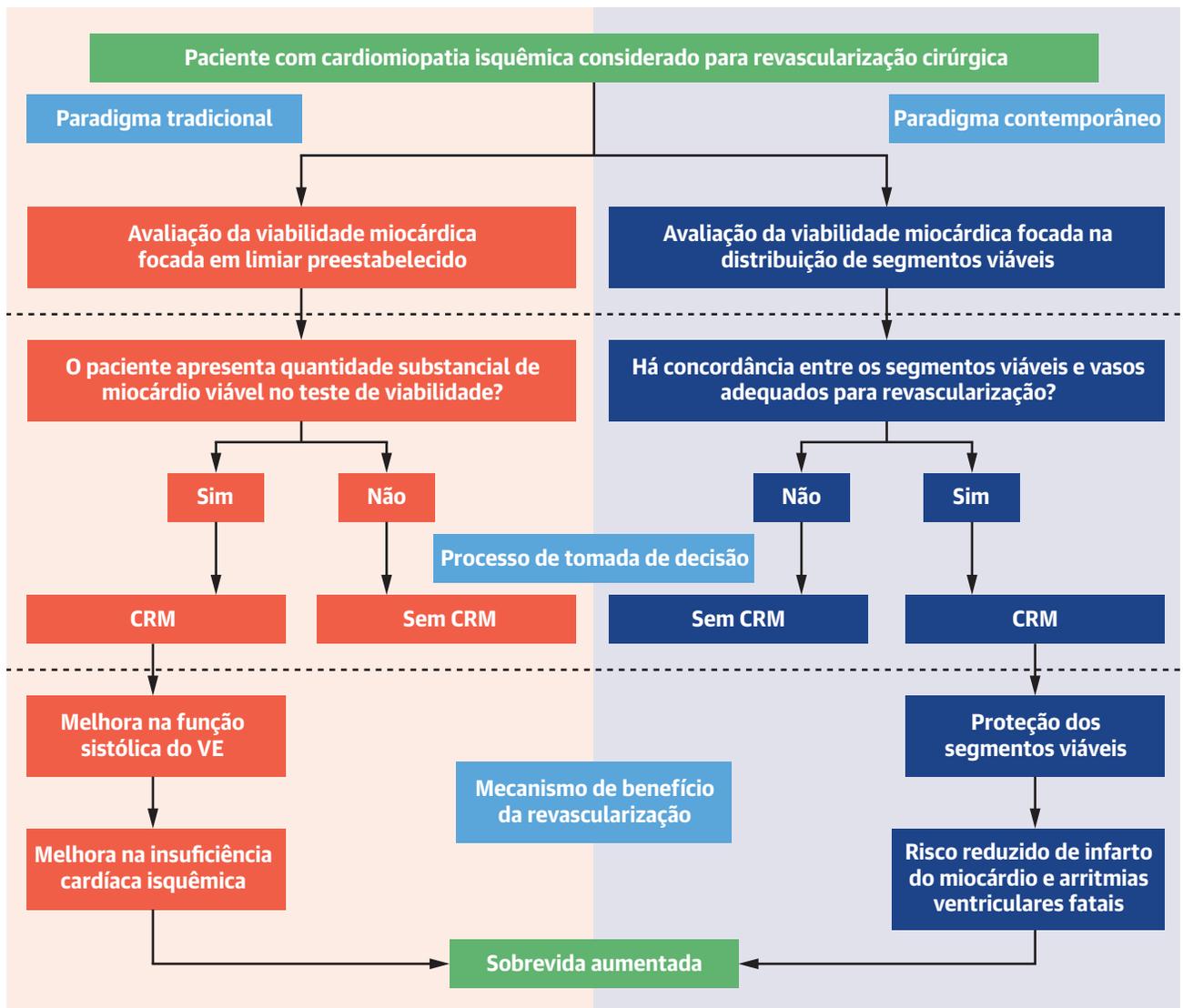
Técnicas não invasivas específicas evoluíram para identificar com maior exatidão a presença e a



extensão do miocárdio viável. Os quatro métodos mais amplamente utilizados na prática clínica moderna são tomografia computadorizada de emissão de fóton único (SPECT, do inglês *single-photon emission computed tomography*), ecocardiografia com dobutamina, tomografia por emissão de pósitrons (PET, do inglês *positron emission tomography*) e ressonância magnética cardíaca. Uma descrição detalhada de cada método está além do escopo deste artigo e já foi extensivamente revisada (18). Vale ressaltar, no entanto, que a base fisiológica para identificar o miocárdio viável difere de uma técnica para outra. Por exemplo, embora o uso de SPECT requeira apenas a integridade da membrana para a identificação da viabilidade, um achado positivo na ecocardiografia com dobutamina exige um aparelho

contrátil capaz de evocar uma resposta mecânica durante a estimulação inotrópica. Isso tem implicações diretas em relação à concordância entre os diferentes métodos usados, em última análise, com o mesmo propósito (19).

Ainda mais importante, do ponto de vista terapêutico, a recuperação da função do VE tem sido um dos objetivos centrais do tratamento e, indiscutivelmente, é o indicador mais significativo do sucesso da revascularização em pacientes com cardiomiopatia isquêmica. De fato, desde as descrições iniciais do miocárdio hibernante, a melhora na FEVE foi apresentada como o resultado mais significativo da cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) (9).

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Matriz conceitual para o uso das informações sobre viabilidade miocárdica

Panza, J.A. et al. J Am Coll Cardiol. 2021;78(10):1068-1077.

O paradigma tradicional (**esquerda**) para a decisão em relação à CRM em pacientes com cardiomiopatia isquêmica é baseado em uma avaliação binária da viabilidade miocárdica. Apenas pacientes com uma quantidade substancial de miocárdio viável, através de uma classificação dicotômica, são considerados para revascularização cirúrgica. Os melhores desfechos resultantes estão relacionados à melhora da função sistólica do VE e da insuficiência cardíaca. Um paradigma mais contemporâneo (**direita**) baseia-se na avaliação da viabilidade com o objetivo de determinar a viabilidade de revascularizar regiões viáveis do miocárdio. O mecanismo de benefício da CRM é a redução do risco de infarto do miocárdio e arritmias ventriculares fatais. Em todos os casos, o tratamento médico orientado por diretrizes é o pilar para melhores desfechos, independentemente da extensão do miocárdio viável. CRM = cirurgia de revascularização miocárdica; VE = ventrículo esquerdo.

Desse paradigma, conclui-se que o sucesso da revascularização depende da restauração da função contrátil do miocárdio disfuncional viável. Isso melhoraria o processo de IC isquêmica e, assim, levaria a melhores desfechos (*Ilustração Central*, esquerda). De fato, estudos anteriores mostraram que a extensão da recuperação da função do VE corresponde à quantidade de miocárdio disfuncional viável e à melhora dos sintomas de IC após a revascularização (20).

INTERAÇÃO ENTRE VIABILIDADE MIOCÁRDICA E BENEFÍCIO DA REVASCULARIZAÇÃO

O reconhecimento de que o miocárdio viável e pouco contrátil tem o potencial de recuperar a sua função levou ao conceito de que a discriminação entre miocárdio viável e não viável é necessária para identificar os pacientes com maior probabilidade de

se beneficiarem da CRM. Assim, uma série de estudos observacionais retrospectivos e diversas metanálises que juntaram dados desses estudos de forma coletiva demonstraram que apenas os pacientes com quantidades substanciais de miocárdio viável tiveram melhores desfechos com a CRM, enquanto pacientes sem viabilidade não obtiveram benefícios ou, inclusive, foram prejudicados com o procedimento de revascularização (21-24).

Esses relatos contribuíram para a noção de que a avaliação da viabilidade miocárdica em pacientes com cardiomiopatia isquêmica é um pré-requisito para decisões clínicas relacionadas à revascularização. No entanto, uma série de limitações, majoritariamente relacionadas à natureza retrospectiva e observacional dos estudos primários, impossibilita que esses dados sejam aceitos como demonstrações conclusivas ou confirmações de que há uma interação verdadeira entre os resultados dos estudos de viabilidade e os benefícios da CRM. Essas limitações incluem a heterogeneidade nos critérios de inclusão dos pacientes em diferentes estudos e o viés associado ao conhecimento dos achados de estudos de imagem não invasivos que provavelmente influenciaram a decisão em relação à revascularização. O mais importante é a falta de tratamento médico adequado para pacientes que foram incluídos em estudos desenvolvidos entre a década de 1980 e o início da década de 1990. A otimização do tratamento médico orientado por diretrizes em pacientes com e sem quantidades substanciais de miocárdio viável sem dúvida leva a melhores desfechos, e isso não foi refletido nos resultados dos estudos iniciais, nos quais bloqueadores beta-adrenérgicos, em particular, raramente foram utilizados.

Poucos estudos prospectivos com desenho randomizado abordaram a hipótese da viabilidade. O ensaio PARR-2 (*PET and Recovery Following Revascularization 2/PET e Recuperação após Revascularização 2*) (25) randomizou pacientes para uma estratégia orientada por PET ou cuidado padrão sem PET. Os médicos imagiologistas emitiram uma recomendação, e os médicos assistentes tomaram a decisão final. A análise primária não mostrou vantagens significativas na estratégia orientada por PET. As análises *post hoc* restritas a pacientes nos quais a recomendação de tratamento foi seguida (25) ou que incluíram centros de participação selecionados (26) apresentaram desfechos melhores com a estratégia orientada por PET. No entanto, essas análises foram conduzidas retrospectivamente após os resultados do estudo principal não confirmarem a hipótese primária.

O ensaio HEART (*Heart Failure Revascularization Trial/Ensaio de Revascularização em Insuficiência Cardíaca*) randomizou pacientes que apresentaram

evidências de viabilidade miocárdica para manejo conservador ou angiografia coronariana com intenção de revascularização (27). O estudo foi encerrado prematuramente e não evidenciou diferenças na mortalidade entre as estratégias conservadora e invasiva. Entretanto, o ensaio claramente não tinha poder suficiente para abordar esse desfecho.

O ensaio STICH (*Surgical Treatment of Ischemic Heart Failure/Tratamento Cirúrgico para Insuficiência Cardíaca Isquêmica*) é, até o momento, o único estudo prospectivo randomizado que aborda o efeito da CRM em pacientes com cardiomiopatia isquêmica, sendo o esforço investigativo mais significativo sobre a hipótese da viabilidade. O ensaio principal demonstrou, após seguimento estendido, que pacientes randomizados para CRM apresentaram taxa reduzida de mortalidade por todas as causas, de mortalidade cardiovascular e de mortalidade por todas as causas mais hospitalização cardiovascular em comparação àqueles randomizados apenas para tratamento médico orientado por diretrizes (28). O subestudo de viabilidade foi desenhado prospectivamente para abordar a interação entre a presença de miocárdio viável e o benefício da CRM (29). Aproximadamente metade dos pacientes incluídos no STICH foram submetidos a estudos não invasivos (30). A inclusão não seguiu um esquema de randomização; no entanto, a alocação do tratamento — conforme o ensaio principal — foi randomizada. Apesar da confirmação do benefício de sobrevivência da CRM, não houve interação demonstrável entre a presença de quantidades substanciais de miocárdio viável e o benefício da revascularização, tanto no seguimento de 5 anos quanto de 10 anos (30,31). Uma limitação do estudo foi a inclusão de um número relativamente pequeno de pacientes sem viabilidade. Não se sabe se a inclusão de um número maior de pacientes poderia levar a uma conclusão diferente.

Assim, contrastando com os resultados de relatos retrospectivos anteriores, nenhum dos ensaios prospectivos confirmou a utilidade da avaliação de viabilidade miocárdica para decisões relacionadas à revascularização cirúrgica em pacientes com cardiomiopatia isquêmica. Essa discrepância foi evidenciada em uma metanálise mais recente (32).

Semelhante aos achados do subestudo de viabilidade, uma análise separada do ensaio STICH não demonstrou interação entre a presença ou ausência de isquemia miocárdica induzível e o benefício da CRM (33). Em contraste, a presença de remodelamento grave do VE (ou seja, menor FE e maior volume do VE) e DAC mais extensa (ou seja, estenose em todas as três principais artérias coronárias) identificaram os pacientes com maior probabilidade de se beneficiarem de revascularização cirúrgica (34).

Observações adicionais importantes advindas do subestudo de viabilidade do STICH dedicam-se às mudanças na função do VE e proporcionam compreensão quanto ao mecanismo de benefício da CRM. Primeiramente, embora a melhora na FE após 4 meses seja mais provável entre pacientes com viabilidade do que naqueles sem viabilidade, essa melhora não se limita a pacientes que receberam CRM, sendo também observada após a otimização do tratamento médico (31). Isso está de acordo com resultados anteriores de melhora na função do VE em miocárdio viável com betabloqueadores em pacientes com IC (35,36). Em segundo lugar, não foi observada relação entre as mudanças na função do VE em 4 meses (com ou sem CRM) e desfechos subsequentes de longo prazo. Isso está de acordo com relatos anteriores (37) e indica que a melhora na FE em repouso não é o único e talvez não seja o mecanismo mais importante para melhores desfechos após a CRM. Um relato mais recente, que analisou a base de dados do ensaio STICH, identificou um subconjunto pequeno de pacientes com melhora substancial na FE ($\geq 10\%$) 24 meses após a randomização (38). Embora essa melhora tenha sido associada com mortalidade subsequente reduzida, não foi relacionada ao modo de tratamento, sugerindo também que a melhora na função do VE não seja o mecanismo principal através do qual a CRM prolongue a sobrevida. Por fim, deve-se reconhecer que uma falha aparente na melhora da FE também pode estar relacionada a limitações intrínsecas nas medidas que reduzem a fidelidade da detecção de mudanças em série ao longo do tempo (39).

Dois ensaios em andamento podem fornecer mais evidências para elucidar a relação entre a viabilidade miocárdica e os benefícios da revascularização. O IMAGE-HF (*Imaging Modalities to Assist With Guiding and Evaluation of Patients With Heart Failure/Modalidades de Imagem para Auxiliar a Orientação e Avaliação de Pacientes com Insuficiência Cardíaca*; NCT01288560) é um estudo prospectivo e comparativo de efetividade que comparará o impacto de técnicas de imagem avançadas (PET e ressonância magnética cardíaca) em desfechos clínicos de pacientes com IC isquêmica com aqueles observados durante o cuidado padrão, incluindo SPECT (40). O REVIVED-BCIS2 (*Study of Efficacy and Safety of Percutaneous Coronary Intervention to Improve Survival in Heart Failure/Estudo da Eficácia e Segurança da Intervenção Coronária Percutânea para Melhorar a Sobrevida na Insuficiência Cardíaca*; NCT01920048) é um ensaio prospectivo, randomizado e controlado desenhado para determinar se a revascularização com intervenções coronárias percutâneas (ICPs) reduz a

mortalidade por todas as causas e a hospitalização por IC em comparação ao tratamento médico ideal isolado. Esse ensaio incluirá pacientes com DAC extensa, FE de $\leq 35\%$ e viabilidade miocárdica demonstrável e será o primeiro estudo controlado a avaliar o papel da ICP na melhora dos desfechos de pacientes com cardiomiopatia isquêmica (41).

USO CONTEMPORÂNEO DAS INFORMAÇÕES DE VIABILIDADE MIOCÁRDICA

A hipótese da viabilidade (ou seja, que o miocárdio disfuncional com viabilidade evidenciada por métodos não invasivos tem sua contração melhorada após a revascularização) ainda é válida nos níveis celular, segmentar e do paciente — pacientes com quantidades substanciais de miocárdio viável se beneficiam da revascularização. A pergunta mais difícil é se a revascularização cirúrgica deve ser recomendada para pacientes que não demonstram uma certa quantidade de miocárdio viável durante o exame não invasivo. Os achados dos estudos randomizados sugerem que os resultados dos testes de viabilidade não discernem os pacientes que se beneficiariam da CRM daqueles que não teriam benefícios, contrastando com o que foi sugerido em estudos retrospectivos e metanálises. No entanto, deve-se reconhecer que a quantidade de miocárdio viável é uma variável constante e que a classificação dicotômica de pacientes como “com viabilidade” e “sem viabilidade”, utilizada até então, é baseada em limiares um tanto arbitrários que variam de uma técnica para outra e até mesmo de um relato para outro quando empregada a mesma técnica.

Mais importante ainda, deve-se considerar os mecanismos subjacentes ao benefício da CRM. A melhora na FEVE com a revascularização é um resultado benéfico e um marco do miocárdio viável, conforme definido anteriormente. No entanto, pode ser que isso não seja o mais importante, pois a recuperação da FEVE não parece ter um impacto significativo nos desfechos subsequentes.

Se a recuperação da FEVE não é crítica, há outras razões para recomendar a CRM em pacientes sem quantidades substanciais de miocárdio viável? Conforme demonstrado na análise do tipo de óbito no ensaio STICH, o mecanismo de benefício mais importante da CRM é a proteção contra infarto do miocárdio fatal e morte súbita causada por eventos coronarianos agudos futuros, apesar do risco antecipado maior de morte pelo procedimento (42). Mesmo pacientes considerados “sem viabilidade” na classificação dicotômica têm outras regiões de

miocárdio viável que sustentam a sua função sistólica; em alguns pacientes, essas regiões viáveis são também potencialmente isquêmicas. O objetivo mais importante da revascularização cirúrgica pode não estar relacionado à recuperação da função sistólica, mas, sim, à prevenção de danos futuros. Isso está de acordo com o achado de uma interação entre os benefícios da CRM e a extensão da DAC e da disfunção e remodelamento sistólicos do VE. Os pacientes que mais se beneficiaram da CRM no STICH foram aqueles com doença extensa (ou seja, comprometimento de todos os três vasos) e com pior FE e maiores volumes sistólicos finais, o que talvez seja um tanto paradoxal à primeira vista (34). Esses pacientes podem ser descritos como aqueles com o maior número de placas vulneráveis e com o maior dano miocárdico de infartos prévios. Resumindo, esses pacientes apresentam o risco mais alto de um evento coronariano agudo futuro e, ao mesmo tempo, são os que têm menor tolerância a esses eventos. Portanto, eles têm maior probabilidade de se beneficiarem da CRM, apresentando ou não grandes áreas de miocárdio viável no teste não invasivo.

Outros mecanismos de benefício da CRM também devem ser considerados, incluindo a melhora da isquemia miocárdica causada por um aumento na reserva de fluxo coronariano e a potencial redução de microinfartos cumulativos que levam a arritmias ventriculares e IC progressiva. A revascularização também pode melhorar a estabilidade funcional e elétrica aos miócitos que não necessariamente contribuem para a função sistólica do VE medida, pois estão presos entre camadas de cicatrização (43). Além disso, o benefício da CRM estende-se não apenas à sobrevida prolongada, mas também à melhora na qualidade de vida e da capacidade de exercício de pacientes com cardiomiopatia isquêmica (44,45).

Assim, pacientes com cardiomiopatia isquêmica que não estiverem estritamente de acordo com os critérios dicotômicos para viabilidade também podem ser candidatos à CRM, principalmente porque o benefício de revascularização cirúrgica estende-se além da recuperação da função sistólica do VE. Um fator crítico a ser considerado é a correspondência entre os segmentos miocárdicos disfuncionais viáveis e a possibilidade de realizar a revascularização cirúrgica da artéria coronária que supre aquela região. Embora essa questão importante não tenha sido abordada detalhadamente em ensaios clínicos, ela é crucial no processo de tomada de decisão individualizada, tendo em vista que é a questão da completude da revascularização. Em relação a isso, devem ser notadas as diferenças fundamentais entre a revascularização cirúrgica e percutânea. Enquanto

a CRM protege o miocárdio dos efeitos adversos de potencial ruptura futura das placas ateroscleróticas limitadoras de fluxo e não limitadoras de fluxo, a ICP aborda apenas a lesão estenótica onde o stent foi posicionado. Assim, a revascularização cirúrgica fornece uma forma de proteção mais completa, que é mais relevante para pacientes com doença multiarterial e disfunção do VE (46).

Dessa forma, a aplicação contemporânea do teste de viabilidade miocárdica em pacientes com cardiomiopatia isquêmica (**Ilustração Central**, direita) baseia-se na observação de que o principal benefício da CRM é a prevenção de infarto do miocárdio fatal subsequente (42), independentemente de o paciente ser classificado como “com” ou “sem” viabilidade no teste não invasivo. Isso exige uma avaliação da viabilidade integrada aos achados da angiografia coronariana, principalmente para determinar a correspondência anatômica entre os segmentos viáveis e os vasos adequados para revascularização. Deve ser incluída uma avaliação do calibre dos vasos distais, principalmente em pacientes com diabetes, porque a baixa qualidade pode limitar os benefícios do tratamento com a CRM. A decisão, então, baseia-se na probabilidade de revascularização bem-sucedida das regiões miocárdicas viáveis. Por fim, a presença de comorbidades importantes, como idade avançada, gravidade da regurgitação mitral, disfunção renal e fragilidade geral, são determinantes importantes na decisão final quanto à revascularização cirúrgica, levando em consideração principalmente o risco prévio associado com a CRM. Embora a ICP ofereça a vantagem de risco reduzido durante o procedimento, o benefício dessa forma de revascularização em pacientes com cardiomiopatia isquêmica não foi demonstrado.

CONCLUSÕES

A hipótese básica de viabilidade (que o miocárdio disfuncional e viável pode recuperar a contração sistólica com revascularização) permanece válida. No entanto, o colorário dessa hipótese (ou seja, que os pacientes sem quantidades substanciais de miocárdio viável não se beneficiam da revascularização cirúrgica) não se aplica a todos os pacientes. Embora os pacientes que apresentam miocárdio viável no teste não invasivo sejam os principais candidatos para CRM, aqueles “sem viabilidade” necessitam de uma abordagem mais cuidadosa e individualizada em relação ao conjunto de fatores que influencia o processo de tomada de decisão.

Assim, a avaliação não invasiva da viabilidade miocárdica permanece uma parte importante da avaliação de pacientes com cardiomiopatia isquêmica. Os

resultados aparentemente “negativos” do subestudo de viabilidade do STICH indicam que os achados desses testes não devem ser aplicados de forma dogmática. A decisão a ser tomada (com CRM ou sem CRM) é binária, mas os diversos fatores a serem considerados para chegar à decisão final não são. Ainda mais importante, todos os pacientes com cardiomiopatia isquêmica, com ou sem revascularização, beneficiam-se do tratamento médico orientado por diretrizes para disfunção sistólica do VE.

APOIO FINANCEIRO E DECLARAÇÕES DOS AUTORES

Os autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

CORRESPONDÊNCIA: Dr Julio A. Panza, Department of Cardiology, Westchester Medical Center, 100 Woods Road, Macy Pavilion, Suite 100, Valhalla, New York 10595, USA. E-mail: julio.panza@wmchealth.org. Twitter: [@westchestermed](https://twitter.com/westchestermed).

REFERÊNCIAS

- Gheorghide M, Sopko G, De Luca L, et al. Navigating the crossroads of coronary artery disease and heart failure. *Circulation*. 2006;114:1202-1213.
- Moran AE, Forouzanfar MH, Roth GA, et al. The global burden of ischemic heart disease in 1990 and 2010: the Global Burden of Disease 2010 study. *Circulation*. 2014;129:1493-1501.
- Felker GM, Shaw LK, O'Connor CM. A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:210-218.
- Diamond GA, Forrester JS, deLuz PL, Wyatt HL, Swan HJ. Post-extrasystolic potentiation of ischemic myocardium by atrial stimulation. *Am Heart J*. 1978;95:204-209.
- Popio KA, Gorlin R, Bechtel D, Levine JA. Postextrasystolic potentiation as a predictor of potential myocardial viability: preoperative analyses compared with studies after coronary bypass surgery. *Am J Cardiol*. 1977;39:944-953.
- Chesebro JH, Ritman EL, Frye RL, et al. Regional myocardial wall thickening response to nitroglycerin. A predictor of myocardial response to aortocoronary bypass surgery. *Circulation*. 1978;57:952-957.
- Helfant RH, Pine R, Meister SG, Feldman MS, Trout RG, Banka VS. Nitroglycerin to unmask reversible asynergy. Correlation with postcoronary bypass ventriculography. *Circulation*. 1974;50:108-113.
- Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation*. 1982;66:1146-1149.
- Rahimtoola SH. A perspective on the three large multicenter randomized clinical trials of coronary bypass surgery for chronic stable angina. *Circulation*. 1985;72(suppl V):V-123-V-135.
- Braunwald E, Rutherford JD. Reversible ischemic left ventricular dysfunction: evidence for the “hibernating myocardium”. *J Am Coll Cardiol*. 1986;8:1467-1470.
- Rahimtoola SH. The hibernating myocardium. *Am Heart J*. 1989;117:211-221.
- Vanoverschelde JL, Wijns W, Depre C, et al. Mechanisms of chronic regional posts ischemic dysfunction in humans. New insights from the study of noninfarcted collateral-dependent myocardium. *Circulation*. 1993;87:1513-1523.
- Shen Y-T, Vatner SF. Mechanism of impaired myocardial function during progressive coronary stenosis in conscious pigs: hibernation versus stunning. *Circ Res*. 1995;76:479-488.
- Canty JM Jr, Fallavollita JA. Chronic hibernation and chronic stunning: a continuum. *J Nucl Cardiol*. 2000;7:509-527.
- Canty JM Jr, Fallavollita JA. Lessons from experimental models of hibernating myocardium. *Coron Artery Dis*. 2001;12:371-380.
- Alam SR, Stirrat C, Spath N, et al. Myocardial inflammation, injury and infarction during on-pump coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Surg*. 2017;12:115. <https://doi.org/10.1186/s13019-017-0681-6>
- Bax JJ, Poldermans D, Elhendy A, Boersma E, Rahimtoola SH. Sensitivity, specificity, and predictive accuracies of various noninvasive techniques for detecting hibernating myocardium. *Curr Probl Cardiol*. 2001;26:147-186.
- Garcia MJ, Kwong RY, Scherrer-Crosbie M, et al. State of the art: imaging for myocardial viability: a scientific statement from the American Heart Association. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2020;13:e000053. <https://doi.org/10.1161/HCI.0000000000000053>
- Panza JA, Dilsizian V, Laurienzo JM, Curiel RV, Katsiyiannis PT. Relation between thallium uptake and the contractile response to dobutamine: implications regarding myocardial viability in patients with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *Circulation*. 1995;91:990-998.
- Di Carli MF, Asgarzadie F, Schelbert HR, et al. Quantitative relation between myocardial viability and improvement in heart failure symptoms after revascularization in patients with ischemic cardiomyopathy. *Circulation*. 1995;92:3436-3444.
- Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1151-1158.
- Bourque JM, Hasselblad V, Velazquez EJ, Borges-Neto S, O'Connor CM. Revascularization in patients with coronary artery disease, left ventricular dysfunction, and viability: a meta-analysis. *Am Heart J*. 2003;146:621-627.
- Camici PG, Prasad SK, Rimoldi OE. Stunning, hibernation, and assessment of myocardial viability. *Circulation*. 2008;117:103-114.
- Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Quantity of viable myocardium required to improve survival with revascularization in patients with ischemic cardiomyopathy: a meta-analysis. *J Nucl Cardiol*. 2010;17:646-654.
- Beanlands RSB, Nichol G, Huszti E, et al. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-assisted management of patients with severe left ventricular dysfunction and suspected coronary disease: a randomized, controlled trial (PARR-2). *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:2002-2012.
- Abraham A, Nichol G, Williams KA, et al. 18F-FDG PET imaging of myocardial viability in an experienced center with access to 18F-FDG and integration with clinical management teams: the Ottawa-FIVE substudy of the PARR 2 trial. *J Nucl Med*. 2010;51:567-574.
- Cleland JGF, Calvert M, Freemantle N, et al. The Heart Failure Revascularisation Trial (HEART). *Eur J Heart Fail*. 2011;13:227-233.
- Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2016;374:1511-1520.
- Velazquez EJ, Lee KL, O'Connor CM, et al. The rationale and design of the Surgical Treatment for ISCHEMIC Heart Failure (STICH) trial. *J Thor Cardiovasc Surg*. 2007;134:1540-1547.
- Bonow RO, Maurer G, Lee KL, et al. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med*. 2011;364:1617-1625.
- Panza JA, Ellis AM, Al-Khalidi HR, et al. Myocardial viability and long-term outcomes in ischemic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2019;381:739-748.
- Orlandini A, Castellana N, Pascual A, et al. Myocardial viability for decision-making concerning revascularization in patients with left ventricular dysfunction and coronary artery disease: a meta-analysis of non-randomized and randomized studies. *Int J Cardiol*. 2015;182:494-499.
- Panza JA, Holly TA, Asch FM, et al. Inducible myocardial ischemia and outcomes in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1860-1870.
- Panza JA, Velazquez EJ, She L, et al. Extent of coronary and myocardial disease and benefit from surgical revascularization in LV dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:553-561.
- Bello D, Shah DJ, Farah GM, et al. Gadolinium cardiovascular magnetic resonance predicts reversible myocardial dysfunction and remodeling in patients with heart failure undergoing beta-blocker therapy. *Circulation*. 2003;108:1945-1953.

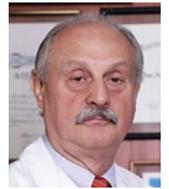
36. Cleland JG, Pennell DJ, Ray SG, et al. Myocardial viability as a determinant of the ejection fraction response to carvedilol in patients with heart failure (CHRISTMAS trial): randomized controlled trial. *Lancet*. 2003;362:14-21.
37. Samady H, Elefteriades JA, Abbott BG, Mattera JA, McPherson CA, Wackers FJ. Failure to improve left ventricular function after coronary revascularization for ischemic cardiomyopathy is not associated with worse outcome. *Circulation*. 1999;100:1298-1304.
38. Perry AS, Mann DL, Brown DL. Improvement of ejection fraction and mortality in ischaemic heart failure. *Heart*. Published online August 25, 2020. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-316975>
39. Pellikka PA, MD, She L, Holly TA, et al. Variability in ejection fraction measured by echocardiography, gated single-photon emission computed tomography, and cardiac magnetic resonance in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *JAMA Netw Open*. 2018;1(4):e181456.
40. O'Meara E, Mielniczuk LM, Wells GA, et al. Alternative Imaging Modalities in Ischemic Heart Failure (AIMI-HF) IMAGE HF Project I-A: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2013;14:218.
41. Perera D, Clayton T, Petrie MC, et al. Percutaneous revascularization for ischemic ventricular dysfunction: rationale and design of the REVIVED-BCIS2 trial: percutaneous coronary intervention for ischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol HF*. 2018;6:517-526.
42. Carson P, Wertheimer J, Miller A, et al. The STICH trial (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure): mode-of-death results. *J Am Coll Cardiol HF*. 2013;1:400-408.
43. Armstrong WF. "Hibernating" myocardium: asleep or part dead? *J Am Coll Cardiol*. 1996;28(2):530-535.
44. Mark DB, Knight JD, Velazquez EJ, et al. Quality-of-life outcomes with coronary artery bypass graft surgery in ischemic left ventricular dysfunction: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2014;161:392-399.
45. Stewart RA, Szalewska D, She L, et al. Exercise capacity and mortality in patients with ischemic left ventricular dysfunction randomized to coronary artery bypass graft surgery or medical therapy: an analysis from the STICH trial (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure). *J Am Coll Cardiol HF*. 2014;2:335-343.
46. Doenst T, Haverich A, Serruys P, et al. PCI and CABG for treating stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:964-975.

PALAVRAS-CHAVE doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca, cardiomiopatia isquêmica, função do ventrículo esquerdo, viabilidade miocárdica



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

COMENTÁRIO EDITORIAL



Um enigma a ser decifrado: doença arterial coronária e aterosclerose

José Antonio Franchini Ramires*

Panza et al. descrevem uma aplicação mais contemporânea de aplicação de teste de viabilidade que é baseada no conceito alternativo que o principal objetivo da revascularização cirúrgica é prevenir maior lesão por proteger o miocárdio viável de subsequentes eventos coronarianos.(1)

Atualmente, existem duas doenças vasculares, que interagem, com grande repercussão na cardiologia: hipertensão arterial e aterosclerose. Ambas produzem agressão vascular difusa, cuja repercussão ocorre, em especial, a nível de diferentes órgãos comuns: coração, cérebro e rins. Muitos aspectos fisiopatológicos são comuns, como: disfunção endotelial (DE) e ativação do sistema renina angiotensina (SRA) tecidual (parede arterial, miocárdio, rins e outros, incluindo cérebro). No aspecto morfológico, também, se observam alterações comuns: espessamento íntimo-média, hiperplasia da camada média e aumento da microvasculatura da adventícia. Todas essas alterações sofrem influências permanentes de outros fatores como os clássicos fatores de risco cardiovascular (FRCV), além de outros, mais recentemente identificados (Figura 1). (2,3)

A importância dos FRCV é tanta, que se a mãe, durante a gestação e portadora dos mesmos, poderá induzir as primeiras alterações ateroscleróticas no feto, (4) dando início à aterosclerose. Por esse motivo, vejo a aterosclerose como a doença de uma vida para todo ser humano, i.e., podemos morrer de qualquer causa, mas com aterosclerose; podemos morrer da aterosclerose, mas sem aterosclerose ninguém morre. A aterosclerose é uma doença imunoinflamatória com fatores fisiopatológicos já descritos em parágrafo anterior, que evolui com velocidade variável dependente de todos os fatores mostrados na Figura 1. Além disso, depende também do período de vigília, comportamento mental, período de sono e a ativação de todos nossos sistemas associados aos períodos e estado mental.

Um aspecto importante e fundamental está relacionado a via final comum de todos os FRCV: a oxidação das lipoproteínas, desde o LDL até VLDL, IDL, triglicérides rico em lipoproteína, LDL remanescente e Lp(a). Todos são lipoproteínas aterogênicas e muitas vezes negligenciadas.(5) Essa evolução aterogênica, associada a DE e à Lp(a) predis põem a alterações trombogênicas na superfície das placas, bem como a liberação de coágulo, com tamanho variável, desencadeando complicações embólicas. (6)

Na síndrome coronariana aguda, esses trombos se associam a erosão ou rotura da placa. A placa é rica em células inflamatórias, lipoproteínas e citocinas com características líticas, rompendo sua fina capa fibrosa, independente do tamanho das mesmas. Já foi descrito que doenças inflamatórias sistêmicas como lúpus eritematoso, artrite reumatoide, psoríase e outras também influem na evolução da aterosclerose.(7) Estudos epidemiológicos demonstraram que após epidemias ocorre aumento do número de mortes por infarto do miocárdio (IAM), principalmente pós-influenza, apesar de outras infecções crônicas também se relacionaram a aumento de mortes por IAM.(8,9)

Na nossa experiência, com estudo morfológico e marcadores específicos, em placas de pacientes que morreram pós-IAM, observou-se: as placas culpadas estavam rotas, ricas em colesterol, células inflamatórias e presença de três bactérias, clamídia, micoplasma e Arqueia. Fato interessante é que essas bactérias só estavam presentes em placas rotas e ausentes ou raras ao longo da parede arterial ou placas estáveis. (10)

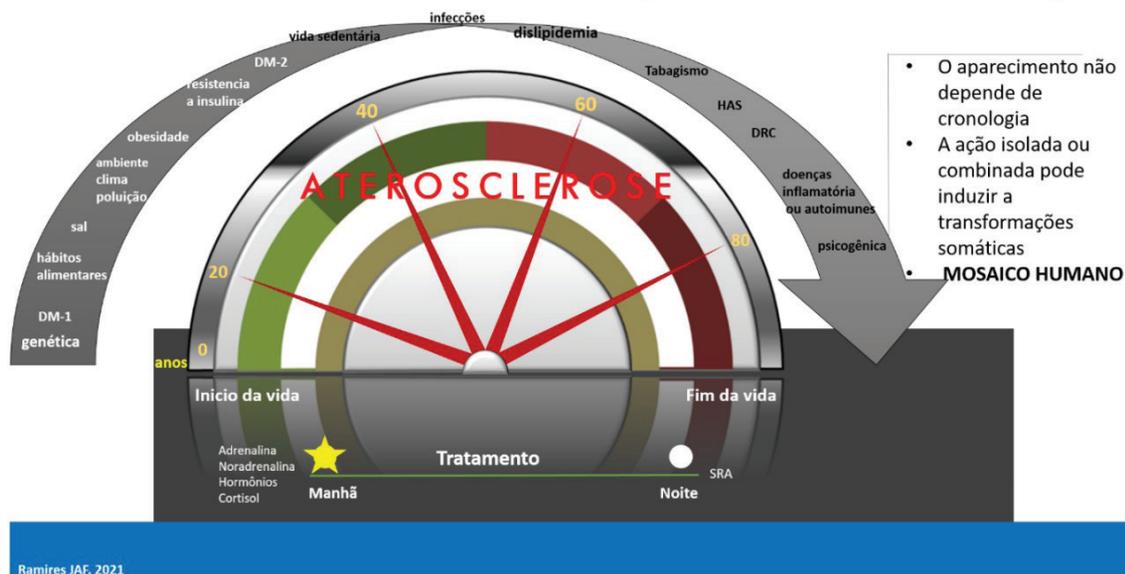
Finalmente, observa-se aumento significativo sobre o conhecimento da aterosclerose e sua relação com doença coronária. No entanto, infelizmente, ainda longe do controle terapêutico ideal, tanto que estamos sempre discutindo sobre melhores medicamentos (betabloqueadores, bloqueadores de cálcio, IECA, BRA,

*Prof. Titular de Cardiologia da Faculdade de Medicina da USP, Brasil.

antiplaquetários, estatinas e outros), melhor stent para angioplastia ou tratamento cirúrgico, sendo que estes só tratam a obstrução crítica. Qual o melhor? Nenhum. Não há interrupção da doença, ela progride o tempo todo, independente do tratamento inicial e, frequentemente,

temos que reavaliar o caso e tomar decisões, envolvendo os outros tratamentos para novos momentos. Na prática clínica seguimos o conhecimento acumulado e tomamos conduta para cada fase da evolução da aterosclerose, da clínica e dos riscos dos nossos pacientes.

O ser humano e causas para sua transformação



REFERÊNCIAS

1. Panza JA, Chrzanowski L, Bonow RO. Myocardial Viability Assessment Before Surgical Revascularization in Ischemic Cardiomyopathy: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78:1068-1077.
2. Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *Can. J. Cardiol.* 2018; 34:575-584.
3. Silva GM, França-Falcão MS, Calzerra NTM, Luz MS, Gadelha DDA, Balarini CM, Queiroz TM. Role of Renin-Angiotensin System Components in Atherosclerosis: Focus on Ang-II, ACE2, and Ang-1-7. *Front Physiol* 2020; 11:1067.
4. Epure AM, Rios-Leyvraz M, Anker D, Di Bernardo S, da Costa BR, Chioloro A, Sekarski N. Risk factors during first 1,000 days of life for carotid intima-media thickness in infants, children, and adolescents: A systematic review with meta-analyses. *PLoS Med.* 2020; 17(11):e1003414 .
5. Nakajima K, Tanaka A. Atherogenic postprandial remnant lipoproteins; VLDL remnants as a causal factor in atherosclerosis. *Clin Chim Acta.* 2018;478:200-215.
6. Deb A, Caplice NM. Lipoprotein(a): new insights into mechanisms of atherogenesis and thrombosis. *Clin Cardiol.* 2004 May;27(5):258-64.
7. Cainzos-Achirica M, Glassner K, Zawahir HS, Dey AK, Agrawal T, Quigley EMM, Abraham BP, Acquah I, Yahya T, Mehta NN, Nasir K.J. Inflammatory Bowel Disease and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: JACC Review Topic of the Week. *Am Coll Cardiol.* 2020 Dec 15;76(24):2895-2905.
8. Foster ED, Cavanaugh JE, Haynes WG, Yang M, Gerke AK, Tang F, Polgreen PM. Acute myocardial infarctions, strokes and influenza: seasonal and pandemic effects. *Epidemiol Infect.* 2013 Apr;141(4):735-44.
9. Peretz A, Azrad M, Blum A. Influenza virus and atherosclerosis. *QJM.* 2019 Oct 1;112(10):749-755.
10. Higuchi ML, Sambiase N, Palomino S, Gutierrez P, Demarchi LM, Aiello VD, Ramires JA. Detection of Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in ruptured atherosclerotic plaques. *Braz J Med Biol Res.* 2000 Sep;33(9):1023-6.