



# JACC

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY

JULHO 2022  
NÚMERO 20

## EDIÇÃO EM PORTUGUÊS / PORTUGUESE EDITION

### ARTIGOS ORIGINAIS

- 1 Critérios para deficiência de ferro em pacientes com insuficiência cardíaca  
Gabriele Masini, Fraser J. Graham, et al.  
■ **COMENTÁRIO EDITORIAL** Estamos diagnosticando corretamente a deficiência de ferro na insuficiência cardíaca?  
Pedro Schwartzmann
- 14 Fibrose miocárdica prediz arritmias ventriculares e morte súbita após implante de dispositivo cardíaco eletrônico  
Francisco Leyva, Abbasin Zegard, et al.  
■ **COMENTÁRIO EDITORIAL** Avanços no conhecimento de estratificadores de risco de morte súbita cardíaca e eventos arrítmicos ventriculares: realce tardio com gadolínio como protagonista  
Martino Martinelli-Filho, Sérgio Freitas de Siqueira
- 31 Impacto da autofagia no prognóstico de pacientes com cardiomiopatia dilatada  
Hiromitsu Kanamori, Akihiro Yoshida, et al.  
■ **COMENTÁRIO EDITORIAL** Autofagia e remodelamento reverso: uma nova área de estudo  
Maria Tereza Sampaio de Sousa Lira

### REVISÕES DE LITERATURA

- 46 Regressão da placa aterosclerótica coronariana: revisão do estado da arte do JACC  
Luke P. Dawson, Mark Lum, et al.  
■ **COMENTÁRIO EDITORIAL** Avaliação da regressão de placas ateroscleróticas: incorporaremos novos métodos de imagem na prática clínica? Para quem?  
Luiz Antonio Machado César
- 65 Manejo da cardiomiopatia hipertrófica: revisão do estado da arte do JACC  
Barry J. Maron, Milind Y. Desai, et al.  
■ **COMENTÁRIO EDITORIAL** Descomplicando a cardiomiopatia hipertrófica  
Aguinaldo F. Freitas Jr
- 92 Intervenções para fragilidade em idosos com doença cardiovascular  
Naila Ijaz, Brian Buta, et al.  
■ **COMENTÁRIO EDITORIAL** Intervenções no manejo da fragilidade em idosos com doença cardiovascular: do diagnóstico ao tratamento  
Marcelo Eide Ochiai, Wilson Jacob Filho



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

# Critérios para deficiência de ferro em pacientes com insuficiência cardíaca



Gabriele Masini, MD,<sup>a,\*</sup> Fraser J. Graham, MD,<sup>b,\*</sup> Pierpaolo Pellicori, MD,<sup>b</sup> John G.F. Cleland, MD,<sup>b</sup> Joseph J. Cuthbert, MD,<sup>c</sup> Syed Kazmi, MSC,<sup>c</sup> Riccardo M. Inciardi, MD,<sup>a</sup> Andrew L. Clark, MA, MD<sup>c</sup>

## RESUMO

**CONTEXTO** Diretrizes sobre insuficiência cardíaca (IC) definem a deficiência de ferro (DF) como ferritina sérica <100 ng/mL ou, se entre 100-299 ng/mL, índice de saturação de transferrina (IST) <20%. A presença de inflamação (comum na IC) pode dificultar a interpretação da ferritina sérica.

**OBJETIVOS** Este estudo buscou investigar como diferentes definições de DF afetam sua prevalência e sua relação com o prognóstico em pacientes ambulatoriais com IC crônica.

**MÉTODOS** A prevalência, a relação com as características dos pacientes e os desfechos das várias definições de DF foram avaliados entre os pacientes com IC encaminhados para uma clínica regional (Hull LifeLab) de 2001 a 2019.

**RESULTADOS** Dos 4.422 pacientes com IC (mediana de idade 75 anos [intervalo: 68-82 anos], 60% homens, 32% com fração de ejeção reduzida), 46% apresentavam IST <20%, 48% apresentavam ferro sérico ≤13 μmol/L, 57% apresentavam ferritina sérica <100 ng/mL e 68% preenchiam os critérios para DF das diretrizes, dos quais 35% apresentavam IST >20%. Independentemente da definição, a DF foi mais comum em mulheres e nos pacientes com sintomas mais graves, anemia ou fração de ejeção preservada. IST <20% e ferro sérico ≤13 μmol/L, mas não os critérios das diretrizes, foram associados a maior mortalidade em 5 anos (*hazard ratio* [HR]: 1,27; IC95%: 1,14-1,43; *P* < 0,001; e HR: 1,37; IC95%: 1,22-1,54; *P* < 0,001, respectivamente). Ferritina sérica <100 ng/mL foi geralmente associada a menor mortalidade (HR: 0,91; IC95%: 0,81-1,01; *P* = 0,09).

**CONCLUSÕES** Diferentes definições de DF obtiveram resultados discordantes para prevalência e prognóstico. As definições com pouca especificidade podem atenuar os benefícios do ferro intravenoso observados em ensaios clínicos, enquanto definições com pouca sensibilidade podem excluir pacientes que deveriam receber ferro intravenoso. Análises de subgrupos predeterminados de ensaios clínicos em andamento devem abordar essa questão. (J Am Coll Cardiol 2022;79:341-351) © 2022 Os autores. Publicado por Elsevier em nome do American College of Cardiology Foundation Este artigo é de acesso aberto sob a licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

A deficiência de ferro (DF), inferida a partir dos resultados de exames de sangue, é comum na insuficiência cardíaca (IC) crônica e, na presença ou ausência de anemia, está associada a pior qualidade de vida, capacidade de exercício e prognóstico<sup>1-4</sup>. Foram propostas muitas definições de DF, mas não há consenso sobre qual delas deve ser utilizada na prática clínica para pacientes com IC.

A Organização Mundial da Saúde define DF como níveis de ferritina sérica <15 ng/mL, e a maioria dos laboratórios clínicos define DF como <30 ng/mL. Entretanto, diretrizes internacionais sobre IC definem DF como ferritina sérica <100 ng/mL ou, quando os níveis de ferritina forem 100-299 ng/mL, índice de saturação de transferrina (IST) <20%<sup>5,6</sup>. Esses critérios baseavam-se em um consenso de opinião principalmente de nefrologistas<sup>7</sup> e nos critérios



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

<sup>a</sup>Departamento de Especialidades Médicas e Cirúrgicas, Radiological Sciences and Public Health, University of Brescia, Bréscia, Itália; <sup>b</sup>Centro Robertson de Bioestatística, University of Glasgow, Glasgow, Reino Unido; e <sup>c</sup>Hull University Teaching Hospitals NHS Trust, Hull, Reino Unido. \*Os Drs. Masini e Graham contribuíram igualmente para este artigo.

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

Manuscrito recebido em 15 de setembro de 2021; manuscrito revisado recebido em 29 de outubro de 2021, aceito em 2 de novembro de 2021.

**ABREVIATURAS  
E ACRÔNIMOS**

**CV** = cardiovascular  
**DF** = deficiência de ferro  
**DSVE** = disfunção sistólica ventricular esquerda  
**FEVE** = fração de ejeção do ventrículo esquerdo  
**HR** = hazard ratio  
**IC** = insuficiência cardíaca  
**ICFEp** = insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada  
**ICFEr** = insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida  
**IST** = índice de saturação de transferrina  
**IV** = intravenoso  
**Ln** = logaritmo natural  
**NT-proBNP** = N-terminal do peptídeo natriurético tipo B  
**RQ** = raiz quadrada

de seleção para ensaios clínicos bem-sucedidos de ferro intravenoso (IV) em IC, tais como o estudo FAIR-HF (*Ferric Carboxymaltose in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency*)<sup>8</sup>. Entretanto, uma definição baseada principalmente nos níveis de ferritina apresenta várias limitações. A maior parte da ferritina encontra-se em células em que a ferritina se liga ao ferro para prevenir a produção de radicais livres. Qualquer dano celular, inclusive a ativação de vias inflamatórias, pode causar a liberação de ferritina; um aumento nos níveis de ferritina sérica pode ocorrer mesmo na presença de DF<sup>9</sup>. A biópsia da medula óssea, o padrão-ouro para o diagnóstico da DF, pode demonstrar DF mesmo quando o nível de ferritina estiver elevado<sup>10</sup>. Estudos observacionais sugerem que a concentração sérica de ferro e o IST podem estar mais fortemente associados ao prognóstico do que a ferritina sérica e podem ser um melhor

indicador de quais pacientes se beneficiam do tratamento com ferro IV<sup>10-14</sup>.

Dessa forma, investigamos a prevalência, as associações e a significância prognóstica da DF utilizando diversos critérios em uma grande coorte de pacientes atendidos em uma clínica de IC.

**MÉTODOS**

**POPULAÇÃO DO ESTUDO.** Foram incluídos pacientes encaminhados para uma clínica regional de IC (a Hull LifeLab) entre dezembro de 2001 e junho de 2019 com IC suspeita ou confirmada; a clínica atende uma população de aproximadamente 550.000 habitantes. Todos os pacientes deram consentimento informado por escrito para que seus dados fossem armazenados eletronicamente e utilizados para a pesquisa. Foram registrados dados demográficos, histórico médico, sintomas e sinais e os resultados de eletrocardiograma e ecocardiograma. Foram obtidas amostras de sangue para testes hematológicos e bioquímicos, incluindo peptídeo natriurético do tipo N-terminal pró-B (NT-proBNP, do inglês *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*), ferro sérico, IST e ferritina. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa local de Hull and East Yorkshire.

**DEFINIÇÕES.** IC foi definida como a presença de sintomas e sinais de IC e também como 1) fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE)  $\leq 40\%$  (IC com fração de ejeção reduzida [ICFEr] ou disfunção sistólica ventricular esquerda [DSVE] moderada ou grave) ou 2) NT-proBNP plasmático  $\geq 125$  ng/L. Pacientes com NT-proBNP  $\geq 125$  ng/L e FEVE  $> 40\%$  foram classificados ainda como apresentando IC com FEVE na faixa média (IC com FE na faixa média: FEVE 40%-49% ou DSVE leve ou moderada) ou preservada (IC

com FE preservada [ICFEp]: FEVE  $\geq 50\%$  ou DSVE leve ou ausente). Caso o NT-proBNP estivesse elevado e não houvesse informações sobre a função do VE, os pacientes eram agrupados como IC-TNT-proBNP. Pacientes com FEVE  $> 40\%$  sem medições disponíveis do NT-proBNP, com NT-proBNP  $< 125$  ng/L ou sem dados ecocardiográficos foram excluídos da análise.

A anemia foi definida de acordo com os critérios da Organização Mundial da Saúde como hemoglobina  $< 12,0$  g/dL em mulheres e  $< 13,0$  g/dL em homens<sup>15</sup>. Ferritina sérica, IST e ferro sérico foram utilizados como biomarcadores da DF. Foram mensuradas as concentrações séricas de ferritina e ferro, e o IST (%) foi calculado utilizando a seguinte fórmula:  $[\text{ferro } (\mu\text{mol/L}) / (\text{transferrina } [\text{g/L}] \times 25,2) \times 100]$ <sup>16</sup>. Foram incluídos na análise apenas pacientes com todos esses biomarcadores férricos e com os valores de hemoglobina disponíveis. Os pacientes foram acompanhados clinicamente e por prontuários eletrônicos até 3 de junho de 2019. A causa de óbito foi avaliada com base nos prontuários clínicos e eletrônicos disponíveis, seguindo um protocolo descrito em outro estudo<sup>17</sup>.

**ANÁLISE ESTATÍSTICA.** As variáveis contínuas são apresentadas como mediana com percentis 25 e 75 e comparadas utilizando análise de variância unidirecional ou o teste de Kruskal-Wallis. As variáveis categóricas são apresentadas como número e percentual e comparadas utilizando testes do qui-quadrado. Foram utilizados os testes de correlação de Pearson e de Spearman para variáveis paramétricas e não paramétricas, respectivamente. A transformação de logaritmo natural (Ln) ou de raiz quadrada (RQ) foi utilizada para variáveis cuja distribuição não fosse normal. Não foi realizada imputação para dados ausentes. Variáveis com alto percentual de valores ausentes não foram incluídas na análise multivariada, a fim de reduzir a incerteza.

Modelos de riscos proporcionais de Cox foram utilizados para identificar as variáveis associadas a mortalidade cardiovascular (CV) e por todas as causas em 5 anos. Para a definição de DF descrita em diretrizes, foi utilizado o modelo de subdistribuição de risco de Fine-Gray para mortalidade CV, considerando o óbito não CV como evento competitivo. Foram construídos *splines* cúbicos restritos para cada biomarcador contínuo. Foram realizadas análises univariadas da interação entre ICFEr vs. IC com FE na faixa média, ICFEp e IC-TNT-proBNP. Foram elaborados modelos multivariados incluindo apenas as variáveis associadas ao desfecho ( $P \leq 0,1$ ) na análise univariada. As definições de DF associadas ao desfecho com um valor de  $P > 0,10$  na análise univariada não foram testadas no modelo multivariado. São relatadas HRs com IC95%. Curvas de Kaplan-Meier para mortalidade cumulativa por todas as causas em 5 anos foram utilizadas para comparar a mortalidade entre pacientes agrupados por diferentes

**TABELA 1** Características dos pacientes de acordo com os fenótipos de IC

	Não informado	ICFEr (n = 1.429 [32%])	ICFEfm (n = 820 [19%])	ICFEp (n = 1.832 [41%])	IC †NT-proBNP (n = 341 [8%])	Valor de P
<b>Dados demográficos e comorbidades</b>						
Idade, anos	0 (0)	72 (64-79)	76 (68-82)	77 (71-83)	75 (68-83)	<0,001
Sexo feminino	0 (0)	376 (26)	262 (32)	978 (53)	147 (43)	<0,001
IMC, kg/m <sup>2</sup>	85 (2)	27 (24-31)	28 (25-33)	29 (25-33)	28 (24-33)	<0,001
CI	0 (0)	812 (57)	465 (57)	494 (27)	105 (31)	<0,001
Hipertensão	0 (0)	602 (42)	460 (56)	1.222 (67)	171 (50)	<0,001
Diabetes	0 (0)	351 (25)	222 (27)	506 (28)	73 (21)	0,04
DPOC	11 (1)	134 (9)	61 (8)	176 (10)	40 (12)	0,10
TGFe, mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	74 (2)	59 (44-74)	61 (46-74)	60 (45-76)	59 (44-77)	0,45
Fibrilação arterial/ <i>flutter</i> atrial	151 (3)	366 (27)	303 (38)	714 (39)	124 (44)	<0,001
<b>Sinais e sintomas</b>						
Classe funcional III/IV da NYHA	57 (1)	533 (37)	255 (31)	446 (25)	86 (27)	<0,001
Edema (≥tornozelo)	355 (8)	322 (25)	227 (30)	576 (34)	93 (34)	<0,001
<b>Exames laboratoriais</b>						
Ferro sérico, µmol/L	0 (0)	14 (10-19)	14 (10-18)	13 (10-17)	13 (10-18)	<0,001
Ferro sérico ≤13 µmol/L	0 (0)	635 (44)	377 (46)	918 (50)	171 (50)	<0,01
IST, %	0 (0)	22 (16-30)	22 (16-29)	21 (15-26)	21 (15-28)	<0,001
IST <20%	0 (0)	621 (44)	361 (44)	890 (49)	159 (47)	0,02
Ferritina, ng/mL	0 (0)	102 (54-184)	94 (46-171)	71 (38-135)	78 (38-158)	<0,001
Ferritina <100 ng/mL	0 (0)	697 (49)	432 (53)	1.175 (64)	202 (59)	<0,001
Crítérios para DF das diretrizes	0 (0)	872 (61)	534 (65)	1.373 (75)	232 (68)	<0,001
Hemoglobina, g/dL	0 (0)	13,4 (12,2-14,6)	13,3 (12,0-14,5)	12,9 (11,8-14,1)	12,7 (11,8-13,8)	<0,001
Anemia	0 (0)	473 (33)	267 (33)	670 (37)	136 (40)	0,02
NT-proBNP, ng/L	152 (3)	1.935 (841-4.333)	1.164 (497-2.587)	865 (332-1.825)	1.329 (490-2.766)	<0,001
PCR-as, mg/L	238 (5)	4,2 (1,7-8,8)	4,0 (1,7-8,5)	3,9 (1,6-8,4)	4,2 (1,8-11,0)	0,22
<b>Medicamentos</b>						
Diurético de alça	73 (2)	1.104 (77)	532 (65)	977 (54)	212 (74)	<0,001
Inibidor de ECA ou BRA	73 (2)	1.161 (81)	608 (75)	1.063 (58)	196 (68)	<0,001
ARM	73 (2)	547 (38)	176 (22)	172 (9)	89 (31)	<0,001
BB	73 (2)	990 (69)	567 (70)	957 (53)	214 (74)	<0,001
Anticoagulante	0 (0)	429 (30)	261 (32)	528 (29)	120 (35)	0,08
Antiplaquetário	0 (0)	707 (50)	399 (49)	722 (39)	100 (29)	<0,001

Os valores são expressos como n (%) ou mediana (intervalo interquartil). Os critérios para DF das diretrizes foram ferritina <100 ng/mL ou IST <20% se ferritina 100-299 ng/mL.

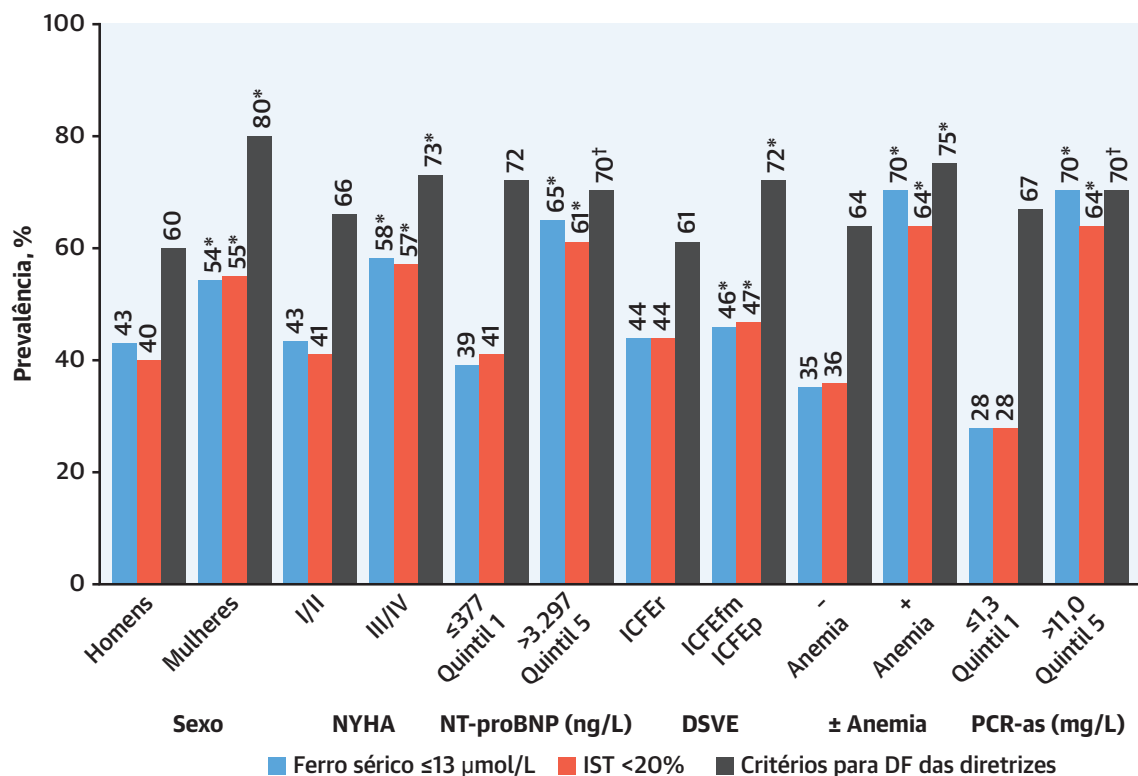
ARM = antagonista dos receptores de mineralocorticoides; BB = betabloqueador; BRA = bloqueador do receptor da angiotensina; CI = cardiopatia isquêmica; DF = deficiência de ferro; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; ECA = enzima conversora da angiotensina; IC = insuficiência cardíaca; ICFEfm = insuficiência cardíaca com fração de ejeção na faixa média; ICFEp = insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; ICFEr = insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; IMC = índice de massa corporal; IST = índice de saturação de transferrina; NT-proBNP = peptídeo natriurético do tipo N-terminal pró-B (do inglês *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*); NYHA = *New York Heart Association*; PCR-as = proteína C reativa de alta sensibilidade; TGFe = taxa de filtração glomerular estimada.

definições de DF. As diferenças entre os grupos foram avaliadas utilizando o teste de *log-rank*.

Os biomarcadores de ferro foram testados como variáveis tanto contínuas quanto categóricas. Como variáveis categóricas, foram utilizados diferentes limiares. Utilizamos 1) critérios de diretrizes internacionais (ferritina <100 ng/mL ou IST <20% se ferritina 100-299 ng/mL); 2) ferritina <100 ng/mL; 3) IST <20%; e 4) ferro sérico ≤13 µmol/L. Níveis de ferro sérico ≤13 µmol/L foram examinados com base nos resultados de um estudo que utilizou coloração de ferro medular como padrão-ouro em pacientes com IC<sup>10</sup>. Também investigamos a prevalência e os desfechos de outros limiares (ferritina <30 ng/mL, ferritina <100 ng/mL, ferritina <300 ng/mL, ferro sérico ≤10 µmol/L e IST <30%).

A HR da mortalidade por todas as causas para cada decil de ferritina sérica, ferro e IST foi determinada por

um modelo de risco proporcional de Cox univariado. Também foi realizada análise das curvas de característica de operação do receptor (ROC, do inglês *receiver operating characteristic*) para cada biomarcador de ferro, a fim de determinar os melhores valores de corte para prever a mortalidade por todas as causas em 1 ano, excluindo pacientes com seguimento ≤12 meses. O limiar ideal para a predição foi definido como o valor na curva ROC mais próximo do canto superior esquerdo:  $d^2 = (1 - \text{sensibilidade})^2 + (1 - \text{especificidade})^2$ . Os valores de *P* e os IC95% apresentados neste relato não foram ajustados para multiplicidade; portanto, as inferências criadas a partir desses valores podem não ser reproduzíveis. Todas as análises foram realizadas com os programas estatísticos SPSS, versão 27 (IBM), e STATA, versão 17 (StataCorp). O nível de significância estatística bicaudal foi definido em  $P < 0,05$ .

**FIGURA 1** Prevalência de DF por definição e subgrupo

Prevalência (%) de ferro sérico  $\leq 13 \mu\text{mol/L}$ , índice de saturação de transferrina (IST)  $< 20\%$  e critérios para deficiência de ferro (DF) das diretrizes de acordo com os subgrupos de pacientes. \*Diferença significativa ( $P < 0,05$ ) entre os subgrupos de pacientes; †P = não significativo. DSVE = disfunção sistólica ventricular esquerda; ICFEfm = insuficiência cardíaca com fração de ejeção na faixa média; ICFEp = insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; ICFEr = insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; PCR-as = proteína C reativa de alta sensibilidade; NT-proBNP = peptídeo natriurético do tipo N-terminal pró-B (*N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*); NYHA = classe funcional da New York Heart Association.

## RESULTADOS

Dos 9.321 pacientes avaliados na clínica, considerou-se que 7.160 apresentavam IC. Destes, 4.422 (62%) tinham disponíveis todos os índices de ferro exigidos (Figura Suplementar 1). Os pacientes com IC registrados após 1º de janeiro de 2009 ( $n = 4.182$ ), depois de uma revisão da via clínica, eram mais propensos a ter todos os índices de ferro exigidos ( $n = 2.959$  [71%]). Comparados àqueles com IC com FE na faixa média, pacientes com ICFEp eram mais velhos, mais propensos a ser do sexo feminino e mais propensos a apresentar hipertensão e fibrilação atrial. No entanto, apesar dessas diferenças, tiveram menor mediana de NT-proBNP plasmático e função renal semelhante.

Ferro sérico e IST estiveram altamente correlacionados ( $r = 0,92$ ,  $P < 0,001$ ); as correlações entre ferritina e ferro sérico ( $r = 0,27$ ,  $P < 0,001$ ) ou IST ( $r = 0,41$ ,  $P < 0,001$ ) foram mais fracas.

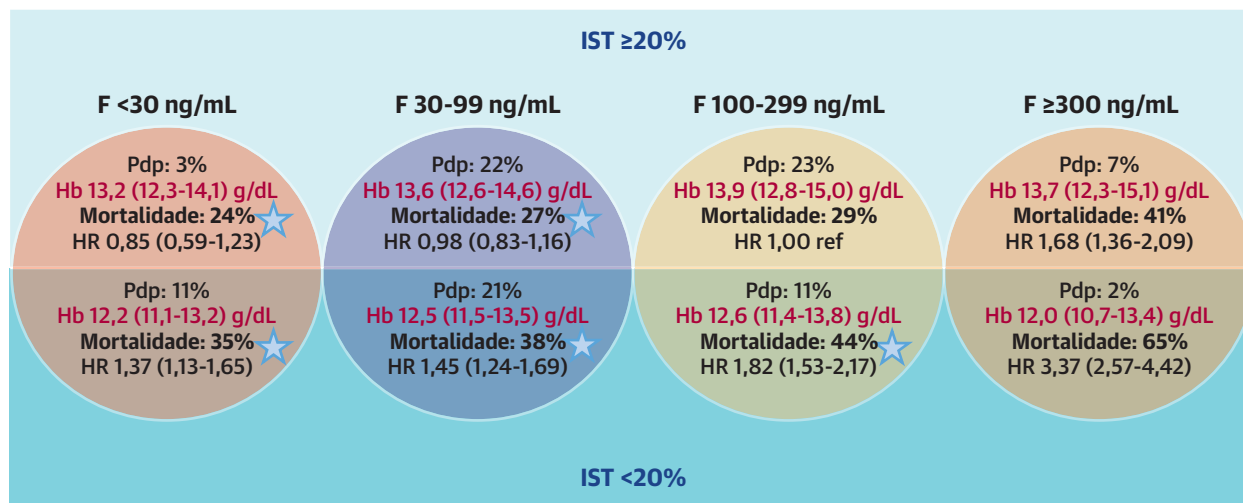
### PREVALÊNCIA DE DF E ANEMIA E ASSOCIAÇÃO COM CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES.

A prevalência

de DF variou de 44% a 68%, dependendo da definição (Tabela 1). Dos 3.011 pacientes que preencheram os critérios para DF das diretrizes, 2.506 (83%) apresentaram um nível de ferritina  $< 100 \text{ ng/mL}$ . Muitos pacientes atenderam à definição 1 de DF mas não às outras (Figura Suplementar 2). Dos 3.011 pacientes com DF de acordo com os critérios das diretrizes, 32% apresentaram IST  $\geq 20\%$  e ferro sérico  $> 13 \mu\text{mol/L}$ . Entre aqueles sem DF de acordo com os critérios das diretrizes, 20% ( $n = 282$ ) apresentaram IST  $< 20\%$  ou ferro sérico  $\leq 13 \mu\text{mol/L}$ .

A Figura 1 demonstra a prevalência de DF definida por IST, ferro sérico e critérios das diretrizes em vários subgrupos de pacientes. Utilizando qualquer uma dessas definições, a DF foi mais comum em mulheres, naqueles com sintomas mais graves e naqueles que não apresentavam ICFEr. Comparados aos pacientes no quintil mais baixo, aqueles nos quintis mais altos dos níveis de NT-proBNP e de proteína C reativa de alta sensibilidade eram mais propensos a apresentar níveis baixos de ferro sérico ou de IST mas não apresentavam DF utilizando os

**FIGURA 2** Hb e mortalidade por ferritina sérica e IST



Percentual de pacientes (Pdp), mediana e primeiro e terceiro quartis de hemoglobina (Hb), mortalidade em 5 anos (Mortalidade) e *hazard ratio* (HR) ajustada para mortalidade em 5 anos (IC95%) de acordo com os níveis de ferritina sérica (F) (<30 ng/mL, 30-99 ng/mL, 100-299 ng/mL e ≥300 ng/mL) e com o índice de saturação de transferrina (IST) (<20% e ≥20%). Modelo ajustado para idade (1/5), sexo e fenótipo de insuficiência cardíaca. As **estrelas** representam os pacientes que preencheram os critérios para deficiência de ferro das atuais diretrizes. Ref = grupo de referência.

critérios das diretrizes. Pacientes com ICFEp eram mais propensos a apresentar níveis baixos de ferro sérico, IST e ferritina comparados àqueles com outros fenótipos de IC (Tabela 1, Figura Suplementar 3).

Anemia esteve presente em 1.543 (35%) pacientes. Comparados àqueles sem anemia, os pacientes com anemia apresentaram maior prevalência de DF, independentemente do critério para DF utilizado (Figura 1). A Figura 2 mostra a concentração de hemoglobina (mediana [percentil 25 e 75]) e mortalidade em 5 anos de acordo com IST acima ou abaixo de 20% e com diferentes concentrações de ferritina (<30 ng/mL, 30-99 ng/mL, 100-299 ng/mL e ≥300 ng/mL).

Comparados àqueles com IST mais elevado, os pacientes com IST <20% apresentaram menor concentração de hemoglobina, a qual foi semelhante entre as diferentes concentrações de ferritina sérica. Pacientes com IST <20% e ferritina sérica ≥300 ng/mL apresentaram a maior prevalência de anemia. Esses pacientes eram mais propensos a ser homens, tinham menor índice de massa corporal, apresentaram mediana mais elevada de NT-proBNP e proteína C reativa de alta sensibilidade e possuíam pior função renal comparados àqueles com ferritina <300 ng/mL (Tabela Suplementar 1). Os critérios para DF das diretrizes foram preenchidos por 3.011 (68%) pacientes, mas 1.079 (36%) deles tinham IST >20% (Figura 2).

**DESFECHOS DE ACORDO COM DIFERENTES CRITÉRIOS DE DF.** A duração mediana do seguimento foi de 49 (percentis 25 e 75: 18-89) meses. No total, 2.321 (52,5%) pacientes faleceram. A taxa de mortalidade em 5 anos foi

de 34,5%. A mortalidade foi menor entre aqueles com ferritina sérica <100 ng/mL e IST >20% e maior entre aqueles com ferritina sérica >100 ng/mL e IST <20% (Figura 2). Na análise univariada, menor IST e níveis mais baixos de ferro sérico, mas níveis mais elevados de ferritina sérica, foram associados a maior mortalidade CV e por todas as causas (Tabela 2, Figura 3). Em uma análise multivariada que incluiu fatores demográficos, comorbidades, achados de exame físico, eletrocardiograma, ecocardiograma e testes bioquímicos (Tabelas Suplementares 2 e 3), RQ[ferro sérico] e Ln[IST] foram associados a menor mortalidade por todas as causas (HR: 0,84; IC95%: 0,78-0,91;  $P < 0,001$ ; e HR: 0,83; IC95%: 0,74-0,92;  $P < 0,01$ , respectivamente), enquanto maior Ln[ferritina] foi associado a maior mortalidade por todas as causas e CV (HR: 1,09; IC95%: 1,02-1,16;  $P < 0,01$ ; e HR: 1,11; IC95%: 1,02-1,20 ( $P = 0,02$ ), respectivamente) (Figura 2). Após a inclusão da hemoglobina nos modelos, RQ[ferro sérico] e Ln[IST] não foram mais associados a mortalidade por todas as causas, mas as associações com Ln[ferritina] não se alteraram (Tabela Suplementar 4).

Como variáveis categóricas, IST <20% (vs. ≥20%) e ferro sérico ≤13 μmol/L (vs. >13 μmol/L) foram associados a maior mortalidade CV e por todas as causas no modelo univariado (Tabela 2), enquanto ferritina <100 ng/mL (vs. ≥100 ng/mL) foi associada a melhor sobrevida ( $P < 0,01$  para mortalidade CV e por todas as causas). DF definida de acordo com os critérios das diretrizes não foi associada nem com mortalidade por todas as causas nem com mortalidade CV ( $P = 0,16$  e  $P = 0,98$ , respectivamente) (Tabela 2, Figura 4).



**TABELA 2** Modelo de regressão de Cox para mortalidade em 5 anos

	Mortalidade por todas as causas						Mortalidade cardiovascular				
	Modelo univariado			Modelo multivariado <sup>a</sup>			Modelo univariado			Modelo multivariado <sup>a</sup>	
	HR (IC95%)	Valor de P	P para interação ICFer vs. não ICFer	HR (IC95%)	Valor de P	HR (IC95%)	Valor de P	P para interação ICFer vs. não ICFer	HR (IC95%)	Valor de P	
<b>Biomarcadores de ferro sérico</b>											
RQ[ferro sérico], µmol/L	0,66 (0,62-0,71)	<0,001	0,09	0,84 (0,78-0,91)	<0,001	0,73 (0,67-0,80)	<0,001	0,08	0,97 (0,87-1,07)	0,50	
Ln[IST], %	0,63 (0,58-0,70)	<0,001	0,45	0,83 (0,74-0,92)	<0,01	0,68 (0,60-0,78)	<0,001	0,61	0,93 (0,80-1,09)	0,36	
Ln[ferritina], ng/mL	1,11 (1,05-1,17)	<0,001	0,23	1,09 (1,02-1,16)	<0,01	1,17 (1,09-1,26)	<0,001	0,06	1,11 (1,02-1,20)	0,02	
<b>Definições de DF</b>											
Ferro ≤10 µmol/L	1,81 (1,63-2,01)	<0,001	0,01	1,32 (1,18-1,49)	<0,001	1,71 (1,48-1,97)	<0,001	0,02	1,17 (0,99-1,38)	0,054	
Ferro ≤13 µmol/L	1,81 (1,63-2,00)	<0,001	0,08	1,37 (1,22-1,54)	<0,001	1,55 (1,35-1,78)	<0,001	0,18	1,11 (0,95-1,30)	0,18	
IST <20%	1,56 (1,41-1,72)	<0,001	0,09	1,27 (1,14-1,43)	<0,001	1,41 (1,22-1,61)	<0,001	0,61	1,06 (0,93-1,27)	0,29	
IST <30%	1,39 (1,22-1,59)	<0,001	0,49	1,10 (0,95-1,28)	0,20	1,20 (1,01-1,43)	0,04	0,22	0,95 (0,78-1,16)	0,60	
Ferritina <30 ng/mL	0,97 (0,84-1,12)	0,66	0,54	0,96 (0,85-1,17)	0,96	0,88 (0,72-1,09)	0,24	0,64	0,98 (0,78-1,23)	0,88	
Ferritina <100 ng/mL	0,89 (0,81-0,99)	0,03	0,02	0,91 (0,81-1,01)	0,09	0,78 (0,68-0,89)	<0,001	<0,01	0,83 (0,71-0,96)	0,02	
Ferritina <300 ng/mL	0,65 (0,56-0,76)	<0,001	0,20	0,69 (0,58-0,81)	<0,001	0,67 (0,54-0,83)	<0,001	0,26	0,78 (0,61-0,99)	0,048	
Critérios para DF das diretrizes	1,08 (0,97-1,20)	0,16	0,07	1,02 (0,90-1,15)	0,75	1,00 (0,87-1,16)	0,98	0,02	0,96 (0,81-1,14)	0,66	
Os critérios para DF das diretrizes foram ferritina <100 ng/mL ou IST <20% se ferritina 100-299 ng/mL.											
<sup>a</sup> Modelo ajustado para idade (/5), sexo, índice de massa corporal (/5), pressão arterial sistólica (/5), cardiopatia isquêmica, diabetes, classe funcional III ou IV da <i>New York Heart Association</i> , frequência cardíaca (/5), fibrilação atrial ou flutter atrial, fenótipo de IC (ICFer vs. ICFefm, ICFer vs. ICFep, ICFer vs. IC INT-proBNP), Ln[NT-proBNP] e TFGc (/5). RQ[ferro sérico], Ln[IST] e Ln[ferritina] foram incluídos um de cada vez. Não foi realizada correção para testes múltiplos.											
HR = hazard ratio; Ln = logaritmo natural; RQ = raiz quadrada; outras abreviações conforme a Tabela 1.											

Em uma análise multivariada, IST <20% e ferro sérico ≤13 µmol/L foram independentemente associados a maior mortalidade por todas as causas (HR: 1,27; IC95%: 1,14-1,43;  $P < 0,001$ ; e HR: 1,37; IC95%: 1,22-1,54;  $P < 0,001$ , respectivamente), mas não a mortalidade CV. Ferritina <100 ng/mL foi associada a menor mortalidade CV e geralmente foi associada a menor mortalidade por todas as causas. Ferritina <300 ng/mL foi associada a menor mortalidade tanto por todas as causas quanto CV (Tabela 2).

A Figura 5 e as Figuras Suplementares 4 e 5 apresentam as curvas de Kaplan-Meier para mortalidade por todas as causas de acordo com os limiares predefinidos de cada biomarcador com suas HRs relativas, enquanto a Figura Suplementar 6 apresenta as HRs não ajustadas para mortalidade por todas as causas para cada decil de IST, ferro sérico e ferritina. Comparado ao valor de referência (38-50 ng/mL), o maior decil de ferritina (>274 ng/mL) foi associado a maior mortalidade (HR: 1,67; IC95%: 1,34-2,08;  $P < 0,001$ ). A mortalidade foi maior em pacientes nos decis de IST <19,2% e ferro sérico <13 µmol/L.

Não foi observada interação significativa nos modelos ajustados entre definições de DF e fenótipos de IC para mortalidade CV ou por todas as causas.

Pacientes com ferritina sérica ≥300 ng/mL e IST <20%, que não preenchiam todos os critérios para DF das diretrizes, apresentaram maior risco de óbito, enquanto aqueles com ferritina <100 ng/mL e IST ≥20%, que preenchiam todos os critérios para DF das diretrizes, tiveram prognóstico semelhante àqueles com ferritina 100-299 ng/mL e IST ≥20% (Figura 2, Figura Suplementar 7).

A área sob a curva para mortalidade por todas as causas em 1 ano para ferro sérico e IST foi 0,64 (IC95%: 0,61-0,67)

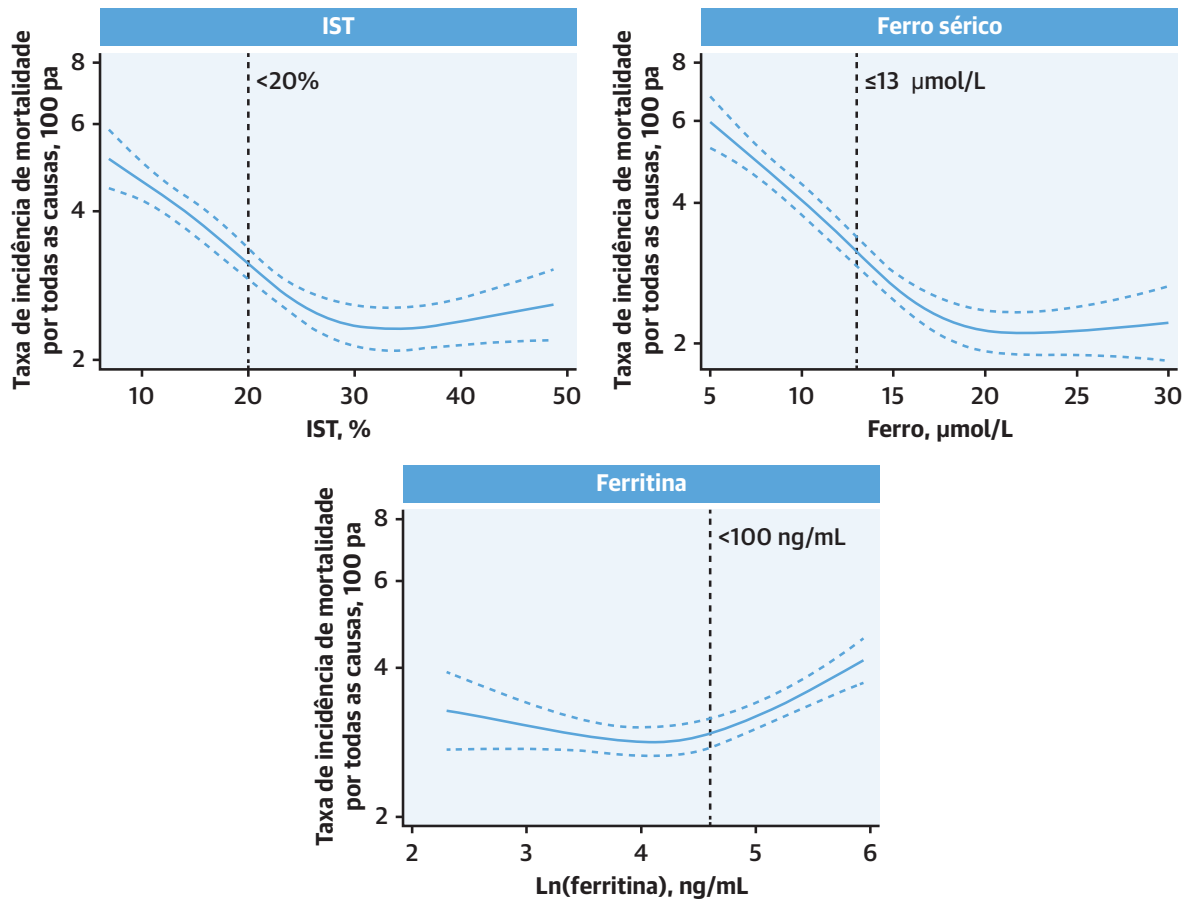
e 0,61 (IC95%: 0,58-0,64), com valores preditivos ideais de <12,5 µmol/L e <19,0%, respectivamente. Para ferritina, a área sob a curva foi 0,56 (IC95%: 0,53-0,59), e o valor de corte ideal foi >143,5 ng/mL (Figura Suplementar 8).

## DISCUSSÃO

Elaborar uma definição correta de DF é importante para ensaios clínicos e para a prática clínica. Observamos que a DF é comum em pacientes ambulatoriais com IC, mas as implicações prognósticas são diferentes de acordo com as definições. Não encontramos nenhuma associação entre a definição de DF das atuais diretrizes e mortalidade; na verdade, menores concentrações de ferritina sérica foram associadas a melhor sobrevida (Ilustração Central). Entre outras definições de DF, IST <20% e ferro sérico ≤13 µmol/L foram independentemente associados a mortalidade, sem interação entre os tipos de IC. Aproximadamente dois terços dos pacientes atenderam à definição de DF das diretrizes; mas, destes, cerca de um terço tinha IST >20%. Se esse último grupo de pacientes realmente não tem DF mas está sendo incluído em ensaios clínicos com ferro IV, isso poderia atenuar qualquer benefício observado e até levar a um resultado neutro.

No corpo humano, o ferro é essencial para processos hematopoiéticos (eritropoiese, transporte e armazenamento de oxigênio) e não hematopoiéticos (utilização de substrato e produção de energia mitocondrial)<sup>18</sup>. Como resultado, a DF pode ocasionar uma redução no fornecimento de oxigênio e comprometimento da utilização de oxigênio<sup>19,20</sup>, os quais podem contribuir para falta de ar e para a redução da capacidade de exercício.

FIGURA 3 Associação entre biomarcadores de DF e mortalidade por todas as causas



Splines cúbicos restritos demonstram a associação de ferro sérico, IST e ferritina com o risco de mortalidade por todas as causas. Ln = logaritmo natural; pa = pessoas-ano; outras abreviações conforme a Figura 1.

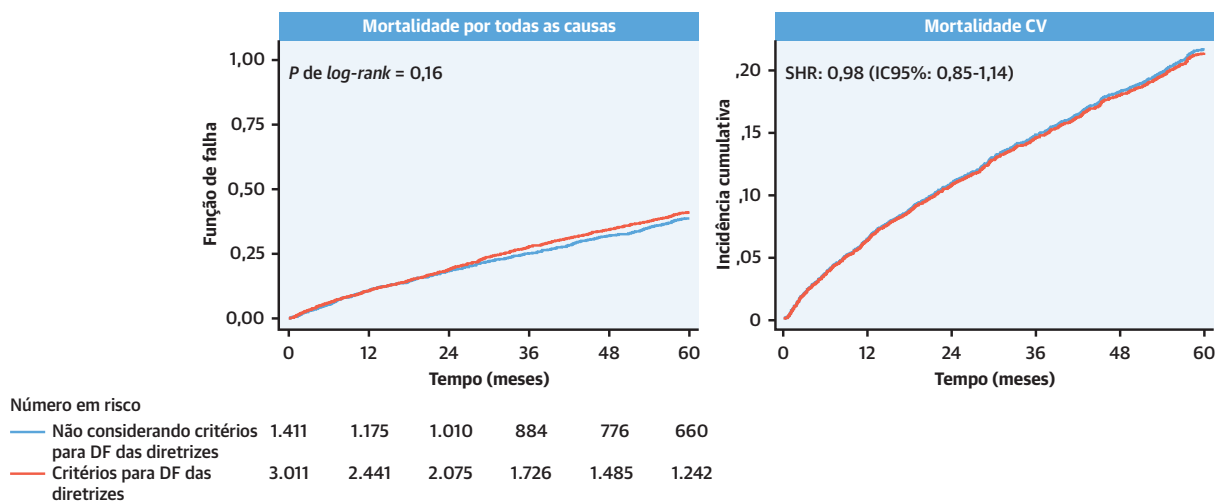
Os mecanismos sugeridos para o desenvolvimento de DF em pacientes com IC são muitos e incluem redução do consumo, redução da absorção de ferro dietético secundária ao aumento da secreção de hepcidina, sequestro do ferro no sistema reticuloendotelial como resultado de inflamação e perda sanguínea gastrointestinal subclínica, que pode ser comum em pacientes que utilizam agentes antitrombóticos<sup>21</sup>.

Até onde sabemos, este é o primeiro estudo a avaliar sistematicamente a prevalência e as implicações prognósticas de diferentes definições de DF em todos os fenótipos de IC em uma grande população de pacientes com IC crônica. Nossos achados confirmam que a DF é comum em pacientes com IC, em consonância com relatos anteriores<sup>2-4,11</sup>. Entretanto, muitos estudos anteriores incluíram apenas pacientes com ICFER e avaliaram a DF utilizando apenas a definição das diretrizes. Ampliamos esses achados e sugerimos que muitos pacientes com

ICFEP também apresentam DF, o que pode refletir sua idade avançada, a alta proporção de mulheres e a alta carga de comorbidades.

A relação entre biomarcadores de ferro sérico e desfechos adversos em pacientes com DF permanece desconhecida. A DF definida de acordo com os critérios das diretrizes foi um preditor independente de mortalidade em um estudo de 546 pacientes com ICFER e em outro estudo de 1.506 pacientes com IC, dos quais 87% apresentavam ICFER (FEVE ≤45%)<sup>4,22</sup>. Entretanto, outros estudos questionaram a utilidade tanto diagnóstica quanto prognóstica dos critérios das diretrizes em pacientes com IC<sup>10-14</sup>.

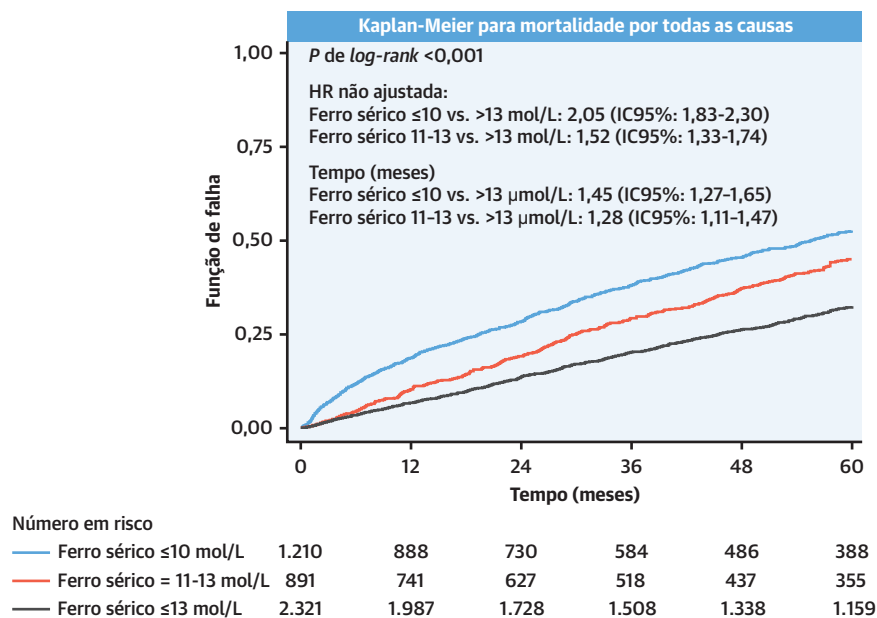
Em um estudo multicêntrico europeu de 1.821 pacientes com IC crônica, IST <20% com ausência de ferritina <100 ng/mL foi um preditor independente de mortalidade<sup>12</sup>. Em outro estudo, no qual DF foi definida por coloração de ferro medular<sup>10</sup>, apenas ferro sérico ≤13 µmol/L ou IST ≤19,8%, mas não os critérios das diretrizes, foi preditor de DF

**FIGURA 4** Mortalidade CV e por todas as causas por DF definida por diretrizes

Curvas de Kaplan-Meier cumulativas para mortalidade por todas as causas e curvas de incidência cumulativa utilizando o método Fine-Gray para mortalidade cardiovascular (CV) de acordo com os critérios para deficiência de ferro (DF) das diretrizes. SHR = subdistribuição de hazard ratio.

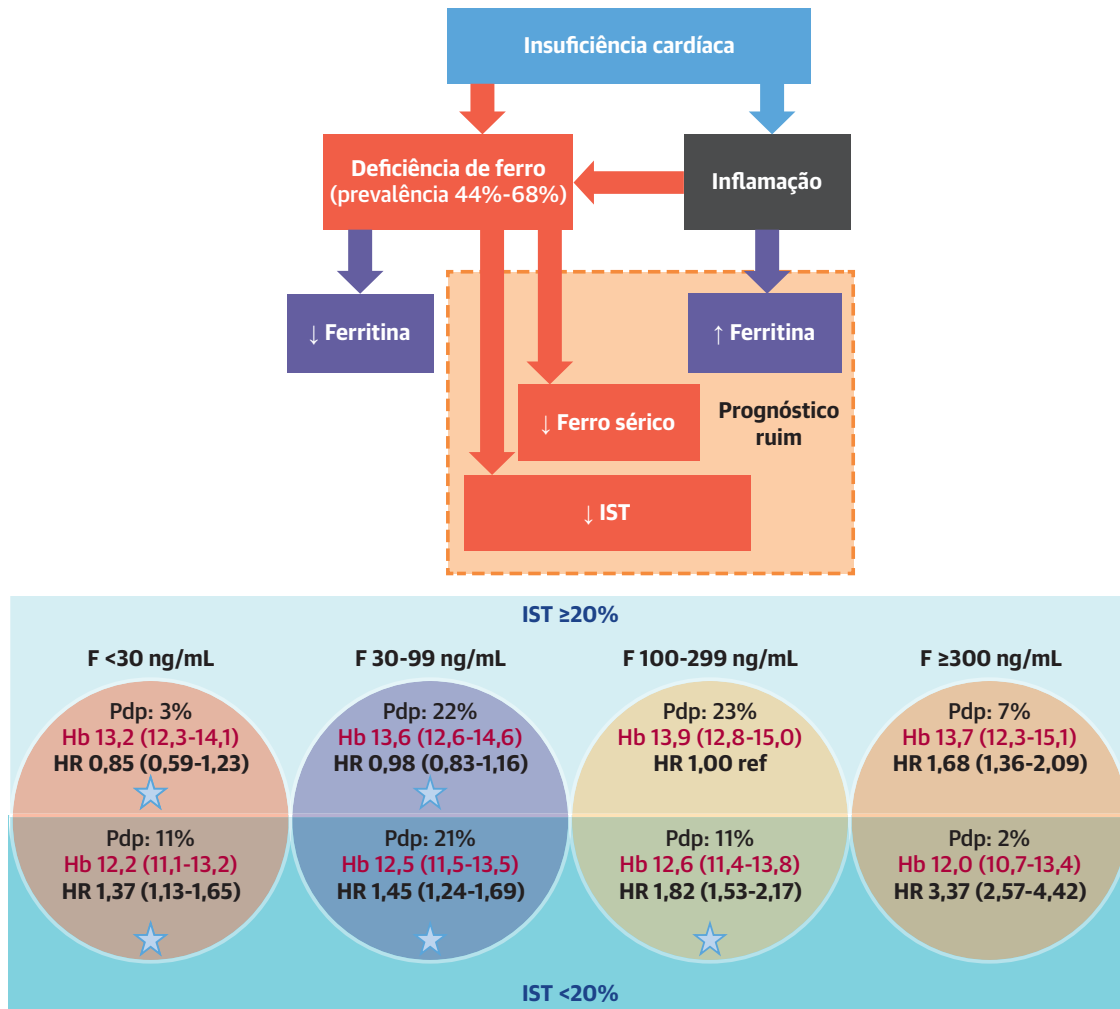
medular em pacientes com ICFer (definida como FE  $\leq$ 45%; n = 42) submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica. Em uma análise anterior da coorte do Hull LifeLab, os

maiores quintis de ferritina tiveram as piores taxas de mortalidades CV e por todas as causas<sup>13</sup>. A análise atual inclui um número muito maior de pacientes, tem um seguimento

**FIGURA 5** Mortalidade por todas as causas e HRs por estratos dos níveis de ferro

Curvas de Kaplan-Meier cumulativas para mortalidade por todas as causas com hazard ratios (HRs) não ajustadas e ajustadas para mortalidade em 5 anos de acordo com ferro sérico  $< 10$   $\mu$ mol/L, 10-13  $\mu$ mol/L e  $> 13$   $\mu$ mol/L (grupo de referência). Modelo ajustado para idade (1/5), sexo, índice de massa corporal (1/5), cardiopatia isquêmica, diabetes, pressão arterial sistólica (1/5), classe funcional III ou IV da New York Heart Association, frequência cardíaca (1/5), fibrilação atrial ou flutter atrial, fenótipo de insuficiência cardíaca, Ln[NT-proBNP] e taxa de filtração glomerular estimada (1/5). HR = hazard ratio; Ln = logaritmo natural; NT-proBNP = N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (do inglês N-terminal pro-B-type natriuretic peptide).

**ILUSTRAÇÃO CENTRAL** Prevalência e prognóstico da DF utilizando diferentes critérios



Masini, G. et al. J Am Coll Cardiol. 2022;79(4):341-351.

Em 4.422 pacientes com insuficiência cardíaca crônica, a prevalência de deficiência de ferro (DF) é elevada, independentemente da definição utilizada (**superior**). A definição de DF das atuais diretrizes exclui pacientes que podem apresentar DF (índice de saturação de transferrina [IST] <20%) e alta mortalidade e inclui muitos que podem não ter DF (IST ≥20%) e que apresentam menor risco. As **estrelas** representam os pacientes que preencheram os critérios para DF das atuais diretrizes. Os dados descrevem o percentual da população geral (Pdp), mediana (1º-3º quartis) de hemoglobina (Hb) (g/dL) e HR ajustada para mortalidade em 5 anos (IC95%). Modelo ajustado para idade, sexo e fenótipo de insuficiência cardíaca. F = ferritina; HR = hazard ratio; ref = grupo de referência.

mais longo e classifica o fenótipo dos pacientes conforme diretrizes internacionais sobre IC.

Uma metanálise de dados de pacientes individuais de quatro ensaios clínicos randomizados que compararam carboximaltose férrica IV com placebo em pacientes com ICFer sugeriu que o benefício prognóstico da carboximaltose férrica pode ser limitado para aqueles com IST ≤19,8%, independentemente da concentração de ferritina. Esses achados corroboram o uso do IST em vez da ferritina para selecionar os pacientes que têm maior probabilidade de se beneficiar do tratamento com ferro

IV. Identificar aqueles mais propensos a responder ao tratamento com ferro IV pode ser considerado o melhor método para diagnosticar DF clinicamente relevante<sup>10</sup>. Isso deve ser levado em consideração ao se interpretar os resultados de ensaios clínicos randomizados que testaram o benefício do ferro IV em pacientes com IC. Resultados do estudo em andamento intitulado IRONMAN (*Intravenous Iron Treatment in Patients With Heart Failure and Iron Deficiency*; IRONMAN; NCT02642562) com pacientes com IST <20% ou ferritina <100 ng/L e futuras análises de subgrupos predefinidos de outros estudos sobre ferro

IV em andamento<sup>23</sup> que avaliam critérios diagnósticos alternativos, como aqueles destacados em nosso estudo, determinarão se a definição atual de DF deve ser revista.

O ferro sérico se liga quase inteiramente à transferrina e, portanto, uma associação entre ferro sérico e IST não é uma surpresa<sup>13</sup>. Há um aumento da ferritina sérica em resposta a danos celulares e inflamação, destacado por relatos de concentrações extremamente elevadas de ferritina sérica associadas a COVID-19 grave<sup>24</sup>. Enquanto níveis de ferritina sérica <15 ng/mL podem ser específicos para DF<sup>25</sup>, concentrações mais elevadas podem refletir uma interação complexa entre DF, inflamação e outras causas de dano celular e não excluem DF, tornando o uso diagnóstico da ferritina limitado em pacientes com doenças coexistentes que têm componente inflamatório, incluindo IC<sup>9,17,26,27</sup>.

Grote Beverborg et al.<sup>10</sup> detectaram DF na medula óssea de dois pacientes com ferritina sérica  $\geq 300$  ng/mL e IST <20%. Em nosso estudo, 26% daqueles com ferritina  $\geq 300$  ng/mL apresentaram IST <20% e uma proporção semelhante de pacientes apresentou níveis de ferro sérico  $\leq 13$   $\mu\text{mol/L}$ . Tais pacientes tiveram níveis mais baixos de hemoglobina e maior mortalidade do que qualquer outro grupo. Isso pode refletir disfunção renal e cardíaca mais graves e congestão<sup>28</sup>, o que pode ser um estímulo fundamental para inflamação e secreção de hepcidina, a qual, por sua vez, acarreta uma redução da absorção e sequestro do ferro, mas também níveis mais elevados de ferritina sérica e piores taxas de mortalidade<sup>29</sup>. Entretanto, um número muito pequeno de pacientes, talvez nenhum<sup>30</sup>, com ferritina sérica  $\geq 300$  ng/mL foi incluído em estudos com ferro IV, devido a preocupações sobre uma possível sobrecarga de ferro.

Essas preocupações podem não ser válidas se a ferritina for um mau indicador de DF. O estudo IRONMAN, que se encontra em andamento, inclui pacientes com IST <20% ou ferritina <100 ng/mL e exclui pacientes apenas quando a ferritina sérica é >400 ng/mL. Foram propostos limiares ainda mais elevados como indicadores de sobrecarga de ferro em pacientes com uma variedade de doenças<sup>31,32</sup>. No estudo PIVOTAL (*Intravenous Iron in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis*), com pacientes em diálise renal, encorajou-se a redosagem com ferro IV, desde que os níveis de ferritina sérica fossem <700 ng/mL no braço de intervenção que recebeu a dose mais alta<sup>33</sup>. É necessária uma melhor validação dos biomarcadores séricos de DF, além de dados sobre a eficácia e a segurança do ferro IV em pacientes com maiores concentrações de ferritina sérica. Novas formulações de ferro IV atualmente em uso não liberam grandes quantidades de ferro lábil na circulação, o que pode reduzir os riscos da carga de ferro, embora o acúmulo intracelular excessivo ainda seja uma preocupação<sup>34</sup>.

**LIMITAÇÕES DO ESTUDO.** Não foram mensurados outros biomarcadores de interesse, como receptor solúvel da transferrina e hepcidina. Embora o receptor solúvel da transferrina possa ser um melhor teste para DF se comparado ao IST ou ferro sérico<sup>35,36</sup>, não é amplamente utilizado na prática clínica. Não coletamos informações sobre a taxa de administração de ferro IV ou transfusões sanguíneas que alguns dos nossos pacientes podem ter recebido durante o seguimento. Entretanto, a primeira diretriz para IC a recomendar ferro IV foi publicada em maio de 2016<sup>37</sup>, e ferro IV ainda não é recomendado pelas diretrizes para IC do Reino Unido<sup>38</sup>. Supomos que poucos pacientes tenham recebido ferro IV antes de junho de 2019. Não investigamos a presença de mutações genéticas associadas à DF; entretanto, elas são raras, e diretrizes internacionais não recomendam a realização de testes genéticos específicos para pacientes com DF. Recrutamos pacientes durante um período de 20 anos, e as terapias para IC baseadas em evidências evoluíram. Entretanto, ao se aplicar a análise de sensibilidade, o período de recrutamento não afetou nossos principais resultados. Este é um estudo unicêntrico que incluiu uma população majoritariamente britânica e branca e, por isso, os dados devem ser extrapolados com cautela para populações com características diferentes da nossa.

## CONCLUSÕES

Independentemente da forma como é definida, a DF é comum em pacientes com IC. Quando definida de acordo com os critérios das diretrizes atuais, DF não foi associada a um pior desfecho; na verdade, concentrações menores de ferritina sérica foram associadas a melhor sobrevida. IST <20% e ferro sérico  $\leq 13$   $\mu\text{mol/L}$  foram associados a maior mortalidade, independentemente do fenótipo de IC.

## APOIO FINANCEIRO E DECLARAÇÕES DOS AUTORES

Drs. Pellicori e Cleland são financiados pelo British Heart Foundation Centre of Research Excellence (RE/18/6/34217). Dr. Graham recebeu patrocínio da companhia Vifor para participar de um encontro internacional. Dr. Cleland recebeu honorários pessoais das companhias Abbott, Amgen, Novartis, Medtronic, Idorsia, Servier, AstraZeneca, Innlife, Torrent e Respicardia; recebeu subsídios e honorários pessoais das companhias Bayer, Bristol Myers Squibb, Vifor, Pharmacosmos, Cytokinetics, Johnson & Johnson, Myokardia, Stealth Biopharmaceuticals e Viscardia; e recebeu honorários pessoais e apoio não financeiro da Boehringer Ingelheim, não relacionados ao trabalho submetido. Todos os demais autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

**CORRESPONDÊNCIA:** Dr Gabriele Masini, Department of Medical and Surgical Specialties, Radiological Sciences and Public Health, University of Brescia, Brescia 25121, Itália. E-mail: [g.masini@unibs.it](mailto:g.masini@unibs.it). Twitter: @GabrieleMasini3.

## PERSPECTIVAS

**COMPETÊNCIA NA ASSISTÊNCIA AO PACIENTE E HABILIDADES DE PROCEDIMENTO:** Independentemente do fenótipo da IC, níveis mais baixos de ferro sérico e menor IST estão associados a maior mortalidade, ao passo que a DF, definida de acordo com as atuais diretrizes para IC, não está. A ferritina sérica pode

melhor refletir a presença de inflamação do que a DF em pacientes com IC.

**PANORAMA TRANSLACIONAL:** Dados de ensaios clínicos devem ser analisados para determinar os critérios de DF que melhor identificam os pacientes com IC mais propensos a se beneficiarem com a reposição de ferro.

## REFERÊNCIAS

- Enjuanes C, Klip IT, Bruguera J, et al. Iron deficiency and health-related quality of life in chronic heart failure: Results from a multicenter European study. *Int J Cardiol.* 2014;174(2):268-275.
- Tkaczyszyn M, Comin-Colet J, Voors AA, et al. Iron deficiency and red cell indices in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(1):114-122.
- von Haehling S, Gremmler U, Krumm M, et al. Prevalence and clinical impact of iron deficiency and anaemia among outpatients with chronic heart failure: The PrEP Registry. *Clin Res Cardiol.* 2017;10(6):436-443.
- Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: An international pooled analysis. *Am Heart J.* 2013;165(4):575-582.e3.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 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;42(36):3599-3726.
- YC W, Mariell J, Bjykem B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(6):776-803.
- Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am J Hematol.* 2017;92(10):1068-1078.
- Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med.* 2009;361(25):2436-2448.
- Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *The Lancet.* 2016;387:907-916.
- Grote Beverborg N, Klip IJT, Meijers WC, et al. Definition of iron deficiency based on the gold standard of bone marrow iron staining in heart failure patients. *Circ Heart Fail.* 2018;11(2):e004519.
- Okonko DO, Mandal AKJ, Missouri CG, Poole-Wilson PA. Disordered iron homeostasis in chronic heart failure: Prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(12):1241-1251.
- Moliner P, Jankowska EA, van Veldhuisen DJ, et al. Clinical correlates and prognostic impact of impaired iron storage versus impaired iron transport in an international cohort of 1821 patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2017;243:360-366.
- Cleland JGF, Zhang J, Pellicori P, et al. Prevalence and outcomes of anemia and hematinic deficiencies in patients with chronic heart failure. *JAMA Cardiol.* 2016;1(5):539-547.
- Graham FJ, Masini G, Pellicori P, et al. Natural history and prognostic significance of iron deficiency and anaemia in ambulatory patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* Published online May 28, 2021. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2251>
- Blanc B, Finch CA, Hallberg L, et al. Nutritional anaemias. Report of a WHO Scientific Group. WHO Tech Rep Ser. 1968;405:1-40.
- Beilby J, Olynyk J, Ching S, et al. Transferrin index: an alternative method for calculating the iron saturation of transferrin. *Clin Chem.* 1992;38(10):2078-2081.
- Pellicori P, Zhang J, Cuthbert J, et al. High-sensitivity C-reactive protein in chronic heart failure: patient characteristics, phenotypes, and mode of death. *Cardiovasc Res.* 2020;116(1):91-100.
- Silva B, Faustino P. An overview of molecular basis of iron metabolism regulation and the associated pathologies. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1852(7):1347-1359.
- Dziegala M, Josiak K, Kasztura M, et al. Iron deficiency as energetic insult to skeletal muscle in chronic diseases. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2018;9(5):802-815.
- Melenovsky V, Petrak J, Mracek T, et al. Myocardial iron content and mitochondrial function in human heart failure: a direct tissue analysis. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(4):522-530.
- Van Der Wal HH, Beverborg NG, Dickstein K, et al. Iron deficiency in worsening heart failure is associated with reduced estimated protein intake, fluid retention, inflammation, and antiplatelet use. *Eur Heart J.* 2019;40(44):3616-3625.
- Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, et al. Iron deficiency: An ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2010;31(15):1872-1880.
- Mentz RJ, Ambrosy AP, Ezekowitz JA, et al. Randomized placebo-controlled trial of ferric carboxymaltose in heart failure with iron deficiency: rationale and design. *Circ Heart Fail.* 2021;14(5):e008100.
- Pellicori P, Doolub G, Wong CM, et al. COVID-19 and its cardiovascular effects: a systematic review of prevalence studies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;3:CD013879.
- Guyatt GH, Oxman AD, Ali M, Willan A, McIlroy W, Patterson C. Laboratory diagnosis of iron-deficiency anemia - An overview. *J Gen Intern Med.* 1992;7(2):145-153.
- Coyne D. Iron indices: What do they really mean? *Kidney Int.* 2006;69(SUPPL.101):S4.
- Kell DB, Pretorius E. Serum ferritin is an important inflammatory disease marker, as it is mainly a leakage product from damaged cells. *Metallomics.* 2014;6(4):748-773.
- Cleland JGF, Pellicori P, Januzzi JL, et al. The conceptual basis for a Universal Definition of Heart Failure: congestion due to cardiac dysfunction. *Eur Heart J.* 2021;42(24):2331-2343.
- Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med.* 2005;352(10):1011-1023.
- Beck-Da-Silva L, Piardi D, Soder S, et al. IRONHF study: a randomized trial to assess the effects of iron in heart failure patients with anemia. *Int J Cardiol.* 2013;168(4):3439-3442.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2012;2:279-335.
- World Health Organization. WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. Accessed December 21, 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240000124>
- Macdougall IC, White C, Anker SD, et al. Intravenous iron in patients undergoing maintenance hemodialysis. *N Engl J Med.* 2019;380(5):447-458.
- Bhandari S, Pereira D, Chappell H, Drakesmith H. Intravenous irons: from basic science to clinical practice. *Pharmaceuticals.* 2018;11(3):82.
- Anand IS, Gupta P. Anemia and iron deficiency in heart failure. *Circulation.* 2018;138(1):80-98.
- Jankowska EA, Wojtas K, Kasztura M, et al. Bone marrow iron depletion is common in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2015;182(C):517-522.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-2200.
- National Institute for Health and Care Excellence. Chronic heart failure in adults: diagnosis and management. Accessed December 21, 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng106>

## PALAVRAS-CHAVE definição, insuficiência cardíaca, deficiência de ferro

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

## COMENTÁRIO EDITORIAL



## Estamos diagnosticando corretamente a deficiência de ferro na insuficiência cardíaca?

Pedro Schwartzmann\*

**D**eficiência de ferro (DF) na insuficiência cardíaca (IC) é comum e associada a um pior prognóstico e qualidade de vida, independentemente da presença de anemia[1]. Apesar de ser uma comorbidade frequente e de impacto desfavorável na IC, a DF não apresenta uma definição consensual. Enquanto a Organização Mundial da Saúde utiliza ferritina < 15 ng/mL para definir a DF, as diretrizes do manejo da IC definem DF como ferritina < 100 ng/mL ou ferritina entre 100-299 ng/mL com saturação de transferrina (TSAT) < 20%[2, 3]. Para avaliar a adequação dessa definição de DF bem como discutir possíveis novos critérios diagnósticos, o interessante artigo de Masini G et al. publicado no *JACC* em 2022 trouxe novas perspectivas para discussão do tema[4]. Trata-se de uma análise de uma coorte de pacientes com IC, incluindo pacientes com fração de ejeção reduzida (ICFER), fração de ejeção levemente reduzida e fração de ejeção preservada (ICFEP) e que, de maneira bastante interessante, documentou que, ao longo do tempo, a pesquisa da DF foi progressivamente maior, traduzindo uma percepção crescente da necessidade da pesquisa dessa comorbidade.

O primeiro ponto a ser destacado é que, independentemente da definição a ser utilizada, a DF é muito comum em pacientes com IC crônica ambulatorial e o presente estudo comparou a análise da prevalência de DF de acordo com as diferentes definições e correlações com TSAT e ferro sérico - nesse estudo, dos 4.422 pacientes com IC crônica acompanhados por uma média de 49 meses, a prevalência de DF variou de 48-68%, de acordo com a definição utilizada. Dos pacientes que tiveram DF diagnosticada pelos critérios recomendados pelas diretrizes, 83% tinham ferritina inferior a 100 ng/mL, apesar de 32% deles terem TSAT

>20% e ferro sérico > 13 umol/L, o que pode traduzir um possível erro de classificação como DF. Em relação aos pacientes que não preencheram os critérios de DF pelas diretrizes, 20% deles tinham TSAT <20% ou ferro sérico <13 umol/L, também sinalizando que potenciais portadores de deficiência de ferro foram excluídos da definição de DF utilizada pelas diretrizes. Na caracterização de subgrupos, a DF foi mais comum em mulheres, em pacientes mais sintomáticos, com fração de ejeção >40%, além de apresentar maior valor de NT-proBNP e de proteína C reativa. Pacientes com ICFEP tiveram maior tendência a apresentar DF em relação a outros fenótipos de IC.

Apesar de os critérios sinalizarem a mesma mensagem de que a DF é comum na IC, o prognóstico atrelado a cada conceito de definição foi diferente. Por exemplo, não houve associação entre a definição de DF pelas diretrizes e mortalidade, diferentemente do que outros trabalhos mostraram[5]. Mais ainda, valores reduzidos de ferritina, que apontariam para DF, foram correlacionados com melhor sobrevida, enquanto valores reduzidos de ferro sérico e TSAT se correlacionaram fortemente com mortalidade, sem interação com a fração de ejeção dos pacientes. Desse modo, o estudo sugere que o uso da ferritina de maneira isolada como parâmetro definidor de DF pode não ser acurado, uma vez que a ferritina é uma proteína de fase aguda, podendo ser liberada em outras condições não relacionadas obrigatoriamente com a DF, como agressão celular e inflamação. Estudos observacionais sugerem que o ferro sérico e TSAT podem ser mais acurados na avaliação do prognóstico do que a ferritina, talvez sendo um melhor indicador para a prescrição de reposição de ferro[6].

\* Doutor em Ciências Médicas - USP; Coordenador Unidade de Tratamento Cardiovascular Avançado - Hospital Unimed - RP; Especialista em Insuficiência Cardíaca e Transplante - Projeto Coração Novo - Ministério da Saúde.

Na avaliação de desfechos, a menor mortalidade na coorte foi observada em pacientes com ferritina <100 ng/mL e TSAT >20%, enquanto a maior mortalidade, na análise multivariada, foi observada em pacientes com ferritina >100 ng/mL com TSAT <20% e ferro sérico <13 umol/L. Uma possível explicação para essa observação reside no fato de que a TSAT parece apresentar uma melhor correlação com a DF verdadeira. No estudo de Grote Beverborg et al., somente o ferro sérico <13 umol/L ou TSAT <20%, mas não o atual critério das diretrizes para DF, se correlacionaram com o estoque de ferro na biópsia medula óssea em pacientes com ICFER, considerado o padrão ouro para avaliação da DF[7].

Outro ponto bastante relevante está relacionado ao conflito das definições de DF. Note que aproximadamente um terço dos pacientes, atualmente incluídos na definição das diretrizes, não apresenta TSAT < 20% ou ferro sérico < 13 umol/L, o que pode ter causado uma atenuação do benefício da terapia com ferro endovenoso – pacientes alocados para um estudo de reposição de ferro mas que poderiam não ter a DF de fato. Mais ainda, uma meta-análise de pacientes de 4 ensaios clínicos

randomizados com carboximaltose férrica sugere que o benefício dessa terapia possa ser limitado a pacientes com TSAT <19,8%[8].

Por fim, esse estudo não é suficiente para alterar a atual recomendação das diretrizes quanto à definição da DF em pacientes com IC, mas análises de outros estudos clínicos em andamento, especialmente com análise pré-especificada de subgrupos, podem trazer mais informações para a prática clínica para melhor seleção de pacientes potencialmente beneficiados com essa terapêutica.

Em conclusão, a DF é muito comum em pacientes com IC ambulatorial e esse estudo adiciona novos parâmetros a serem levados em consideração na classificação de DF. Ferro sérico baixo (<13 umol/L) e TSAT reduzida (<20%) foram correlacionados com maior mortalidade, independentemente da presença de anemia, do valor da ferritina e do fenótipo da IC. Mais dados são necessários para mudança de conduta; contudo, esse estudo sinaliza que, em alguns subgrupos, talvez ocorra uma inadequação da definição de DF baseada exclusivamente na dosagem de ferritina.

---

## REFERÊNCIAS

1. von Haehling, S., et al., *Prevalence and clinical impact of iron deficiency and anaemia among outpatients with chronic heart failure: The PrEP Registry*. Clin Res Cardiol, 2017. **106**(6): p. 436-443.
2. Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência, C., et al., Arq Bras Cardiol, 2018. **111**(3): p. 436-539.
3. McDonagh, T.A., et al., *2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure*. Eur Heart J, 2021. **42**(36): p. 3599-3726.
4. Masini, G., et al., *Criteria for Iron Deficiency in Patients With Heart Failure*. J Am Coll Cardiol, 2022. **79**(4): p. 341-351.
5. Graham, F.J., et al., *Natural history and prognostic significance of iron deficiency and anaemia in ambulatory patients with chronic heart failure*. Eur J Heart Fail, 2021.
6. Moliner, P., et al., *Clinical correlates and prognostic impact of impaired iron storage versus impaired iron transport in an international cohort of 1821 patients with chronic heart failure*. Int J Cardiol, 2017. **243**: p. 360-366.
7. Grote Beverborg, N., et al., *Definition of Iron Deficiency Based on the Gold Standard of Bone Marrow Iron Staining in Heart Failure Patients*. Circ Heart Fail, 2018. **11**(2): p. e004519.
8. Anker, S.D., et al., *Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis*. Eur J Heart Fail, 2018. **20**(1): p. 125-133.



ARTIGO ORIGINAL

# Fibrose miocárdica prediz arritmias ventriculares e morte súbita após implante de dispositivo cardíaco eletrônico



Francisco Leyva, MD,<sup>a</sup> Abbasin Zegard, MBCHB,<sup>a,b</sup> Osita Okafor, MBCHB,<sup>a,b</sup> Paul Foley, MD,<sup>c</sup> Fraz Umar, MBCHB,<sup>d</sup> Robin J. Taylor, MD,<sup>e</sup> Howard Marshall, MD,<sup>b</sup> Berthold Stegemann, PHD,<sup>a</sup> William Moody, MD,<sup>b</sup> Richard P. Steeds, PHD,<sup>b</sup> Brian P. Haliday, MD,<sup>f</sup> Daniel J. Hammersley, MBCHB,<sup>f</sup> Richard E. Jones, MBCHB,<sup>f</sup> Sanjay K. Prasad, MD,<sup>f</sup> Tian Qiu, PHD<sup>b</sup>

## RESUMO

**CONTEXTO** As evidências corroboram cada vez mais a relação entre a fibrose miocárdica (FM) e as arritmias ventriculares.

**OBJETIVOS** O objetivo deste estudo foi determinar se a presença de fibrose miocárdica na avaliação visual (FM<sub>AV</sub>) e massa de fibrose na área cinzenta (FAC) prediz morte súbita cardíaca (MSC) e fibrilação ventricular/taquicardia ventricular sustentada após colocação de dispositivo cardíaco eletrônico implantável (DCEI).

**MÉTODOS** Neste estudo prospectivo, a fibrose total e a massa de FAC, quantificadas por ressonância magnética cardíaca, foram avaliadas em relação ao desfecho primário de MSC e ao desfecho secundário e arritmico de MSC ou arritmias ventriculares após o implante de DCEI.

**RESULTADOS** Entre 700 pacientes (idade de 68,0 ± 12,0 anos), 27 (3,85%) sofreram MSC e 121 (17,3%) atingiram o desfecho arritmico em uma mediana de 6,93 anos (intervalo interquartil: 5,82-9,32 anos). A FM<sub>AV</sub> previu a MSC (*hazard ratio* [HR]: 26,3; intervalo de confiança [IC] de 95%: 3,7-3.337; valor preditivo negativo: 100%). Nas análises de risco competitivo, a FM<sub>AV</sub> também previu o desfecho arritmico (HR de subdistribuição: 19,9; IC de 95%: 6,4-61,9; valor preditivo negativo: 98,6%). Comparado com a ausência de FM<sub>AV</sub>, uma massa FAC medida com o método 5DP (FAC<sub>5DP</sub>) > 17 g foi associada a maior risco de MSC (HR: 44,6; IC de 95%: 6,12-5.685) e ao desfecho arritmico (HR de subdistribuição: 30,3; IC de 95%: 9,6-95,8). A adição da massa de FAC<sub>5DP</sub> à FM<sub>AV</sub> levou à reclassificação de 39% para MSC e de 50,2% para o desfecho arritmico. Por outro lado, a FEVE não previu nenhum dos desfechos.

**CONCLUSÕES** Em receptores de DCEI, a FM<sub>AV</sub> excluiu pacientes com risco de MSC e praticamente excluiu arritmias ventriculares. A massa quantificada de FAC<sub>5DP</sub> adicionou valor preditivo em relação à MSC e ao desfecho arritmico. (J Am Coll Cardiol 2022;79:665-678) © 2022 pela American College of Cardiology Foundation.

Os cardioversores-desfibriladores implantáveis (CDIs) oferecem o único tratamento que salva vidas para pacientes em risco de morte súbita cardíaca (MSC) e arritmias ventriculares. Atualmente, os CDIs são recomendados para sobreviventes de fibrilação ventricular ou taquicardia ventricular (TV) sustentada e para a prevenção primária de MSC em

pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) <30% ou <35%, dependendo da classe funcional da New York Heart Association<sup>1</sup>.

Embora ensaios clínicos randomizados (ECRs) mostrem um benefício dos CDIs na prevenção primária de MSC, é necessário um melhor direcionamento nos implantes de CDI, conforme enfatizado em diretrizes



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

<sup>a</sup>Aston Medical School, Aston University, Birmingham, Reino Unido; <sup>b</sup>University Hospitals Birmingham, Queen Elizabeth, Birmingham, Reino Unido; <sup>c</sup>The Great Western Hospital, Swindon, Reino Unido; <sup>d</sup>The Ottawa Hospital, Ottawa Cardiovascular Centre, Ottawa, Ontário, Canadá; <sup>e</sup>Worcestershire Acute Hospitals NHS Trust, Alexandra Hospital, Worcestershire, Reino Unido; e <sup>f</sup>Royal Brompton Hospital and National Heart and Lung Institute, Imperial College, Londres, 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 26 de agosto de 2021; manuscrito revisado recebido em 18 de novembro de 2021, aceito em 22 de novembro de 2021.

recentes<sup>1</sup>. Isso baseia-se em diversos achados. Primeiramente, apenas uma minoria entre os pacientes que passam por implante de CDI recebe tratamento do dispositivo<sup>2</sup>. Em segundo lugar, os CDIs submetem os pacientes a um risco permanente de complicações cirúrgicas e relacionadas ao dispositivo, embora possam não receber qualquer tratamento do dispositivo. Em terceiro lugar, nenhum dos ECRs mostrou um benefício na sobrevida com o uso de dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis (DCEIs) com capacidade de desfibrilador em pacientes com cardiomiopatia não isquêmica<sup>3-5</sup>. Por fim, a maioria dos indivíduos na população com MSC apresenta FEVE >35%, não se encaixando nas indicações atuais para implante de CDI. As diretrizes clínicas para implante de CDI não adotaram nenhum instrumento diagnóstico para prever MSC ou arritmias ventriculares. Enquanto a FEVE está inversamente relacionada ao risco de MSC em todo o espectro das FEVEs, ela também está inversamente relacionada à mortalidade total e modifica os efeitos de todas as outras variáveis que impactam a mortalidade total e o risco de MSC<sup>6</sup>. No entanto, a sua habilidade de prever MSC é questionável.

A descoberta, em 1984, de que os quelatos de gadolínio podem ser utilizados para identificar tecido cicatricial (fibrose) do miocárdio na ressonância magnética cardíaca (RMC) coincidiu com achados iniciais de estudos eletrofisiológicos conectando fibrose miocárdica (FM) e arritmogênese<sup>7</sup>. Desde então, estudos de desfechos clínicos têm associado a FM a arritmias ventriculares<sup>8,9</sup>. A chamada fibrose da “área cinzenta” (FAC), que representa uma mistura de miocárdio viável e não viável, surgiu como um marcador do substrato arritmogênico e foi relacionada a eventos arritmicos em diversos estudos<sup>10</sup>. Com base nisso, formulamos a hipótese de que a avaliação visual e a quantificação da FM e da FAC predizem MSC e arritmias ventriculares em receptores de DCEI.

## MÉTODOS

O estudo CMR-CIED (*CMR in Cardiac Implantable Electronic Devices*) incluiu pacientes submetidos a implante de DCEI, incluindo estimulação artificial com terapia de ressincronização cardíaca (TRC), desfibrilação com TRC ou CDI, no University Hospitals Birmingham, no Reino Unido, de outubro de 2002 a agosto de 2017. O seguimento dos eventos foi finalizado em maio de 2021. A coleta de dados prospectivos dos eventos clínicos foi aprovada pelo comitê de ética local<sup>11</sup>. O uso dos dados de RMC foi aprovado pelo comitê de ética local e pelo Departamento de Auditoria Clínica do hospital, sendo que ambos dispensaram a necessidade de consentimento dos pacientes para a aquisição retrospectiva dos dados.

**ELEGIBILIDADE.** A documentação clínica e os laudos de RCM foram avaliados para determinar se os pacientes preenchiam os critérios de inclusão e exclusão. Os critérios de inclusão foram os seguintes: RMC diagnóstica, realizada antes do implante do DCEI; e implante de estimulação artificial com TRC, desfibrilação com TRC ou dispositivo CDI, de acordo com as diretrizes do National Institute for Clinical Care and Excellence (NICE) do Reino Unido. Os critérios de exclusão foram os seguintes: cardiopatia congênita, doença valvar primária, canalopatias, cardiomiopatia hipertrófica, cardiomiopatia ventricular arritmogênica e doença cardíaca infiltrativa; DCEIs implantados; ou seguimento incompleto, definido como a incapacidade de corroborar, através dos registros clínicos, se as informações sobre eventos clínicos (morte ou arritmias ventriculares) estavam disponíveis no nosso centro ou nos centros de referência.

## COLETA DE DADOS, ADJUDICAÇÃO E CEGAMENTO.

Todos os dados clínicos foram coletados prospectivamente em intervalos de 6 meses, de 2002 a 2021. As análises dos exames de RMC foram realizadas em 2020-2021, com o uso de imagens arquivadas. Pelo desenho do estudo, os investigadores que coletaram os dados clínicos e avaliaram os eventos foram cegados em relação aos resultados das análises de RMC. Os investigadores que realizaram as análises de RMC também foram cegados em relação aos dados clínicos, incluindo os desfechos. A interpretação dos achados de RMC foi realizada pelo cardiologista responsável e dois investigadores (um pesquisador bolsista [A.Z.] e um investigador credenciado de nível 3 [F.L.]). A adjudicação dos eventos clínicos e dos eletrogramas foi realizada por dois investigadores, sendo que um deles era um especialista sênior em dispositivos (F.L.). Um terceiro eletrofisiologista e uma equipe multidisciplinar foram envolvidos no caso de achados discrepantes.

**RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CARDÍACA.** Os exames foram realizados com o uso de aparelhos de 1,5 T de dois fabricantes (MAGNETOM Symphony and Avanto, Siemens; SIGNA, General Electric) e uma bobina cardiovascular de matriz faseada. Imagens cinemáticas por precessão livre no estado estacionário foram adquiridas em cortes de eixos curto e longo desde o anel atrioventricular até o ápice (Figura 1). Para imagens da FM, cortes de eixo curto idênticos à pilha cinemática foram obtidas com o uso de sequência de recuperação da inversão segmentada 10 minutos após a administração intravenosa de gadolínio-ácido dietilenotriamina penta-acético ou gadobutrol,

## ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

**CDI** = cardioversor-desfibrilador implantável  
**FAC** = fibrose de área cinzenta  
**FAC<sub>SDP</sub>** = fibrose de área cinzenta usando o método SDP  
**FM** = fibrose miocárdica  
**FM<sub>AV</sub>** = fibrose miocárdica na avaliação visual  
**FT<sub>FWHM</sub>** = fibrose total usando o método de largura a meia altura  
**HRs** = razão de risco de subdistribuição  
**MSC** = morte súbita cardíaca  
**RMC** = ressonância magnética cardíaca

ajustando os tempos de inversão para miocárdio normal nulo. A quantificação da fibrose total (FT) e FAC foi realizada através do *software* CMR42 (Circle Cardiovascular Imaging) em 2020-2021, por dois investigadores (A.Z. e O.O.). Todas as medidas de FM foram registradas como zero se não houvesse FM na avaliação visual. A quantificação de FT e FAC foi realizada com o uso do limiar do sinal *versus* a técnica miocárdica de referência<sup>10</sup>. Duas regiões de interesse foram escolhidas: primeiro, miocárdio remoto sem realce, adesão de miocárdio, acinesia ou discinesia em cada corte usando a opção automática do CMR42, que requer ajuste manual em cada corte de eixo curto; e, segundo, uma região de hipertensão do miocárdio, utilizada para definir o sinal máximo para o limiar da largura a meia altura (FWHM, do inglês *full-width, half-maximum*). Isso permitiu a derivação da média e do desvio padrão (DP) da intensidade do sinal para os limiares de 2, 3 e 5DP. A diferença entre a massa de FT pelos métodos de 2DP, 3DP, 5DP e FWHM foi referida como FAC e nomeada  $FAC_{3SD}$ ,  $FAC_{5SD}$  e  $FAC_{FWHM}$ , respectivamente. As massas de FT e FAC foram expressas em gramas através da multiplicação das áreas contrastadas pela espessura do corte. O volume foi convertido para massa considerando a gravidade específica do miocárdio de 1,055 g/mL.

**DESFECHOS.** O desfecho primário foi MSC. O desfecho secundário foi um composto de MSC, parada cardíaca ressuscitada, TV sustentada ou fibrilação ventricular ou tratamento apropriado com CDI (choque ou estimulação antitaquicardia). O desfecho auxiliar foi mortalidade total.

A MSC foi definida como uma morte natural e inesperada, causada por eventos cardíacos, sinalizados por perda de consciência abrupta em 1 hora após o início dos sintomas agudos, na ausência de sintomas sugestivos de evento coronariano agudo. A TV sustentada foi definida como um ritmo ventricular mais rápido que 100 batimentos/min que dure pelo menos 30 segundos ou que exija suspensão causada por instabilidade hemodinâmica ou por estimulação antitaquicardia ou choques. Em todos os pacientes, incluindo receptores de estimulação com TRC, os eletrogramas foram revisados a cada 6 meses. Apenas choques apropriados após TV sustentada ou fibrilação ventricular foram considerados no desfecho arritmico.

As causas de óbito foram adjudicadas com base nos registros hospitalares e na correspondência de médicos de atenção primária. Os óbitos foram classificados como desconhecidos caso não fossem encontrados dados definitivos em registros hospitalares ou de atenção primária. O status de sobrevivência foi validado de forma cruzada através do SPINE Portal, um sistema nacional

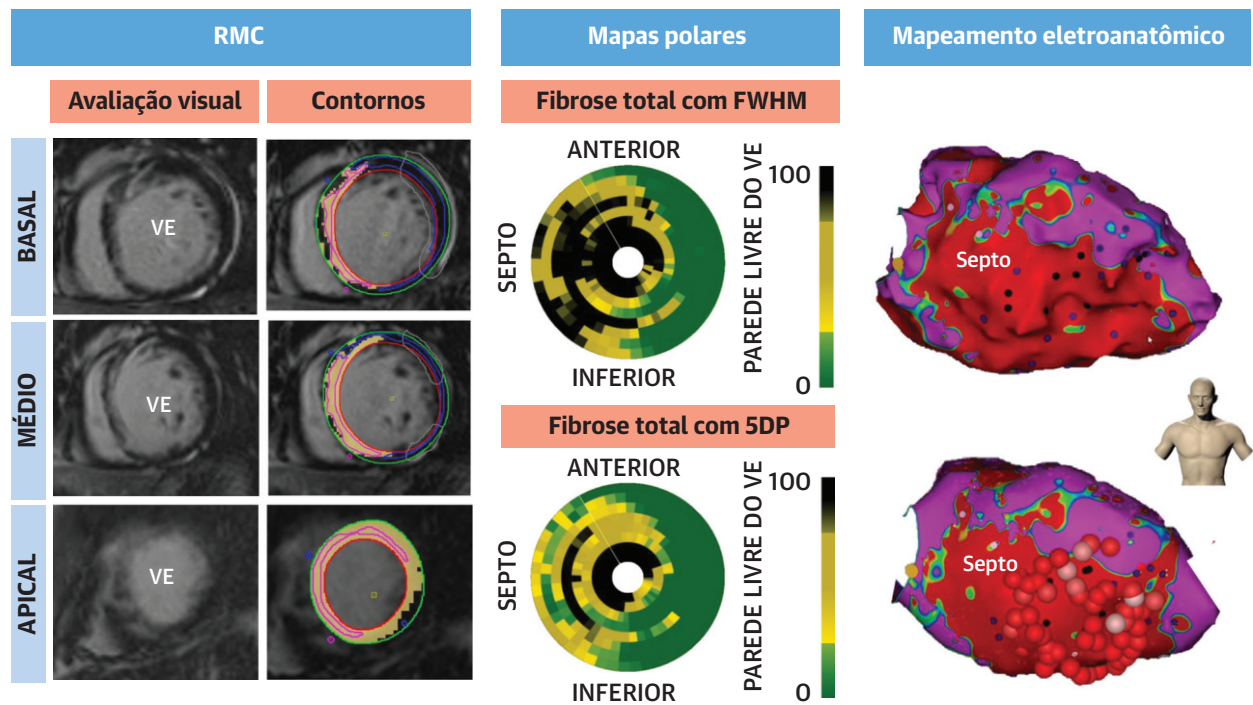
de rastreamento de saúde que fornece dados de estado vital para todos os hospitais do Reino Unido.

**ETIOLOGIA DA CARDIOMIOPATIA.** O diagnóstico da cardiomiopatia subjacente foi feito após a apresentação com evento clínico ou sintomas, com base em histórico e exame, ecocardiografia e/ou angiografia coronariana. O diagnóstico de miocardiopatia isquêmica foi estabelecido se os seguintes critérios fossem atendidos: 1) infarto do miocárdio prévio, intervenção coronária percutânea ou cirurgia de revascularização do miocárdio; e/ou 2) angiografia coronária mostrando  $\geq 70\%$  de estenose em  $\geq 1$  artéria coronária ou  $\geq 50\%$  de estenose no tronco de coronária esquerda. O diagnóstico de cardiomiopatia não isquêmica foi estabelecido se os seguintes critérios fossem atendidos: 1) nenhum histórico de infarto do miocárdio, intervenção coronária percutânea ou revascularização do miocárdio; 2) ausência dos critérios diagnósticos para cardiomiopatia isquêmica citados anteriormente; e 3) ausência de cardiopatia congênita, doença valvar primária, cardiomiopatia infiltrativa e canalopatias.

**DISPOSITIVOS CARDÍACOS ELETRÔNICOS IMPLANTÁVEIS.** Os DCEIs foram implantados conforme descrito anteriormente<sup>11</sup>. Os pacientes foram acompanhados em clínicas específicas de tratamento com dispositivos. Antes de 2013, os pacientes em TRC em ritmo sinusal eram submetidos à otimização ecocardiográfica com o uso de uma técnica iterativa antes da alta hospitalar e em todas as consultas agendadas posteriormente. Isso foi abandonado em 2013, quando a otimização direcionada foi realizada apenas em não responsivos sintomáticos. A estimulação atrial reserva foi definida em 60 batimentos/min (modo DDDR), com um atraso interventricular de 0 a 20 ms (ventrículo esquerdo primeiro), de acordo com a preferência do médico. Em pacientes com fibrilação atrial permanente, a ablação da junção atrioventricular foi realizada a critério dos médicos. A programação de taquicardia variou ao longo do tempo de acordo com as instruções do fabricante e a critério do médico. Em linhas gerais, até 2016, a zona de fibrilação ventricular foi programada em 230 batimentos/min, e a detecção de TV foi definida em 200 batimentos/min. A administração de estimulação antitaquicardia e choques usou  $\sim 12$  intervalos para fibrilação ventricular e  $\sim 16$  intervalos para TV. Uma estratégia de atraso de 12 a 60 segundos (de acordo com a taxa) foi adotada após 2016.

**ANÁLISE ESTATÍSTICA.** As variáveis contínuas são expressas como média + DP. A normalidade foi avaliada com o teste de Shapiro-Wilk. Os modelos de risco proporcional de Cox foram utilizados para avaliar os riscos relativos. Em análises em que o comparador apresentou

**FIGURA 1** Ressonância magnética cardíaca



A ressonância magnética cardíaca (RMC) com realce tardio por gadolínio foi utilizada para obter imagens da fibrose miocárdica (FM), que inicialmente foi avaliada de forma visual (**esquerda**). Para quantificação, as áreas de FM foram delimitadas semiautomaticamente através de imagens de eixo curto (FM em **marrom claro**) e mapeadas com mapas polares (escala de 0% em **verde** a 100% em **preto**) (**meio**). A massa de fibrose total foi calculada através do método da largura a meia altura (FWHM, do inglês *full-width, half-maximum*), e a fibrose da área cinzenta foi calculada como a diferença entre a massa de fibrose total identificada com os métodos 2DP e 5DP. No exemplo da figura, mapas eletroanatômicos com uso de CARTO na visão anteroposterior mostram áreas de FM (**vermelho**) e vários focos de potenciais tardios (**pontos pretos no canto superior direito**), que foram alvo durante a ablação de taquicardia ventricular (**pontos vermelhos no canto inferior direito**).

zero evento, a correção de probabilidade parcial penalizada de Firth foi aplicada aos modelos de regressão de Cox. Os modelos de risco de subdistribuição proporcional de Fine e Gray e a função de incidência cumulativa foram usados em análises de riscos concorrentes. Óbito por outra causa que não MSC foi utilizado como risco concorrente no caso de MSC, enquanto óbito por outra causa que não MSC e sem arritmias ventriculares foi utilizado como risco concorrente nas análises de desfechos arritmicos. Em desfechos compostos, o primeiro evento foi utilizado para censura.

As análises exploratórias mostraram que todos os pacientes que atingiram o desfecho primário de MSC tinham fibrose miocárdica presente na avaliação visual ( $FM_{AV}$ ). Dessa forma, abordamos duas questões centrais nas análises estatísticas: 1) A  $FM_{AV}$  isolada (sem quantificação) prediz MSC e o desfecho arritmico? 2) A quantificação de FT e FAC contribui para a predição de MSC e desfecho arritmico?

As medidas das massas absolutas de FT e FAC foram melhores preditores do que a massa como uma porcentagem da massa miocárdica (dados não mostrados), e,

portanto, a massa absoluta foi utilizada nas análises estatísticas. Em todos os modelos, a massa absoluta foi considerada variável contínua e dicotômica. A segunda foi definida através dos pontos de corte ideais associados ao índice de Youden em análises de características de operação do receptor, com uso do método *bootstrap* (1.000 replicações) para estimar intervalos de confiança (ICs). Também realizamos análises multivariáveis para determinar até que ponto outras variáveis poderiam afetar as associações observadas. As variáveis que atingiram  $P < 0,10$  em análises univariadas para um determinado desfecho foram incluídas em modelos multivariáveis. As análises estatísticas foram realizadas no Stata15 (StataCorp; pacote “incrisk” para índices de reclassificação e “stcrreg” para os modelos de Fine e Gray). O pacote “coxphf” do R (executado na versão 3.6.5 R; The R Foundation for Statistical Computing) foi utilizado para a correção de probabilidade parcial penalizada de Firth.

Para validar os modelos preditivos, utilizamos a estatística C para capacidade discriminativa, incluindo a variante do C de Harrell para modelos de sobrevivência,

<b>TABELA 1 Características basais (N = 700)</b>	
Idade, anos	68,0 ± 12,0
Homens	508 (72,6)
Raça	
Branco	639 (91,3)
Sul-asiático	55 (7,86)
Negro	6 (0,96)
Eventos cardíacos prévios	
Infarto do miocárdio	302 (43,1)
Intervenção coronária percutânea	112 (16,0)
Revascularização miocárdica	127 (18,1)
Qualquer revascularização	239 (34,1)
Comorbidades	
Diabetes melito	185 (26,4)
Hipertensão	257 (36,7)
Diagnóstico de cardiomiopatia	
Cardiomiopatia isquêmica	408 (58,3)
Cardiomiopatia não isquêmica	292 (41,7)
Medicamentos	
Diuréticos de alça	599 (85,5)
Inibidores de ECA/BRAs	643 (91,8)
Betabloqueador	527 (75,2)
ARMs	344 (49,1)
Variáveis do ECG	
Ritmo sinusal	534 (76,3)
Fibrilação atrial	163 (23,3)
Duração do QRS, ms	143 ± 26,7
Tipo de DCEI	
TRC-D	263 (37,6)
TRC-M	324 (46,3)
CDI	113 (16,1)
Indicação de DCEI	
Prevenção secundária	94 (13,4)
Variáveis volumétricas de VE	
Absoluta	
VDFVE, mL	239 ± 90,3
VSFVE, mL	178 ± 86,9
FEVE, %	28 ± 11,9
Variáveis da fibrose do VE, g	
Massa de FT, g	
FT <sub>FWHM</sub>	10,7 (0-26)
FT <sub>2DP</sub>	11,9 (0-33)
FT <sub>3DP</sub>	7,4 (0-26)
FT <sub>SDP</sub>	2,1 (0-14)
Massa de FAC, g	
FAC <sub>FWHM</sub>	1,9 (0-7)
FAC <sub>2DP</sub>	3,2 (0-6)
FAC <sub>SDP</sub>	7,9 (0-18)
Fibrose miocárdica	
Presente	485 (69,3)

Os valores são expressos como média ± DP, n (%) ou mediana (intervalo interquartil). Os sobrescritos para FAC e fibrose total referem-se ao método utilizado, isto é, os métodos 2DP, 3DP e largura a meia altura (FWHM). ARMs = antagonistas dos receptores de mineralocorticoides; BRAs = bloqueadores dos receptores da angiotensina; DCEI = dispositivo cardíaco eletrônico implantável; ECA = enzima conversora da angiotensina; FA = fibrilação atrial; FAC = fibrose da área cinzenta; FWHM = método de largura a meia altura (do inglês *full width at half-maximum*); RMC = ressonância magnética cardíaca; TRC-D = terapia de ressincronização cardíaca com desfibrilador; TRC-EA = terapia de ressincronização cardíaca com estimulação artificial; VDFVE = volume diastólico final do ventrículo esquerdo; VE = ventrículo esquerdo; VSFVE = volume sistólico final do ventrículo esquerdo.

<b>TABELA 2 Desfechos</b>			
	Todos (N = 700)	FM <sub>AV</sub> presente <sup>a</sup> (n = 485)	FM <sub>AV</sub> ausente <sup>b</sup> (n = 215)
Desfecho primário			
Morte cardíaca súbita	27 (3,85)	27 (5,57)	0 (0,0)
Desfecho secundário			
Morte súbita cardíaca, taquicardia/fibrilação ventricular <sup>b</sup>	121 (17,3)	118 (24,3)	3 (3,03)
Taquicardia ventricular/fibrilação ventricular	97 (13,9)	94 (19,4)	3 (1,40)
Desfecho auxiliar			
Mortalidade total, transplante cardíaco ou implante de DAVE	388 (55,4)	289 (59,6)	99 (46,0)
Mortalidade total	374 (53,4)	276 (56,9)	98 (45,6)
Transplante cardíaco	7 (0,01)	6 (1,24)	1 (0,46)
Implante de DAVE	7 (0,01)	7 (1,44)	0 (0,0)

Os valores são descritos por n (%). <sup>a</sup> Os pacientes foram agrupados conforme a presença de fibrose miocárdica na avaliação visual (FM<sub>AV</sub>). <sup>b</sup> Pacientes que atingiram o desfecho secundário de morte súbita cardíaca (MSC) ou taquicardia ventricular/fibrilação ventricular, o que ocorresse primeiro. Um total de 3 pacientes apresentou taquicardia ventricular/fibrilação ventricular antes da MSC. DAVE = dispositivo de assistência ventricular esquerda.

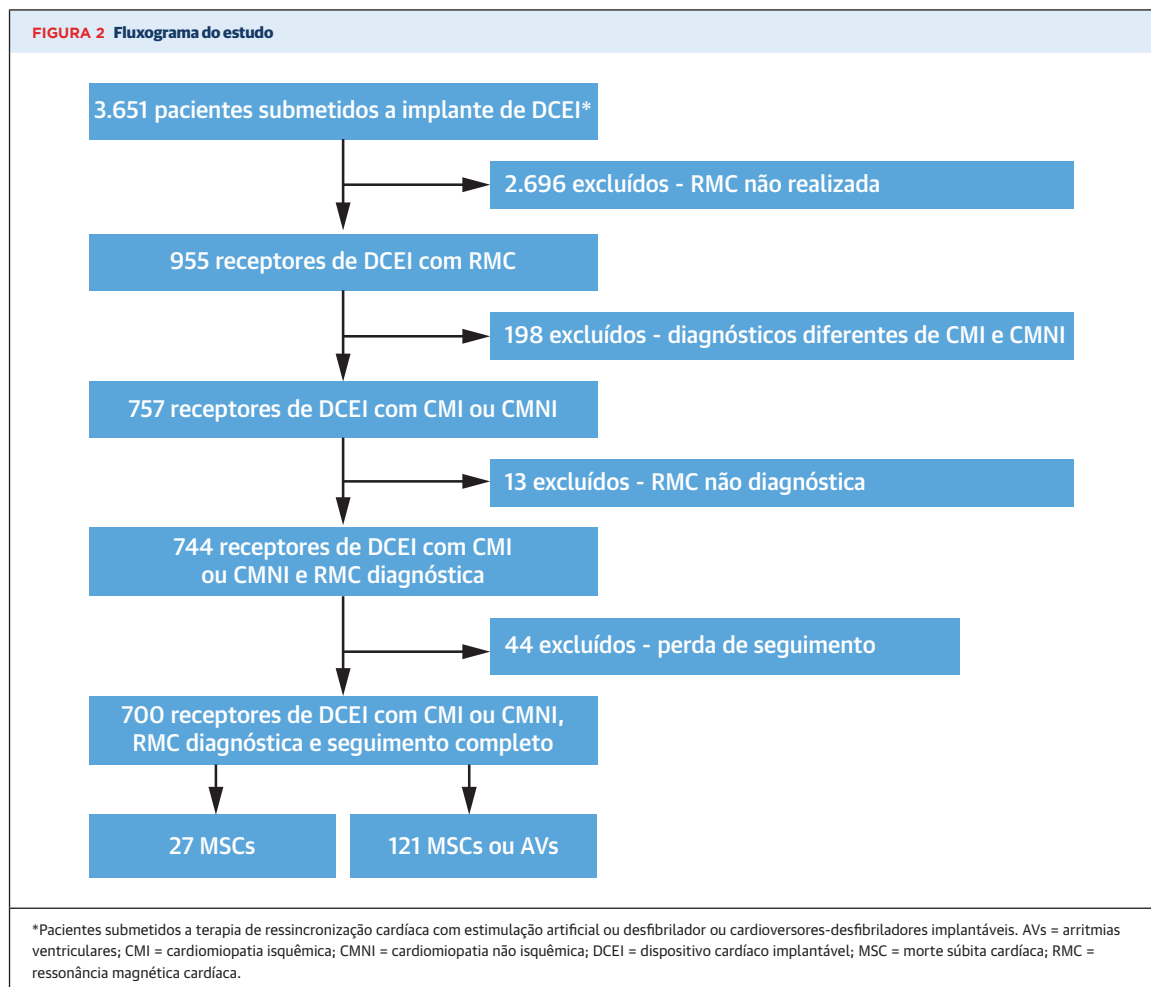
depois, a melhoria da reclassificação líquida, por meio de *bootstrap* com 1.000 repetições. Os resultados foram expressos em % de casos/controles reclassificados comparando modelos com variáveis adicionais. O critério de informação de Akaike e o critério de informação bayesiano foram usados para calibração.

## RESULTADOS

Incluimos 700 pacientes submetidos a implante de DCEI de junho de 2002 a junho de 2018 (Figura 2) e finalizamos o seguimento em maio de 2021, o que totalizou um período máximo de seguimento de 18,9 anos. A FEVE foi de 28 ± 11,9% (intervalo de 3,70-74,0%), e 165 (23,6%) pacientes apresentaram FEVE >35%. A FM<sub>AV</sub> estava presente em 485 de 700 (69,3%) pacientes (amostra total), 359 de 408 (88,0%) com cardiomiopatia isquêmica e 126 de 292 (43,2%) com cardiomiopatia não isquêmica. As características basais estão resumidas na Tabela 1.

Durante o período mediano de seguimento de 6,93 anos (intervalo interquartil: 5,82-9,32 anos), 388 (55,4%) pacientes morreram, sendo 347 (92,7%) por causas conhecidas e 27 (7,46%) por causas desconhecidas. Houve 254 mortes cardíacas, totalizando 67,9% de todas as mortes. O transplante cardíaco foi realizado em 7 (0,01%) pacientes, e o implante de dispositivo de assistência ventricular esquerda foi realizado em outros 7 (0,01%). Um total de 27 (3,85%) pacientes atingiu o desfecho primário, e 121 (17,3%) atingiram o desfecho arritmico (Tabela 2).

**DESFECHO PRIMÁRIO.** O desfecho primário de MSC foi atingido por 27 (3,85%) pacientes, todos com FM<sub>AV</sub>. Não ocorreu MSC em pacientes sem FM<sub>AV</sub> (Tabela 2, Figura 3).



Em análises univariadas com correção para zero evento no grupo sem  $FM_{AV}$ , a  $FM_{AV}$  (razão de risco [HR, de *hazard ratio*]: 26,3; IC de 95%: 3,7-3.337) e um diagnóstico de cardiomiopatia isquêmica (HR: 3,08; IC de 95%: 1,16-8,15) se associaram com o desfecho primário (Tabela 3). Em análises multivariáveis, apenas a  $FM_{AV}$  permaneceu como um preditor do desfecho primário (HR: 22,3; IC de 95%: 2,85-2.877) (Tabela 3).

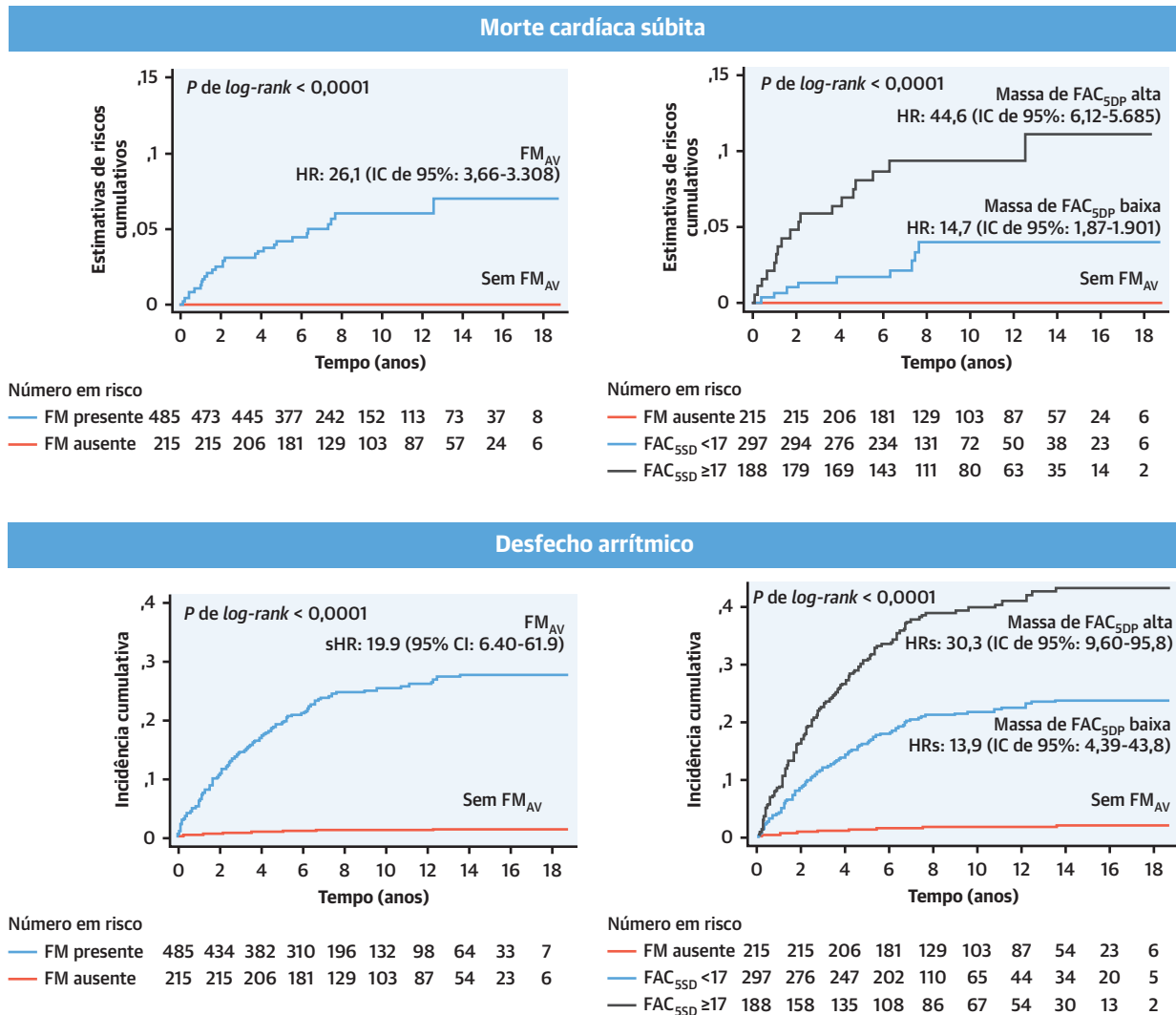
Em relação às diversas medidas de massa de FT e FAC (como variáveis contínuas) em relação à MSC, a estatística C variou de 0,68 a 0,76, e os valores preditivos negativos variaram de 0,97 a 0,98 (Tabela 4). Os melhores subconjuntos de seleção de variáveis com base na MSC foram  $FAC_{SDP}$  (usando o critério de informação de Bayes) e a combinação da massa de  $FAC_{SDP}$  com a massa de fibrose total através do método de largura a meia altura ( $FT_{FWHM}$ ) (conforme o critério de informação de Akaike) (dados não mostrados). A reclassificação de risco foi avaliada após a adição das massas de  $FT_{FWHM}$  e  $FAC_{SDP}$  a um modelo basal de status de  $FM_{AV}$  (Tabelas Suplementares 1 a 4): a adição da massa de  $FT_{FWHM}$  à

$FM_{AV}$  resultou em uma reclassificação geral de 4,71% (IC de 95%: 0,00%-35,29%), enquanto a adição da massa de  $FAC_{SDP}$  à  $FM_{AV}$  levou a uma reclassificação geral de 39% (IC de 95%: 5,0%-44,6%).

Em comparação a pacientes sem  $FM_{AV}$ , os pacientes com massa de  $FAC_{SDP} \geq 17$  g (IC de 95%: 10,0-24,0 g) apresentaram maior risco do desfecho primário (HR: 44,6; IC de 95%: 6,12-5.685), enquanto os pacientes com  $FAC_{SDP} > 0$  e  $< 17$  g apresentaram risco intermediário (HR: 14,7; IC de 95%: 1,87-1.901) (Figura 3). As três categorias de risco que usaram  $FM_{AV}$  e  $FAC_{SDP}$  são mostradas na Figura 4.

**DESFECHO ARRÍTMICO.** O desfecho arrítmico foi atingido por 121 pacientes (118 pacientes com  $FM_{AV}$  e 3 pacientes sem  $FM_{AV}$  por pelo menos 12 anos após o implante de DCEI com dispositivo de RTC-E, todos após pelo menos uma substituição de gerador) (Tabela 2, Figura 3), e 17 dos 700 (2,42%) pacientes apresentaram choques inapropriados. As análises univariadas com riscos concorrentes mostraram que a  $FM_{AV}$  (HRs: 19,9;

FIGURA 3 Eventos: desfechos primários e secundários



Os gráficos mostram estimativas de riscos cumulativos para MSC e o desfecho arritmico de acordo com a presença de fibrose miocárdica na avaliação visual (FM<sub>AV</sub>) e da massa de fibrose da área cinzenta de acordo com o método SDP (FAC<sub>SDP</sub>). Para MSC, os resultados foram expressos em HRs e ICs de 95% derivados dos modelos univariados de risco proporcional de Cox com correção de Firth para zero evento no subgrupo sem FM<sub>AV</sub>. Para o desfecho arritmico, os resultados foram expressos em HRs subdivididos e ICs de 95% derivados das análises univariadas de riscos concorrentes. Uma massa de FAC<sub>SDP</sub> ≥17 g foi considerada alta, e uma massa de FAC<sub>SDP</sub> >0 e <17 g foi considerada baixa.

IC de 95%: 6,4-61,9), assim como histórico de infarto do miocárdio, etiologia isquêmica, agentes diuréticos de alça, duração do QRS, volumes do ventrículo esquerdo e indicação de prevenção primária, surgiram como preditores (Tabela 3). Nas análises multivariáveis, apenas a FM<sub>AV</sub> (HRs: 15,8; IC de 95%: 5,09-48,7) e a idade permaneceram como preditores significativos.

Em relação às massas de FT e FAC (como variáveis contínuas) com uso de métodos diversos para o desfecho arritmico, a estatística C variou de 0,71 a 0,74, e os valores preditivos negativos variaram de 0,89 a 0,91

(Tabela 4). A reclassificação de risco foi avaliada para o desfecho arritmico após a adição das massas de FT<sub>FWHM</sub> e FAC<sub>SDP</sub> a um modelo basal de status de FM<sub>AV</sub> (Tabelas Suplementares 1 a 4): a adição da massa de FT<sub>FWHM</sub> à FM<sub>AV</sub> resultou em uma reclassificação geral de 53,3% (IC de 95%: 29,1%-57,6%), enquanto a adição da massa de FAC<sub>SDP</sub> à FM<sub>AV</sub> levou a uma reclassificação de 50,2% (IC de 95%: 30,6%-58,3%).

Em comparação a pacientes sem FM<sub>AV</sub>, os pacientes com massa de FAC<sub>SDP</sub> ≥17 g (IC de 95%: 10,0-24,0 g) apresentaram o maior risco do desfecho arritmico (HRs:

**TABELA 3** Análises univariadas e multivariáveis

	MSC			Desfecho arritmico			Mortalidade total		
	HRs	IC de 95%	Valor de P	HRs	IC de 95%	Valor de P	HR	IC de 95%	Valor de P
<b>Análises univariadas</b>									
Idade, anos	0,99	0,96-1,02	0,558	0,98	0,96-0,99	0,003	1,04	1,02-1,05	<0,001
Homens	0,73	0,33-1,62	0,447	1,32	0,85-2,02	0,207	1,41	1,11-1,78	0,004
Branco	1,15	0,27-4,88	0,849	0,92	0,50-1,70	0,781	1,07	0,73-1,56	0,736
Eventos cardíacos prévios									
Infarto do miocárdio	1,87	0,86-4,03	0,109	2,45	1,69-3,54	<0,001	1,33	1,08-1,61	0,006
Qualquer revascularização	0,80	0,33-1,89	0,612	1,05	0,71-1,53	0,808	1,13	0,90-1,39	0,277
Comorbidades									
Diabetes	1,39	0,62-3,09	0,415	1,09	0,73-1,61	0,675	1,34	1,07-1,67	0,009
Hipertensão	0,39	0,14-1,01	0,054	1,11	0,76-1,59	0,591	1,06	0,85-1,29	0,61
Cardiomiopatia									
Etiologia isquêmica	3,08	1,16-8,15	0,023	2,37	1,56-3,59	<0,001	1,71	1,38-2,11	<0,001
Medicamentos									
Diuréticos de alça	0,98	0,33-2,85	0,972	0,49	0,32-0,75	0,001	1,40	1,03-1,90	0,031
Inibidores de ECA/BRA	0,69	0,20-2,28	0,542	0,61	0,34-1,08	0,092	0,98	0,67-1,42	0,931
Betabloqueadores	1,00	0,41-2,38	0,994	1,32	0,85-2,02	0,211	0,77	0,61-0,95	0,017
ARMs	0,51	0,23-1,14	0,101	1,02	0,71-1,46	0,897	0,94	0,76-1,14	0,531
Variáveis do ECG									
Ritmo atrial	0,91	0,36-2,25	0,839	0,95	0,62-1,44	0,818	1,30	1,03-1,62	0,022
Duração do QRS, ms	1,00	0,98-1,01	0,836	0,99	0,98-0,99	<0,001	1,00	1,00-1,00	0,011
Variáveis do ECG									
VDFVE, mL	1,00	0,99-1,01	0,457	1,00	1,00-1,01	0,028	1,00	1,00-1,01	0,001
VSFVE, mL	1,00	0,99-1,01	0,322	1,00	1,00-1,01	0,044	1,00	1,00-1,01	<0,001
FEVE, %	0,99	0,95-1,02	0,486	0,99	0,97-1,00	0,213	0,98	0,96-0,98	<0,001
FM <sub>AV</sub> <sup>a</sup>	26,3	3,70-3,337	<0,001	19,9	6,40-61,9	<0,001	1,66	1,32-2,09	<0,001
Indicação de DCEI									
Prevenção primária	0,86	0,29-2,50	0,785	0,40	0,26-0,60	<0,001	1,82	1,27-2,60	0,001
<b>Análises multivariáveis</b>									
Idade, anos	—	—	—	0,98	0,96-0,99	0,024	1,04	1,03-1,05	<0,001
Homens	—	—	—	—	—	—	1,31	1,02-1,69	0,034
Infarto do miocárdio	—	—	—	1,61	0,90-2,86	0,102	0,83	0,62-1,09	0,181
Diabetes	—	—	—	—	—	—	1,22	0,96-1,53	0,094
Etiologia isquêmica	1,33	0,56-3,78	0,543	0,93	0,48-1,78	0,826	1,46	1,06-2,00	0,017
Agentes diuréticos de alça	—	—	—	0,82	0,43-1,57	0,556	0,86	0,59-1,23	0,424
Inibidores de ECA/BRA	—	—	—	0,73	0,40-1,31	0,294	—	—	—
Betabloqueadores	—	—	—	—	—	—	0,77	0,61-0,96	0,025
Ritmo atrial	—	—	—	—	—	—	1,09	0,85-1,38	0,480
Duração do QRS, ms	—	—	—	0,99	0,98-1,01	0,182	1,00	0,99-1,00	0,597
VDFVE, mL	—	—	—	1,00	0,99-1,01	0,826	0,99	0,98-1,01	0,069
VSFVE, mL	—	—	—	1,00	0,99-1,01	0,722	1,01	1,00-1,01	0,020
FEVE, %	—	—	—	—	—	—	1,00	0,98-1,01	0,991
FM <sub>AV</sub> <sup>a</sup>	22,3	2,85-2,877	<0,001	15,8	5,09-48,7	<0,001	1,36	1,02-1,80	0,034
Prevenção primária	—	—	—	0,76	0,41-1,38	0,370	1,34	0,87-2,05	0,172

<sup>a</sup> Para morte súbita cardíaca (MSC) e para o desfecho arritmico, as razões de risco subdistribuídas (HRs) e os ICs de 95% foram derivados das análises de riscos concorrentes, exceto a fibrose miocárdica na avaliação visual (FM<sub>AV</sub>) em relação à MSC, que foi derivada da correção de Firth para zero evento no subgrupo sem FM<sub>AV</sub>.  
ARMs = antagonistas dos receptores de mineralocorticoides; BRA = bloqueador dos receptores da angiotensina; DCEI = dispositivo cardíaco eletrônico implantável; ECA = enzima conversora da angiotensina; FA = fibrilação atrial; VDFVE = volume diastólico final do ventrículo esquerdo; VSFVE = volume sistólico final do ventrículo esquerdo.

30,3; IC de 95%: 9,6-95,8) se comparados com pacientes sem FM<sub>AV</sub>, enquanto os pacientes com FAC<sub>SDP</sub> >0 e <17 g apresentaram risco intermediário (HRs: 13,9; IC de 95%: 4,39-43,8) (Figura 3). As três categorias de risco que usaram FM<sub>AV</sub> e FAC<sub>SDP</sub> são mostradas na Figura 4.

**MORTALIDADE TOTAL.** Conforme mostrado na Figura 5, os pacientes com FM<sub>AV</sub> apresentaram maior risco de mortalidade total. Os preditores univariados de mortalidade total foram idade, sexo, histórico de

infarto do miocárdio ou diabetes, etiologia isquêmica da cardiomiopatia, duração do QRS, volumes do ventrículo esquerdo, FEVE e FM<sub>AV</sub> (Tabela 3). Nas análises multivariáveis, idade, sexo, etiologia isquêmica da cardiomiopatia, tratamento com betabloqueadores, volume sistólico final do ventrículo esquerdo e FMAV, exceto FEVE, surgiram como preditores (Tabela 3).

**CORRELAÇÃO ENTRE FT E FAC.** Conforme mostrado na Figura 6, não houve correlação significativa



**TABELA 4** Medidas da fibrose miocárdica: estatística C de modelos univariados

	HR	IC de 95%	Valor de P	C de Harrell	D de Somers	ASC	IC de 95%	VPP	VPN
<b>Morte súbita cardíaca</b>									
Massa de fibrose total, g									
FT <sub>FWHM</sub>	1,02	1,00-1,03	0,020	0,69	0,39	0,68	0,61-0,76	0,07	0,98
FT <sub>2DP</sub>	1,01	1,00-1,02	0,009	0,71	0,42	0,71	0,64-0,79	0,07	0,98
FT <sub>3DP</sub>	1,01	1,00-1,02	0,027	0,70	0,41	0,71	0,63-0,78	0,07	0,98
FT <sub>SDP</sub>	1,01	0,99-1,02	0,242	0,68	0,35	0,68	0,61-0,75	0,06	0,97
Massa de fibrose de área cinzenta, g									
FAC <sub>FWHM</sub>	1,03	1,00-1,05	0,014	0,68	0,36	0,69	0,60-0,78	0,07	0,97
FAC <sub>2DP</sub>	1,14	1,06-1,20	<0,001	0,75	0,50	0,74	0,66-0,83	0,08	0,98
FAC <sub>SDP</sub>	1,05	1,02-1,07	<0,001	0,76	0,52	0,75	0,67-0,83	0,09	0,98
<b>Desfecho arritmico</b>									
Massa de fibrose total, g									
FT <sub>FWHM</sub>	1,03	1,02-1,04	<0,001	0,74	0,48	0,75	0,71-0,80	0,33	0,91
FT <sub>2DP</sub>	1,02	1,01-1,03	<0,001	0,74	0,47	0,75	0,71-0,80	0,34	0,91
FT <sub>3DP</sub>	1,02	1,01-1,03	<0,001	0,74	0,47	0,75	0,71-0,80	0,34	0,91
FT <sub>SDP</sub>	1,02	1,02-1,03	<0,001	0,72	0,43	0,73	0,69-0,78	0,32	0,89
Massa de fibrose de área cinzenta, g									
FAC <sub>FWHM</sub>	1,03	1,02-1,04	<0,001	0,71	0,42	0,73	0,69-0,77	0,32	0,89
FAC <sub>2DP</sub>	1,12	1,08-1,15	<0,001	0,73	0,45	0,74	0,70-0,78	0,30	0,90
FAC <sub>SDP</sub>	1,05	1,04-1,06	<0,001	0,74	0,48	0,75	0,71-0,79	0,31	0,91

O C de Harrell e o D de Somers foram derivados dos modelos de risco proporcional de Cox. As áreas sob a curva (ASC) foram derivadas das análises de características de operação do receptor e regressão logística. Os sobrescritos para FT e FAC referem-se ao método utilizado, isto é, os métodos 2DP, 3DP e largura a meia altura (FWHM, do inglês *full-width, half-maximum*).

FAC = fibrose da área cinzenta; FT = fibrose total; VPN = valor preditivo negativo; VPP = valor preditivo positivo.

entre a massa de FT<sub>FWHM</sub> e a massa de FAC<sub>SDP</sub> ( $r = 0,87$ ;  $P < 0,0001$ ). O aumento da dispersão da massa de FAC<sub>SDP</sub> foi observado com o aumento da massa de FT<sub>FWHM</sub>.

## DISCUSSÃO

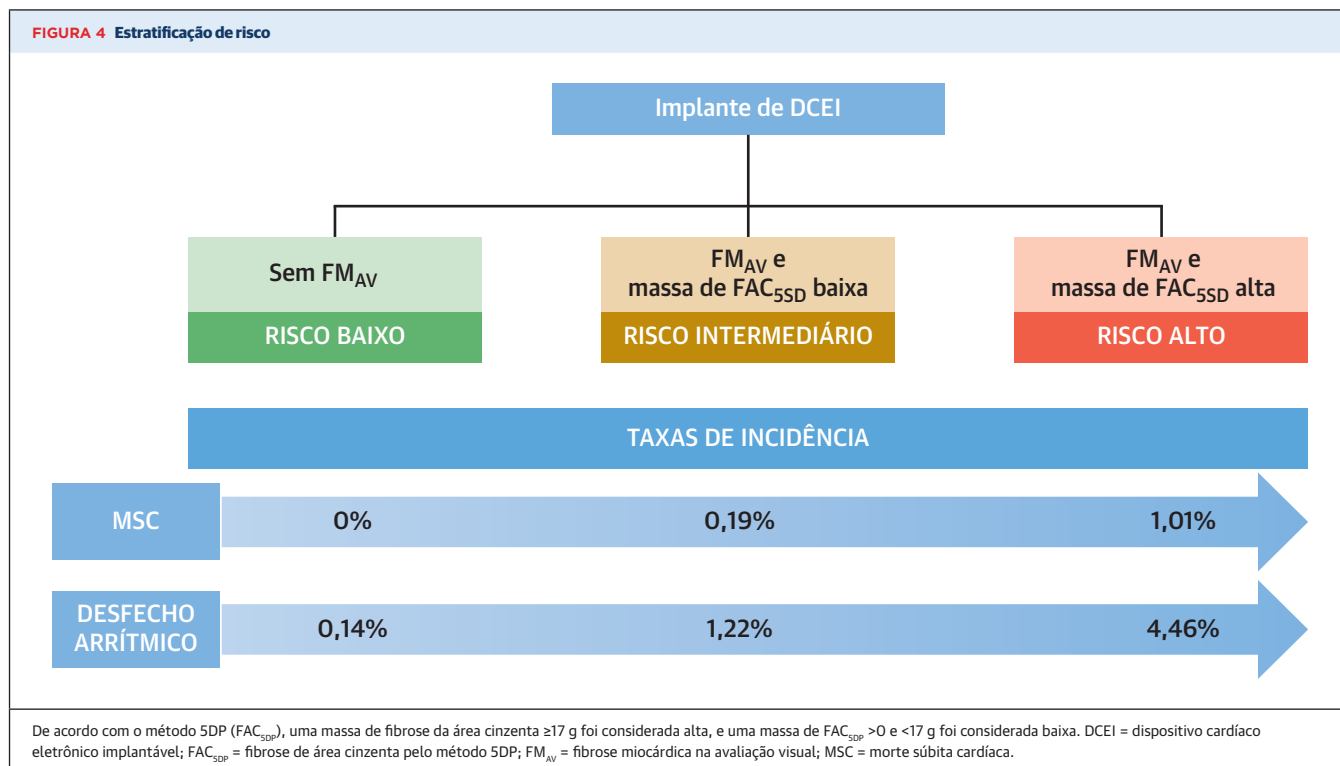
Este é o maior estudo sobre RMC e FM em relação aos desfechos clínicos a longo prazo em pacientes submetidos a implante de DCEI (*Ilustração Central*). Houve diversos achados. Primeiramente, os pacientes que apresentaram MSC tiveram FM<sub>AV</sub> na RMC pré-implante (valor preditivo negativo: 100%). Em segundo lugar, a ausência de FM<sub>AV</sub> basicamente excluiu o desfecho arritmico composto (valor preditivo negativo: 99%). Em terceiro lugar, tanto a massa de FT<sub>FWHM</sub> quanto a massa de FAC<sub>SDP</sub> tiveram um valor preditivo adicional para além da FM<sub>AV</sub>, em relação tanto à MSC quanto ao desfecho arritmico. Por fim, a FEVE não foi preditiva de MSC ou do desfecho arritmico.

**FIBROSE TOTAL.** O estudo DO-IT (*Dutch Outcome in ICD Therapy*) é proeminente entre aqueles que se concentraram em variáveis clínicas rotineiramente disponíveis como possíveis preditores de arritmias ventriculares. Esse estudo contou com 1.441 pacientes em uma coorte de derivação e 1.450 pacientes em uma coorte de validação, em que os preditores de choque apropriado de CDI foram sexo, histórico de TV não sustentada, fibrilação atrial ou doença vascular periférica, taxa de filtração glomerular e medicação.

Embora o modelo-base tenha apresentado estatística C de 0,72 para choque apropriado de CDI, ela diminuiu para 0,56 após a exclusão da medicação<sup>12</sup>. Esse achado levanta dúvidas sobre se variáveis clínicas específicas dos pacientes disponíveis rotineiramente, excluindo medicação, podem ser usadas na estratificação de risco arritmico. É importante ressaltar que nenhuma dessas variáveis está relacionada ao substrato arritmogênico.

O tecido cicatricial do miocárdio é um marcador do substrato arritmogênico e tem sido associado ao risco arritmico em diversos estudos<sup>8,9</sup>. Embora o tecido cicatricial “denso” seja eletricamente inerte, ele é necessário para a formação de “corredores” e circuitos de reentrada, sendo, portanto, um componente necessário do substrato arritmico. Observamos que a FM<sub>AV</sub> foi altamente preditiva de MSC e do desfecho arritmico, em consonância com metanálises<sup>8,9</sup>. Quanto à importância da quantificação, além da FM<sub>AV</sub>, descobrimos que a massa de FT<sub>FWHM</sub> também previu MSC e o desfecho arritmico. Na verdade, a massa de FT<sub>FWHM</sub> reclassificou 53,3% dos casos com base no desfecho arritmico, em comparação com a FM<sub>AV</sub> isolada. A quantificação da massa de FT<sub>FWHM</sub>, portanto, adiciona valor preditivo para além da FM<sub>AV</sub>.

**FIBROSE DE ÁREA CINZENTA.** O substrato arritmogênico consiste em feixes miocárdicos sobreviventes separados por camadas isolantes de colágeno, entre as quais frentes de onda fragmentadas levam à formação de circuitos de reentrada sujeitos a ablação<sup>7</sup>. Diversos estudos eletrofisiológicos indicam que tal substrato



reside em áreas de  $FAC$ <sup>13,14</sup>. Em estudos de desfechos clínicos, a  $FAC$ , detectada por RMC, surgiu como um fator de risco para arritmias ventriculares<sup>10,15-17</sup>. Em 235 pacientes com cardiomiopatia isquêmica e não isquêmica com FEVE  $\leq 35\%$  submetidos a implante de CDI, Wu et al.<sup>18</sup> descobriram que pacientes no tercil mais baixo de  $FAC$  (e proteína C reativa ultrasensível) tinham baixo risco de arritmias ventriculares ou morte cardíaca (taxa de eventos de 0,7%/ano), enquanto aqueles no tercil mais alto tiveram um alto risco (taxa de eventos de 16,1%/ano)<sup>18</sup>. No presente estudo, encontramos uma forte associação entre a massa de  $FAC_{5DP}$  e MSC e eventos arrítmicos, indicando que a massa de  $FAC_{5DP}$  quantificada adiciona valor preditivo à  $FM_{AV}$ .

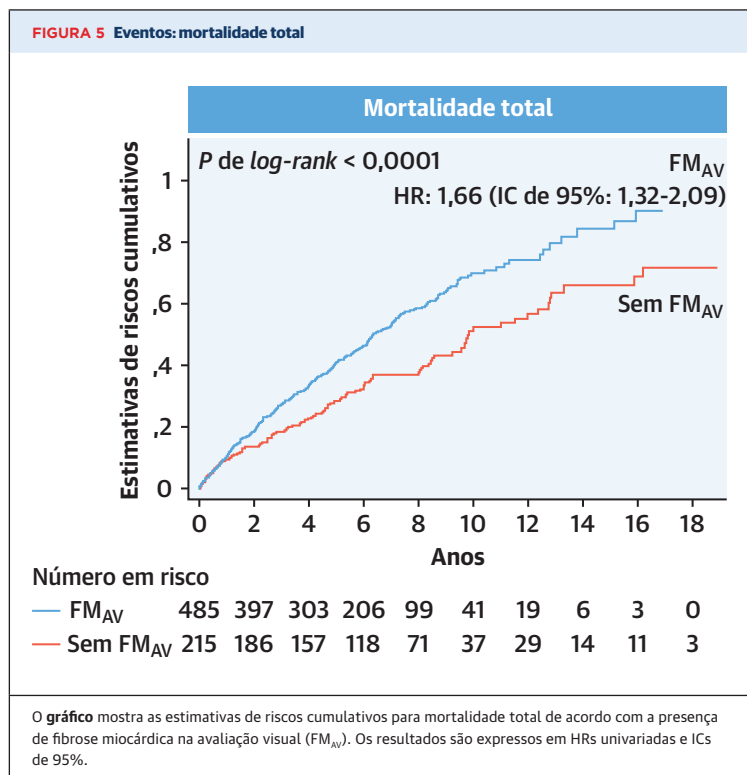
Embora as massas de  $FAC_{5DP}$  e  $FT_{FWHM}$  estivessem intercorrelacionadas, houve uma dispersão considerável de  $FAC_{5DP}$  em qualquer massa de  $FT_{FWHM}$ . O fato de que tanto a massa de  $FT_{FWHM}$  quanto a massa de  $FAC$  surgiram como preditores reflete a observação de que tanto o tecido cicatricial “denso” quanto o tecido cicatricial da área cinzenta são as “paredes” e “corredores” que formam um substrato arritmogênico. Embora a massa quantificada de  $FT_{FWHM}$  tenha previsto ambos os desfechos, a massa de  $FAC_{5DP}$  foi um melhor preditor.

No diagnóstico e na estratificação de risco, os valores preditivos positivos e negativos podem ser úteis. Observamos que a  $FM_{AV}$  teve um valor preditivo negativo de 100% para MSC e de 98,6% para o desfecho arrítmico.

Além disso, a  $FAC_{5DP}$  teve um valor preditivo negativo de 90,7% para o desfecho arrítmico. No entanto, os valores preditivos positivos de  $FM_{AV}$  (5,6% para MSC e 24,3% para o desfecho arrítmico) e de  $FAC_{5DP}$  (8,5% para MSC e 31,0% para o desfecho arrítmico) foram relativamente baixos. Com base nisso, a  $FM_{AV}$  e a  $FAC_{5DP}$  podem ser mais bem empregadas como testes de “descarte”.

Existe uma variação considerável entre os estudos nas técnicas utilizadas para a quantificação da FT e da  $FAC$ , como é de fato o caso dos pontos de corte. Em um estudo anterior com pacientes com doença arterial coronariana<sup>10</sup>, constatamos que o melhor preditor de desfecho arrítmico foi um limiar de  $> 5$  g de  $FAC$  usando o método 3DP, enquanto, no presente estudo com pacientes com cardiomiopatia isquêmica e não isquêmica, o melhor preditor de arrítmico foi um limiar de  $\geq 17$  g de  $FAC_{5DP}$ . Nesse sentido, devemos considerar que o ponto de corte ideal dependerá da população do estudo, bem como da natureza da cardiomiopatia. Da mesma forma, a prevalência subjacente de FM também influenciará o melhor limiar de FT e  $FAC$ .

**DIAGNÓSTICO DE CARDIOMIOPATIA.** As diretrizes atuais sobre terapia de TRC e CDI não fazem distinção entre cardiomiopatia isquêmica e não isquêmica. No entanto, os ECRs mostraram um claro benefício dos CDIs na cardiomiopatia isquêmica, mas não na cardiomiopatia não isquêmica<sup>3-5</sup>. Observamos que, entre as



variáveis clínicas, apenas o diagnóstico de cardiomiopatia (baseado em histórico, exame, ecocardiografia e angiografia coronariana) previu MSC. No entanto, a FM<sub>AV</sub>, a FT<sub>FWHM</sub> quantificada e a FAC<sub>SDP</sub> foram superiores ao diagnóstico clínico de cardiomiopatia na predição de MSC e do desfecho arritmico. Isso indica que o risco arritmico está relacionado à extensão da lesão miocárdica, qualquer que seja a etiologia.

#### FRAÇÃO DE EJEÇÃO DO VENTRÍCULO ESQUERDO.

Verificamos que a FEVE não previu o desfecho arritmico primário ou secundário, embora tenha sido usada para selecionar pacientes para implante de DCEI. Em retrospectiva, isso talvez não seja surpreendente, pois os principais ensaios de CDI adotaram pontos de corte arbitrários de FEVE que não haviam sido anteriormente sujeitos ao rigor da modelagem preditiva. No recente estudo CMR-SCD (*Cardiovascular Magnetic Resonance—Sudden Cardiac Death*) com 979 pacientes com doença arterial coronariana e uma ampla gama de FEVes, constatamos que a FEVE foi um preditor ruim de MSC e o mesmo desfecho arritmico<sup>10</sup>. Klem et al.<sup>19</sup> também mostraram que a FEVE não foi um preditor independente de eventos arritmicos e que não forneceu valor prognóstico incremental sobre variáveis clínicas em pacientes com cardiomiopatia não isquêmica. Achados semelhantes surgiram do registro prospectivo DERIVATE (*Cardiac magnetic resonance for prophylactic*

*implantable-cardioverter defibrillator Therapy in non-ischaemic dilated cardiomyopathy*), envolvendo 21 centros nos Estados Unidos e na Europa<sup>20</sup>.

**MORTALIDADE TOTAL.** Embora a FEVE tenha previsto mortalidade total em análises univariadas, ela não alcançou significância estatística em modelos multivariáveis que incluíram FM<sub>AV</sub>. Esse achado de superioridade da FM sobre a FEVE na predição da mortalidade total foi observado por outros grupos<sup>19,20</sup>.

**APLICAÇÃO CLÍNICA.** Observamos que a simples exclusão da FM<sub>AV</sub> descartou a MSC em um seguimento mediano de 6,93 anos. A adição da massa quantificada de FAC<sub>SDP</sub> acrescentou valor preditivo para além da FM<sub>AV</sub>. Esses achados sugerem que, em pacientes que atendem aos critérios atuais de diretrizes de DCEI, a capacidade de desfibrilador pode ser necessária apenas em pacientes com FM<sub>AV</sub> em RMC pré-implante. Por outro lado, pacientes com FM<sub>AV</sub> e massa FAC<sub>SDP</sub> alta estão em maior risco de MSC e arritmias ventriculares.

Embora não tenha ocorrido MSC em pacientes sem FM<sub>AV</sub>, observamos 3 eventos arritmicos, que ocorreram >12 anos após o implante do DCEI. Dado que o tecido cicatricial do miocárdio progride ao longo do tempo, é possível que esses pacientes eventualmente desenvolvam FM. Não podemos comentar se a repetição de exames de RMC no seguimento de pacientes sem FM<sub>AV</sub> na RMC pré-implante seria útil na predição de arritmias ventriculares.

Algumas autoridades propuseram que terapias médicas que melhoram a FEVE podem evitar a necessidade de CDIs. No entanto, no estudo PARADIGM-HF (*Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure*)<sup>21</sup>, pacientes tratados com sacubitril/valsartana, bem como terapia médica convencional, tiveram um risco anual de 2,7% de “morte súbita” (risco estimado em 5 anos: 13,5%), que é maior do que em qualquer ensaio de CDI. Guerra et al.<sup>22</sup> mostraram recentemente que, apesar da melhora da FEVE em ~5% após o tratamento com sacubitril/valsartana, 5,3% dos pacientes tiveram um evento arritmico em 6 meses após o implante do CDI. Ostensivamente, a terapia médica, incluindo sacubitril/valsartana, não altera o substrato arritmico, apesar de melhorar a FEVE. Isso condiz com a nossa observação de falta de associação entre FEVE e tanto MSC quanto arritmias ventriculares.

**LIMITAÇÕES DO ESTUDO.** A principal limitação do presente estudo é seu desenho observacional. No entanto, reflete a prática clínica do mundo real, tendo sido realizado por um período muito mais longo do que qualquer ECR. Além disso, os achados estão de acordo com os de outros estudos prospectivos<sup>19,20</sup>. Como nenhum grupo

controle foi incluído, não podemos comentar sobre o benefício dos CDIs, mas apenas sobre os resultados clínicos. Como incluímos pacientes que atendiam às indicações atuais das diretrizes para implante de DCEI, nossos achados não são aplicáveis a pacientes fora das diretrizes clínicas. Essa questão está sendo abordada atualmente por vários estudos.

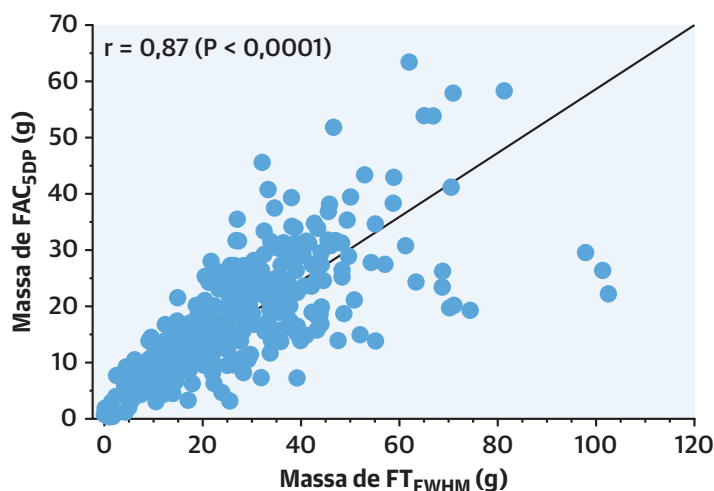
Outra limitação é a heterogeneidade na nossa coorte, que incluiu pacientes com e sem DCEI com capacidade de desfibrilador, bem como pacientes com arritmias ventriculares prévias, todos com diferentes trajetórias de risco para eventos arrítmicos. É importante ressaltar que a MSC pode não ser necessariamente causada por arritmias ventriculares em pacientes com ou sem desfibrilador de reserva, mas também por infarto do miocárdio ou dissociação eletromecânica. A incidência relativamente baixa de MSC na nossa amostra de pacientes pode ter sido causada pelos riscos concorrentes de morte por insuficiência cardíaca.

Apesar de terem sido realizadas análises de risco concorrentes, o número de mortes por causas desconhecidas ( $n = 27$  [7,46%]) pode ter afetado nossos resultados. Não comparamos as variáveis da RMC com as múltiplas variáveis que foram previamente propostas para a estratificação do risco arrítmico. A exclusão de pacientes com seguimento incompleto pode ter influenciado os resultados, embora tenham sido poucos ( $n = 44$ ). Da mesma forma, o grande número de exclusões, causadas principalmente pela falta de exame de RMC, introduz um viés de seleção. Embora o realce tardio com gadolínio detecte fibrose focal, a fibrose difusa, que não avaliamos, também pode formar o substrato para arritmias ventriculares, mesmo na ausência de  $FM_{AV}$ . Embora tenhamos descoberto que a etiologia da cardiomiopatia não foi preditora de nenhum dos desfechos nas análises multivariáveis, estudos maiores são necessários para entender se nossos achados se aplicam tanto à cardiomiopatia isquêmica quanto à não isquêmica. A validação externa, bem como a obtenção de consenso sobre o que constitui  $FM_{AV}$ , é necessária antes de aplicar nossos achados à prática clínica.

## CONCLUSÕES

Neste estudo de RMC em receptores de DCEI, a  $FM_{AV}$  foi fortemente associada a MSC, com um valor preditivo negativo de 100%. Além da  $FM_{AV}$ , todas as medidas de massa de FT e de FAC agregaram valor à previsão de MSC e ao desfecho arrítmico. Juntas, essas descobertas apoiam uma mudança de paradigma em direção ao uso de medidas de FM em vez de FEVE na seleção de pacientes para CDIs. Os ECRs devem explorar se isso se traduziria em um benefício proporcional maior com DCEIs com capacidade de desfibrilador.

FIGURA 6 Massa de fibrose total e massa de fibrose da área cinzenta



O gráfico mostra a dispersão da massa de fibrose total e da massa de fibrose da área cinzenta. A fibrose total foi quantificada através do método de largura a meia altura ( $FT_{FWHM}$ ), e a fibrose da área cinzenta foi quantificada pelo método 5DP ( $FAC_{5DP}$ ).  $r$  = coeficiente de correlação de Pearson.

## APOIO FINANCEIRO E DECLARAÇÕES DOS AUTORES

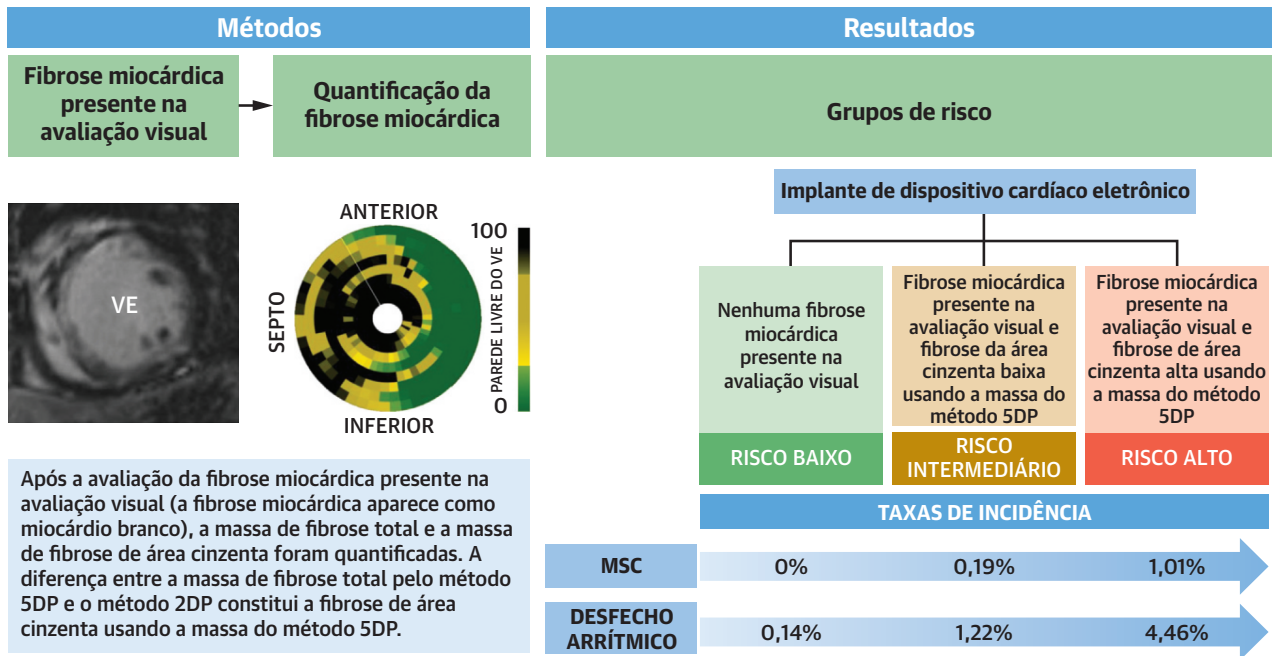
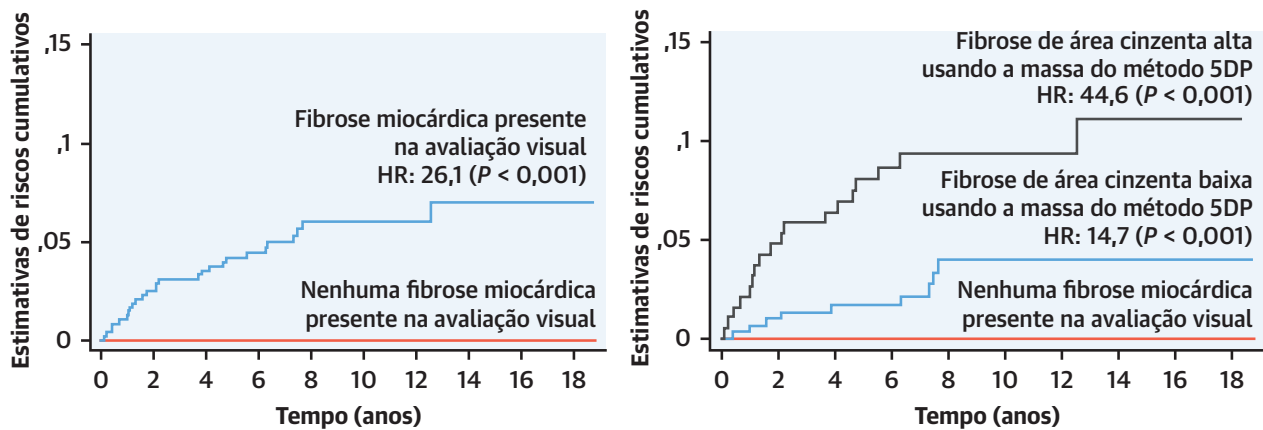
Foi recebido apoio financeiro na forma de subsídio educacional irrestrito da Medtronic, Boston Scientific, Abbott e Microport para cobrir salários de pesquisadores bolsistas (Drs. Zegard, Okafor, Foley, Umar e Taylor) e do bioestatístico (Dr. Qiu). Essas empresas não contribuíram para este estudo. O Dr. Leyva atuou como consultor e recebeu financiamento da Medtronic, Boston Scientific, Abbott, Microport e Biotronik. O Dr. Foley atuou como consultor e recebeu financiamento da Medtronic. O Dr. Steeds recebeu financiamento da Sanofi Genzyme e Takeda Shire. Todos os demais autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

**CORRESPONDÊNCIA:** Prof. Francisco Leyva, Aston Medical Research Institute, Aston University Medical School, Aston University, Aston Triangle, Birmingham B4 7ET, Reino Unido. E-mail: [cardiologists@hotmail.com](mailto:cardiologists@hotmail.com).

## PERSPECTIVAS

**COMPETÊNCIA NO CUIDADO DO PACIENTE E HABILIDADES PROCEDIMENTAIS:** Em pacientes com CDI, várias medidas de FM identificadas pela ressonância magnética cardíaca estão fortemente associadas a eventos arrítmicos e morte súbita cardíaca.

**PANORAMA TRANSLACIONAL:** Futuros estudos prospectivos devem avaliar o valor preditivo de FM e FEVE, separadamente e combinadas, na seleção de pacientes para CDI.

**ILUSTRAÇÃO CENTRAL** Ressonância magnética cardíaca para prever morte súbita cardíaca em receptores de dispositivos cardíaco eletrônico implantáveis**Morte súbita cardíaca**

Leyva, F. et al. J Am Coll Cardiol. 2022;79(7):665-678.

A ressonância magnética cardíaca com realce tardio por gadolínio foi utilizada para avaliar visualmente a fibrose miocárdica (**superior à esquerda**). Para quantificação, as áreas de fibrose miocárdica foram delimitadas semiautomaticamente em imagens de eixo curto, para gerar mapas polares (com o septo à **esquerda** e a parede livre do ventrículo esquerdo [VE] à **direita**) mostrados em um mapa tridimensional (**superior à esquerda**). A diferença entre a massa de fibrose total identificada através dos métodos 2DP e 5DP constituiu a fibrose de área cinzenta. A presença de fibrose miocárdica na avaliação visual seguida pela quantificação de fibrose de área cinzenta pelo método 5DP levou à discriminação entre pacientes em risco de morte súbita cardíaca (MSC) e o desfecho arritmico (**superior à direita**). O menor risco foi observado em pacientes sem fibrose miocárdica na avaliação visual; houve risco intermediário em pacientes com fibrose miocárdica na avaliação visual e fibrose de área cinzenta pelo método 5DP ( $>0$  e  $<17$  g); e o maior risco foi observado em pacientes com fibrose miocárdica na avaliação visual e fibrose de área cinzenta alta pelo método 5DP ( $\geq 17$  g) (**inferior**).

## REFERÊNCIAS

1. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. [Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2018 Oct 2;72(14):1760.]. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(14):e91-e220. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.054>
2. Poole JE, Johnson GW, Hellkamp AS, et al. Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 2008;359:1009-1017.
3. Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, et al. Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia-AMIOVIRT. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1707-1712.
4. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson KP. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2004;350(21):2151-2158. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa033088>
5. Kober L, Thune JJ, Nielsen JC, et al. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2016;375:1221-1230.
6. Wellens HJ, Schwartz PJ, Lindemans FW, et al. Risk stratification for sudden cardiac death: current status and challenges for the future. *Eur Heart J*. 2014;35:1642-1651.
7. Stevenson WG, Khan H, Sager P, et al. Identification of reentry circuit sites during catheter mapping and radiofrequency ablation of ventricular tachycardia late after myocardial infarction. *Circulation*. 1993;88:1647-1670.
8. Chery G, Kamp N, Kosinski AS, et al. Prognostic value of myocardial fibrosis on cardiac magnetic resonance imaging in patients with ischemic cardiomyopathy: a systematic review. *Am Heart J*. 2020;229:52-60.
9. 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.
10. Zegard A, Okafor O, Bono JD, et al. Myocardial fibrosis as a predictor of sudden death in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:29-41.
11. Leyva F, Zegard A, Umar F, et al. Long-term clinical outcomes of cardiac resynchronization therapy with or without defibrillation: impact of the aetiology of cardiomyopathy. *EP Europace*. 2018;20:1804-1812.
12. Verstraelen TE, van Barneveld M, van Dessel PHFM, et al. Development and external validation of prediction models to predict implantable cardioverter-defibrillator efficacy in primary prevention of sudden cardiac death. *EP Europace*. 2021;23:887-897.
13. Piers SR, Tao Q, de Riva Silva M, et al. CMR-based identification of critical isthmus sites of ischemic and nonischemic ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol Img*. 2014;7:774-784.
14. Fernandez-Armenta J, Berruzo A, Andreu D, et al. Three-dimensional architecture of scar and conducting channels based on high resolution ce-CMR: insights for ventricular tachycardia ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6:528-537.
15. Roes SD, Borleffs CJ, van der Geest RJ, et al. Infarct tissue heterogeneity assessed with contrast-enhanced MRI predicts spontaneous ventricular arrhythmia in patients with ischemic cardiomyopathy and implantable cardioverter-defibrillator. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009;2:183-190.
16. de Haan S, Meijers TA, Knaapen P, Beek AM, van Rossum AC, Allaart CP. Scar size and characteristics assessed by CMR predict ventricular arrhythmias in ischaemic cardiomyopathy: comparison of previously validated models. *Heart*. 2011;97:1951-1956.
17. Acosta J, Fernandez-Armenta J, Borrás R, et al. Scar characterization to predict life-threatening arrhythmic events and sudden cardiac death in patients with cardiac resynchronization therapy: the GAUDI-CRT Study. *J Am Coll Cardiol Img*. 2018;11:561-572.
18. Wu KC, Gerstenblith G, Guallar E, et al. Combined cardiac magnetic resonance imaging and c-reactive protein levels identify a cohort at low risk for defibrillator firings and death. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5:178-186.
19. Klem I, Klein M, Khan M, et al. Relationship of LVEF and myocardial scar to long-term mortality risk and mode of death in patients with nonischemic cardiomyopathy. *Circulation*. 2021;143:1343-1358.
20. Guaricci AI, Masci PG, Muscogiuri G, et al. CarDiac magnEtic Resonance for prophylactic Implantable-cardioVerter defibrillAtor ThERapy in Non-Ischaemic dilated CardioMyopathy: an international Registry. *EP Europace*. 2021;23:1072-1083.
21. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993-1004.
22. Guerra F, Ammendola E, Ziacchi M, et al. Effect of SAcubitril/Valsartan on left vEntricular ejection fraction and on the potential indication for Implantable Cardioverter Defibrillator in primary prevention: the SAVE-ICD study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021;77(12):1835-1842. <https://doi.org/10.1007/s00228-021-03189-8>

---

**PALAVRAS-CHAVE** terapia de ressincronização cardíaca, ressonância magnética cardíaca, massa da área cinzenta, cardioversor-desfibrilador implantável, massa peri-infarto, prevenção primária, fibrilação ventricular, taquicardia ventricular

---

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

## COMENTÁRIO EDITORIAL



## Avanços no conhecimento de estratificadores de risco de morte súbita cardíaca e eventos arrítmicos ventriculares: realce tardio com gadolínio como protagonista

Martino Martinelli-Filho<sup>1</sup>, Sérgio Freitas de Siqueira<sup>2</sup>

A estratificação de risco de morte súbita cardíaca (MSC) em pacientes com cardiomiopatia e disfunção ventricular grave ainda carece de evidências mais robustas. Na verdade, inúmeros preditores foram reportados nos últimos anos e não se espera que novos marcadores isolados sejam a solução do problema<sup>[1]</sup>. A ideia é reunir novas evidências para incorporar aos preditores clínico-funcionais existentes e validados. Nesse sentido, a lacuna maior está relacionada à melhor identificação de substratos anatomofuncionais responsáveis pela ocorrência da taquiarritmia ventricular, a maior ameaça à vida desses pacientes<sup>[1]</sup>.

A ressonância magnética cardíaca (RMC), por meio de realce tardio com gadolínio (RTG), tem sido uma ferramenta muito utilizada para identificar a presença de fibrose miocárdica (FM) ou cicatriz. Esta, intercalada com áreas de miocárdio saudável, caracteriza a zona cinza (*gray zone*), substrato provável, mas não completo, para ocorrência de eventos arrítmicos ventriculares. Atualmente, é possível reconhecer as características da cicatriz, incluindo tamanho, localização e densidade. Entretanto, falta ainda identificar zonas perifibrose de processo isquêmico ou inflamatório, o que parece completar o cenário mais provável do substrato.

Várias publicações reportaram associações entre achados do RTG e aumento da mortalidade em pacientes com cardiomiopatia isquêmica, idiopática, hipertrófica, chagásica e outras<sup>[2-5]</sup>.

Uma metanálise de 2.580 pacientes com cardiomiopatia isquêmica (CMI) e não isquêmica demonstrou que a taxa anual de taquiarritmia ventricular (TV)

na presença de FM é de 8,6% versus 1,7% na ausência desse marcador<sup>[6]</sup>. Outra metanálise de oito estudos prospectivos de RMC em pacientes com CMI concluiu que a carga da cicatriz ventricular representa risco de TV ou fibrilação ventricular, MSC, e mortalidade por todas as causas<sup>[7]</sup>.

Entretanto, os parâmetros quantitativos desse preditor não são consensuais<sup>[6]</sup>. Em estudo de coorte multicêntrico que avaliou pacientes com cardiomiopatia hipertrófica, Chan e col.<sup>[4]</sup>, demonstraram que massa de FM  $\geq 15\%$  dobra o risco de ocorrência de MSC. Por outro lado, Di Marco e col.<sup>[3]</sup>, em estudo metanalítico de pacientes com cardiomiopatia dilatada constataram que a simples presença de FM, independente quantificação, é um preditor independente de MSC. Em nosso meio, avaliando pacientes com cardiomiopatia chagásica, Senra e col.<sup>[5]</sup> reportaram que massa de FM superior a 12,3g aumenta significativamente o risco de eventos arrítmicos (HR ajustada: 2,107; 95% IC: 1.111 a 3.994;  $P=0,022$ ).

Assim, o RTG pode melhorar a estratificação de risco dessa população, selecionando candidatos a implante de cardioversor-desfibrilador implantável (CDI) para prevenção primária de MSC. Ademais, o RTG pode melhorar a seleção de candidatos à terapia de resincronização cardíaca (TRC), identificando zonas de melhor posicionamento do cabo-eletrodo do ventrículo esquerdo (VE) e, assim, otimizando a resposta clínica ao dispositivo<sup>[8]</sup>.

Um problema universal atribuído aos exames de imagem é a taxa variável de reprodutibilidade, inter-observador, de seus achados. Até então, isso vem se

<sup>1</sup>Professor livre docente do Departamento de Cardiopneumologia pela USP; Diretor da Unidade Clínica de Estimulação Cardíaca do InCor - HCFMUSP.

<sup>2</sup>Engenheiro Eletrônico e de Telecomunicações, Mestre em Engenharia Biomédica, Unidade Clínica de Estimulação Cardíaca do InCor - HCFMUSP.

aplicando também à RMC que conta com softwares interpretativos dedicados que, entretanto, são de difícil acesso por questões de custos e operacionalidade. As análises visuais não foram previamente validadas, o que tem representado uma limitação de seu uso.

Nesse sentido, o manuscrito de Leyva e cols.<sup>[9]</sup> traz uma relevante nova informação: interpretação visual das imagens do RTG fortemente correlacionada à análise semi-automática.

Os autores reportaram uma análise prospectiva de 700 pacientes, predominantemente com dispositivos de TRC, acompanhados por tempo prolongado (mediana de 6,9 anos). Foram relatadas robustas associações de documentação de FM, visualmente avaliada, massa de fibrose da zona cinzenta ( $\geq 17g$ ) 5 desvios padrões (DP) e FM total com o tempo para ocorrência MSC ou TV documentada pelo dispositivo.

Uma observação importante, em relação à metodologia de avaliação do RTG, é que a maioria dos pacientes com CMI teve pelo menos uma documentação de FM, tornando improvável que presença de FM identifique taxa significativa desses pacientes sem risco de eventos arrítmicos.

Também é importante destacar que a avaliação do risco de desfechos por RTG, deve considerar o tipo de dispositivo implantado e de achado arrítmico. Nesse estudo, apenas 54% possuíam dispositivos com capacidade de desfibrilação e 13% tinham indicação de CDI para prevenção secundária de MSC.

#### PONTOS POSITIVOS DO ESTUDO:

1. Ausência de FM por simples avaliação visual do RTG permitindo excluir risco de MSC/evento arrítmico, na maioria dos pacientes;
2. Presença de FM com zona cinza (5DP)  $\geq 17g$  definindo subgrupo de maior risco;
3. Associação de FM com eventos arrítmicos em 17% dos pacientes;
4. Alta correlação entre medida da carga total da cicatriz e massa de FM de zona cinza com 5DP ( $r=0,87$ ;  $P<0,0001$ ; estatística  $C=0,74$ ) para eventos

arrítmicos, sugerindo que a simples medida de massa total de FM é suficiente para definir prognóstico;

5. Evidências suficientes para escolha entre TRC-P ou TRC-D, definidas pelo achado de apenas 2,6% dos pacientes sem FM apresentaram eventos arrítmicos.

#### PONTOS VULNERÁVEIS DO ESTUDO:

1. Dificuldade de interpretação causal da ocorrência de MSC, considerando que a população estudada foi composta por 50% de portadores de CDI. A MSC pode ter ocorrido por falha do CDI, TV/FV em pacientes com dispositivos sem capacidade de desfibrilação ou por atividade elétrica sem pulso;
2. Ausência de análise de subgrupos de pacientes sob TRC versus não TRC, CDI versus MP e prevenção secundária versus primária, visto que a taxa de desfecho MSC foi baixa (3,8%);
3. Ausência de análise de outros preditores de eventos arrítmicos além de FM, para escolha de TRC-D ou TRC-P;
4. Ausência de parâmetros de avaliação de resposta clínica à TRC; de documentação de percentagem de estimulação biventricular e de otimização da estimulação de VE, para localização de melhor sítio de implante do eletrodo de VE.

#### CONCLUSÕES

Trata-se de um estudo prospectivo observacional de coorte mista de pacientes com TRC-D, TRC-P e CDI com casuística relevante e tempo de seguimento muito superior aos de estudos prévios.

Foram reportadas associações robustas entre RTG e risco de MSC/eventos arrítmicos, com destaque para dois achados: 1- ausência de FM, pela avaliação visual, fortemente associada à não ocorrência de desfechos e 2- presença de FM da zona cinza (5DP)  $\geq 17g$  definindo subgrupo de maior risco.

As limitações são inerentes ao desenho de um estudo não randomizado, o que não diminui a importância das evidências reportadas.

#### REFERÊNCIAS

1. Bandera F, Baghdasaryan L, Mandoli GE, Cameli M. Multimodality imaging predictors of sudden cardiac death. *Heart Fail Rev.* 2020 May;25(3):427-446. <https://doi.org/10.1007/s10741-019-09893-z>. PMID: 31792657.
2. Ganesan AN, Gunton J, Nucifora G, McGavigan AD, Selvanayagam JB. Impact of Late Gadolinium Enhancement on mortality, sudden death and major adverse cardiovascular events in ischemic and nonischemic cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2018 Mar 1;254:230-237. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.10.094>. Epub 2018 Jan 28. PMID: 29407096.
3. Di Marco A, Anguera I, Schmitt M, Klem I, Neilan TG, White JA, Sramko M, Masci PG, Barison A, McKenna P, Mordi I, Haugaa KH, Leyva F, Rodriguez Capitán J, Satoh H, Nabeta T, Dallaglio PD, Campbell NG, Sabaté X, Cequier A. Late Gadolinium Enhancement and the Risk for Ventricular Arrhythmias or Sudden Death in Dilated Cardiomyopathy: Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Heart Fail.* 2017 Jan;5(1):28-38. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2016.09.017>. Epub 2016 Dec 21. Erratum in: *JACC Heart Fail.* 2017 Apr;5(4):316. PMID: 28017348.
4. Chan RH, Maron BJ, Olivetto I, Pencina MJ, Assenza GE, Haas T, Lesser JR, Gruner C, Crean AM, Rakowski H, Udelson JE, Rowin E, Lombardi



- M, Cecchi F, Tomberli B, Spirito P, Formisano F, Biagini E, Rapezzi C, De Cecco CN, Autore C, Cook EF, Hong SN, Gibson CM, Manning WJ, Appelbaum E, Maron MS. Prognostic value of quantitative contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance for the evaluation of sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2014 Aug 5;130(6):484-95. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007094>. PMID: 25092278.
5. Senra T, Ianni BM, Costa ACP, Mady C, Martinelli-Filho M, Kalil-Filho R, Rochitte CE. Long-Term Prognostic Value of Myocardial Fibrosis in Patients With Chagas Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Nov 27;72(21):2577-2587. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.2195>. PMID: 30466515.
6. Disertori M, Rigoni M, Pace N, Casolo G, Masè M, Gonzini L, Lucci D, Nollo G, Ravelli F. Myocardial Fibrosis Assessment by LGE Is a Powerful Predictor of Ventricular Tachyarrhythmias in Ischemic and Nonischemic LV Dysfunction: A Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016 Sep;9(9):1046-1055. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.01.033>. Epub 2016 Jul 20. PMID: 27450871.
7. Chery G, Kamp N, Kosinski AS, Schmidler GS, Lopes RD, Patel M, Al-Khatib SM. Prognostic value of myocardial fibrosis on cardiac magnetic resonance imaging in patients with ischemic cardiomyopathy: A systematic review. *Am Heart J*. 2020 Nov;229:52-60. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2020.08.004>. Epub 2020 Aug 11. PMID: 32916608; PMCID: PMC7417269.
8. Behar JM, Mounthey P, Toth D, Reiml S, Panayiotou M, Brost A, Fahn B, Karim R, Claridge S, Jackson T, Sieniewicz B, Patel N, O'Neill M, Razavi R, Rhode K, Rinaldi CA. Real-Time X-MRI-Guided Left Ventricular Lead Implantation for Targeted Delivery of Cardiac Resynchronization Therapy. *JACC Clin Electrophysiol*. 2017 Aug;3(8):803-814. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2017.01.018>. Epub 2017 Apr 26. PMID: 29759775.
9. Leyva F, Zegard A, Okafor O, Foley P, Umar F, Taylor RJ, Marshall H, Stegemann B, Moody W, Steeds RP, Halliday BP, Hammersley DJ, Jones RE, Prasad SK, Qiu T. Myocardial Fibrosis Predicts Ventricular Arrhythmias and Sudden Death After Cardiac Electronic Device Implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Feb 22;79(7):665-678. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.11.050>. PMID: 35177196.

ARTIGO ORIGINAL

# Impacto da autofagia no prognóstico de pacientes com cardiomiopatia dilatada



Hiromitsu Kanamori, MD, PHD,<sup>a</sup> Akihiro Yoshida, MD, PHD,<sup>a</sup> Genki Naruse, MD, PHD,<sup>a</sup> Susumu Endo, MD,<sup>a</sup> Shingo Minatoguchi, MD, PHD,<sup>a</sup> Takatomo Watanabe, MD, PHD,<sup>a</sup> Tomonori Kawaguchi, MD, PHD,<sup>a</sup> Toshiki Tanaka, MD, PHD,<sup>a</sup> Yoshihisa Yamada, MD, PHD,<sup>a</sup> Nobuhiro Takasugi, MD, PHD,<sup>a</sup> Takuma Ishihara, MSC,<sup>b</sup> Atsushi Mikami, MD, PHD,<sup>a</sup> Nagisa Miyazaki, MD, PHD,<sup>c</sup> Kazuhiko Nishigaki, MD, PHD,<sup>a</sup> Shinya Minatoguchi, MD, PHD,<sup>a</sup> Tatsuhiko Miyazaki, MD, PHD,<sup>d</sup> Hiroyuki Okura, MD, PHD<sup>a</sup>

## RESUMO

**CONTEXTO** A autofagia é um processo celular que degrada os componentes citoplasmáticos da própria célula para o fornecimento de energia e para manter um ambiente intracelular adequado. O remodelamento reverso do ventrículo esquerdo (RRVE) promete melhorar o prognóstico de pacientes com cardiomiopatia dilatada (CMD).

**OBJETIVOS** Os autores testaram a hipótese de que a autofagia está envolvida no RRVE e tem valor prognóstico no coração humano com insuficiência.

**MÉTODOS** Utilizando amostra de biópsia endomiocárdica do ventrículo esquerdo de 42 pacientes com CMD (21 com RRVE e 21 sem RRVE) e sete pacientes com função cardíaca normal (controle), os autores realizaram marcação por imunohistoquímica e por imunofluorescência de cadeia leve 3 da proteína 1 associada a microtúbulos e de catepsina D e observação por microscopia eletrônica, além de morfometria geral através de microscopia óptica.

**RESULTADOS** As características clínicas dos pacientes com RRVE foram semelhantes às daquelas dos pacientes sem RRVE, exceto para pressão arterial pulmonar e dimensão do átrio esquerdo. Não foi observada diferença na morfometria por microscopia óptica entre as amostras de pacientes com CMD, independentemente da presença ou não de RRVE. A microscopia eletrônica revelou que os vacúolos autofágicos (autofagossomos e autolisossomos) e os lisossomos eram abundantes no interior dos cardiomiócitos de pacientes com CMD. Além disso, os cardiomiócitos de pacientes com RRVE continham um número significativamente maior de vacúolos autofágicos, com maior taxa de autolisossomos e de níveis de expressão de catepsina D, quando comparados aos pacientes sem RRVE. A análise de regressão logística ajustada para idade demonstrou que o aumento do número de vacúolos autofágicos e da expressão de catepsina D foram preditores de RRVE. Os pacientes com CMD que alcançaram o RRVE apresentaram menos eventos cardiovasculares durante o período de seguimento.

**CONCLUSÕES** Os autores demonstram que a autofagia é um marcador preditivo útil de RRVE em pacientes com CMD. Isso fornece novas informações patológicas, transformando-as em uma estratégia para o tratamento da insuficiência cardíaca por CMD. (J Am Coll Cardiol 2022;79:789-801) © 2022 pela American College of Cardiology Foundation.



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

A cardiomiopatia dilatada (CMD) é um distúrbio heterogêneo do miocárdio caracterizado pela dilatação do ventrículo esquerdo (VE) ou biventricular e pela redução do desempenho miocárdico na ausência de hipertensão ou cardiopatia valvular, congênita ou isquêmica<sup>1</sup>. A CMD é progressiva

<sup>a</sup>Departamento de Cardiologia, Gifu University Graduate School of Medicine, Gifu, Japão; <sup>b</sup>Centro de Promoção de Pesquisas Clínicas e Inovadoras, Gifu University Hospital, Gifu, Japão; <sup>c</sup>Departamento de Medicina Interna, Asahi University School of Dentistry, Mizuho, Japão; e <sup>d</sup>Departamento de Patologia, Gifu University Hospital, Gifu, Japão.

Os autores atestam que estão em conformidade com os comitês de estudos humanos e regulamentos de bem-estar animal das instituições dos autores 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 23 de agosto de 2021; manuscrito revisado recebido em 1 de novembro de 2021, aceito em 29 de novembro de 2021.

**ABREVIATURAS  
E ACRÔNIMOS**

**AVC** = acidente vascular cerebral  
**BEM** = biópsia endomiocárdica  
**BNP** = peptídeo natriurético tipo B  
**BRA** = bloqueador do receptor tipo 1 da angiotensina II  
**CMD** = cardiomiopatia dilatada  
**ECA** = enzima conversora de angiotensina  
**FEVE** = fração de ejeção do ventrículo esquerdo  
**LC3** = cadeia leve 3 da proteína 1 associada a microtúbulos  
**RRVE** = remodelamento reverso do ventrículo esquerdo  
**VE** = ventrículo esquerdo

e, muitas vezes, causa insuficiência cardíaca e aumento do risco de arritmia ventricular potencialmente letal e também de bloqueio atrioventricular, síncope e morte súbita<sup>2</sup>. O prognóstico da CMD melhorou consideravelmente nas últimas décadas<sup>3,4</sup>. Essa melhoria ocorre em paralelo a um maior índice de remodelamento reverso do VE (RRVE) com terapias farmacológicas e não farmacológicas otimizadas<sup>4-6</sup>. Aproximadamente 40% dos pacientes apresentam RRVE significativo quando são administrados tratamentos apropriados, sejam farmacológicos e/ou baseados em dispositivos<sup>5</sup>. Visto que pacientes com RRVE apresentam, em sua maioria, bom prognóstico<sup>5,7,8</sup>, acredita-se que o RRVE seja um determinante essencial do prognóstico

na CMD e deve ser considerado uma meta importante para casos diagnosticados recentemente. Foram realizados muitos estudos envolvendo biópsia endomiocárdica (BEM) em um esforço para identificar um fator prognóstico em pacientes com CMD<sup>9-13</sup>. BEMs são úteis para detectar danos miocárdicos e descartar miocardite e cardiomiopatias infiltrativas<sup>14</sup>. Entretanto, tentativas de utilizar apenas microscopia óptica para o diagnóstico foram muitas vezes malsucedidas devido a alterações miocárdicas sutis e inespecíficas. De fato, avaliações morfológicas convencionais da fibrose miocárdica utilizando microscopia óptica não conseguiram prever o RRVE<sup>8,10,12</sup>.

Por outro lado, a microscopia eletrônica possibilita a detecção de alterações miocárdicas intracelulares causadas por autofagia<sup>15</sup>. A autofagia é um mecanismo conservado que contribui para a manutenção da homeostase intracelular através da degradação de proteínas de vida longa e organelas danificadas<sup>15,16</sup>. Além disso, atualmente acredita-se que seja um alvo terapêutico útil em várias cardiopatias<sup>16</sup>. Vacúolos autofágicos são observados com maior frequência nos cardiomiócitos de pacientes com cardiomiopatia<sup>17,18</sup>. Nosso grupo relatou anteriormente que a autofagia desempenha um papel protetor na insuficiência cardíaca causada por infarto do miocárdio, cardiomiopatia induzida por doxorubicina, cardiomiopatia diabética e cardiomiopatia induzida por deficiência de delta sarcoglicano<sup>19-23</sup>. Nesses estudos, o aumento da autofagia promoveu RRVE e melhorou a disfunção cardíaca<sup>19,23</sup>. Entretanto, todos esses estudos foram realizados utilizando modelos animais. Pouco se sabe sobre a autofagia associada ao RRVE na insuficiência cardíaca humana. Neste estudo, relatamos a significância da autofagia miocárdica em pacientes com CMD e elucidamos os indicadores úteis preditores da resposta à terapia para insuficiência cardíaca.

**MÉTODOS**

Os protocolos utilizados no presente estudo foram aprovados pelo Comitê de Ética da *Gifu University Graduate School of Medicine* (aprovação n.º 30-059). Este estudo foi realizado em conformidade com os princípios descritos na Declaração de Helsinque.

**POPULAÇÃO E DELINEAMENTO DO ESTUDO.** Após o estudo ter sido aprovado por nossos comitês de ética locais, os pacientes com CMD foram selecionados retrospectivamente entre aqueles submetidos a BEM do VE no *Gifu University Hospital* de 2005 a 2017. RRVE foi definido como um aumento absoluto na fração de ejeção do VE (FEVE) de  $\geq 10\%$  para  $>35\%$ , acompanhado de uma redução no diâmetro diastólico final do VE  $\geq 10\%$ , avaliados por ecocardiografia realizada 48 meses (intervalo interquartil [IIQ]: 28-63 meses) após a BEM<sup>5,7,9</sup>. Com base nesses critérios, os pacientes foram alocados para os grupos com RRVE e sem RRVE. Todos os pacientes foram avaliados clinicamente utilizando tanto métodos invasivos quanto não invasivos. O diagnóstico de CMD foi realizado de acordo com a definição e classificação propostas pela Organização Mundial da Saúde/*International Society and Federation of Cardiology Task Force*<sup>24,25</sup>. Todos os pacientes incluídos no estudo apresentavam disfunção sistólica (FEVE  $<50\%$ ). Foram excluídos deste estudo pacientes com estenose coronariana ( $>75\%$  estreitamento luminal) ou cardiopatia congênita, metabólica secundária, induzida por medicamentos ou valvular grave e também aqueles com histórico de hipertensão aparente ou cardiomiopatia inflamatória. Dados demográficos que, segundo relatos anteriores, estiveram associados a RRVE em pacientes com CMD foram coletados de prontuários médicos. Tais dados incluíam idade, sexo, índice de massa corporal, pressão sanguínea, histórico familiar, duração dos sintomas e análises sanguíneas. A duração dos sintomas foi definida como o período desde o início dos sintomas ou a detecção de anomalias cardíacas utilizadas para o diagnóstico da CMD até o momento da BEM, e a CMD foi dividida entre aquela de início recente (duração dos sintomas  $<90$  dias) e crônica ( $\geq 90$  dias)<sup>26</sup>. A CMD foi definida como familiar quando havia pelo menos mais um familiar com CMD. Além disso, foi incluído neste estudo um grupo controle, que apresentava função cardíaca normal. Esse grupo incluiu sete pacientes que tinham suspeita clínica de cardiopatia, incluindo cardiomiopatia hipertrófica apical leve ou sarcoidose cardíaca, devido a desconforto no peito, alteração eletrocardiográfica sutil ou arritmia, mas cujo diagnóstico não foi confirmado nem por exames invasivos de angiografia coronariana nem por resultados de biópsia.

**TABELA 1** Características demográficas e clínicas dos pacientes acompanhados

	Total (n = 42)	Com RRVE (n = 21)	Sem RRVE (n = 21)	Valor de P*
Idade, anos	55,5 (45,2-67,0)	54,0 (46,0-66,6)	56,0 (44,0-67,0)	0,980
Sexo masculino	27 (64,3)	13 (61,9)	14 (66,7)	>0,999
IMC, kg/m <sup>2</sup>	23,1 (21,3-27,5)	22,8 (19,2-27,6)	23,5 (21,5-27,1)	0,325
Histórico familiar	2 (4,8)	1 (4,8)	1 (4,8)	>0,999
Hipertensão	8 (19,0)	5 (23,8)	3 (14,3)	0,697
Diabetes melito	14 (33,3)	4 (19,0)	10 (47,6)	0,100
Dislipidemia	12 (28,6)	5 (23,8)	7 (33,3)	0,734
Duração da IC >90 dias	12 (28,6)	5 (23,8)	7 (33,3)	0,734
Classe funcional da NYHA I/II/III/IV	10/16/16/0	4/7/10/0	6/9/6/0	0,570
PAS, mmHg	125,5 (101,0-146,2)	128,0 (118,0-149,0)	120,0 (90,0-140,0)	0,227
PAD, mmHg	69,5 (60,8-77,8)	69,0 (64,0-80,0)	70,0 (60,0-75,0)	0,357
FC, batimentos/min	76,0 (67,2-87,8)	78,0 (70,0-92,0)	75,0 (67,0-83,0)	0,159
<b>Química clínica</b>				
Hb, g/dL	13,7 (12,0-14,9)	13,5 (11,7-14,9)	13,7 (12,2-14,2)	0,940
HbA <sub>1c</sub> , %	6,2 (5,7-7,0)	5,8 (5,6-6,5)	6,3 (6,0-7,2)	0,104
BNP, pg/mL	355,0 (108,6-697,2)	365,5 (79,3-653,0)	352,3 (178,0-923,7)	0,382
TGF <sub>e</sub> , mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	64,4 (52,8-78,3)	61,8 (50,7-70,5)	72,3 (55,5-87,8)	0,166
<b>Dados eletromiográficos e ecocardiográficos</b>				
Fibrilação atrial	7 (16,7)	3 (14,3)	4 (19,0)	>0,999
BCRE	2 (4,8)	0 (0,0)	2 (9,5)	0,448
Duração do QRS, ms	100,0 (95,0-109,5)	99,0 (95,0-110,0)	100,0 (95,0-108,0)	0,762
DAE, mm	45,5 (41,0-49,8)	44,0 (39,0-47,0)	47,0 (42,0-55,0)	0,038
ESVI, mm	9,0 (8,0-10,0)	9,0 (8,0-11,0)	9,0 (7,0-11,0)	0,295
EPPVE, mm	9,0 (8,0-11,0)	10,0 (8,0-11,0)	9,0 (8,0-11,0)	0,295
DDFVE, mm	60,5 (56,0-66,0)	60,0 (54,0-64,0)	61,0 (56,0-72,0)	0,377
FEVE, %	32,5 (25,0-40,5)	37,0 (25,0-41,0)	30,0 (24,0-39,0)	0,268
Gravidade da RM				0,410
O (sem RM), I, II	35 (83,3)	19 (90,5)	16 (76,2)	
III, IV	7 (16,7)	2 (9,5)	5 (23,8)	
<b>Dados do cateterismo</b>				
iVDFVE, mL/m <sup>2</sup>	132,0 (123,0-164,0)	131,5 (122,2; 148,2)	144,0 (125,0-183,0)	0,272
iVSFVE, mL/m <sup>2</sup>	89,0 (71,9-112,0)	85,9 (75,7-102,3)	103,0 (71,9-135,5)	0,270
PPCP, mmHg	12,5 (8,0-22,8)	9,0 (6,0-15,0)	18,0 (12,0-27,0)	0,026
Índice cardíaco, L/min/m <sup>2</sup>	2,7 (2,2-3,4)	3,1 (2,4-4,3)	2,5 (2,1-3,0)	0,058
<b>Medicamentos na BEM</b>				
Inibidor de ECA ou BRA	36 (85,7)	20 (95,2)	16 (76,2)	0,184
Betabloqueador	26 (61,9)	9 (42,9)	17 (81,0)	0,025
Antagonistas do receptor de aldosterona	26 (61,9)	12 (57,1)	14 (66,7)	0,751
<b>Medicamentos durante o seguimento</b>				
Inibidor de ECA ou BRA	38 (90,5)	19 (90,5)	19 (90,5)	>0,999
Betabloqueador	38 (90,5)	18 (85,7)	20 (95,2)	0,606
Carvedilol, mg	10,0 (5,0-17,5)	5,0 (5,0-15,0)	12,5 (8,8-16,2)	0,515
Bisoprolol, mg	2,5 (1,9-5,0)	2,5 (2,5-5,0)	2,5 (1,2-5,0)	0,298
Antagonista do receptor da aldosterona	30 (71,4)	14 (66,7)	16 (76,2)	0,73430
Diurético	33 (78,6)	16 (76,2)	17 (81,0)	>0,999
Agente anticoagulante	14 (33,3)	4 (19,0)	10 (47,6)	0,100
Reabilitação cardíaca	21 (50,0)	10,0 (47,6)	11 (52,4)	>0,999

Os valores são mediana (IQ), n (%) ou n. \*As diferenças entre pacientes com e sem RRVE foram avaliadas por meio do teste U de Mann-Whitney para variáveis contínuas e do teste exato de Fisher para variáveis categóricas.

BCRE = bloqueio completo do ramo esquerdo; BEM = biópsia endomiocárdica; BNP = peptídeo natriurético tipo B (do inglês *B-type natriuretic peptide*); BRA = bloqueador do receptor da angiotensina II; DAE = desvio do eixo para esquerda; DDFVE = diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; ECA = enzima conversora da angiotensina; EPPVE = espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo; ESVI = espessura do septo intraventricular; FC = frequência cardíaca; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; Hb = hemoglobina; HbA<sub>1c</sub> = hemoglobina A1c; IC = insuficiência cardíaca; IMC = índice de massa corporal; NYHA = classe funcional da *New York Heart Association*; PAD = pressão arterial diastólica; PAS = pressão arterial sistólica; PPCP = pressão propulsora capilar pulmonar; RM = regurgitação mitral; RRVE = remodelamento reverso do ventrículo esquerdo; TGF<sub>e</sub> = taxa de filtração glomerular estimada; iVDFVE = - índice de volume diastólico final do ventrículo esquerdo; iVSFVE = - índice de volume sistólico final do ventrículo esquerdo.

**TABELA 2 Morfometria histopatológica**

	Total (n = 42)	Com RRVE (n = 21)	Sem RRVE (n = 21)	Valor de P <sup>a</sup>
Tamanho dos cardiomiócitos, $\mu\text{m}$	22,4 (21,0-25,4)	22,2 (21,0-23,5)	23,3 (21,0-26,0)	0,22
% de fibrose	22,4 (18,6-34,2)	22,8 (19,3-26,9)	22,0 (16,3-36,5)	0,921
Células inflamatórias por CAP	0,8 (0,7-1,0)	0,8 (0,6-0,9)	1,0 (0,8-0,9)	0,075
Degeneração dos cardiomiócitos, grau				0,566
0	1 (2,4)	1 (4,8)	0 (0,0)	
1	24 (57,1)	13 (61,9)	11 (52,4)	
2	10 (23,8)	5 (23,8)	5 (23,8)	
3	7 (16,7)	2 (9,5)	5 (23,8)	
Atipia nuclear, grau				0,788
0	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
1	8 (19,0)	3 (14,3)	5 (23,8)	
2	18 (42,9)	10 (47,6)	8 (38,1)	
3	16 (38,1)	8 (38,1)	8 (38,1)	

Os valores são descritos por mediana (IIQ) ou n (%). <sup>a</sup>As diferenças entre os grupos com e sem RRVE foram avaliadas por meio do teste U de Mann-Whitney para variáveis contínuas e do teste exato de Fisher para variáveis categóricas.  
CAP = campo de alta potência; RRVE = remodelamento reverso do ventrículo esquerdo.

**MANEJO E SEGUIMENTO DOS PACIENTES.** Os pacientes foram observados desde o momento da admissão para a realização da BEM até óbito por qualquer causa; hospitalização devido a piora da insuficiência cardíaca ou arritmia letal, incluindo taquicardia ventricular sustentada ou fibrilação ventricular; ou evento vascular letal, tal como acidente vascular cerebral (AVC), até outubro de 2020. A mediana do período de observação foi de 80 meses (IIQ: 47,5-121,3 meses). Todos os pacientes receberam medicamentos otimizados, incluindo várias combinações de betabloqueador, inibidor da enzima conversora da angiotensina (ECA), bloqueador do receptor tipo 1 da angiotensina II (BRA), bloqueador do receptor mineralocorticoide, diurético, glicosídeo digitalico, bloqueador do canal de cálcio do tipo L e anticoagulante. Os dados de seguimento foram obtidos a partir dos prontuários médicos das consultas clínicas ambulatoriais de rotina.

**ANÁLISE SANGUÍNEA E AVALIAÇÕES ECOCARDIOGRÁFICA, HEMODINÂMICA E ANGIOGRÁFICA.** Análises sanguíneas de rotina foram realizadas para todos os pacientes no momento da admissão. Os níveis séricos do peptídeo natriurético do tipo B (BNP, do inglês *B-type natriuretic peptide*) foram mensurados utilizando um kit de imunoenensaio disponível comercialmente (Fujirebio). No momento da admissão, foi realizada ecocardiografia transtorácica. Realizou-se Doppler colorido modo M bidimensional utilizando o método padrão da *American Society of Echocardiography*<sup>27</sup>. Cateterismo cardíaco direito e esquerdo, ventriculografia esquerda biplano e angiografia coronariana seletiva foram realizados utilizando técnicas padrão. Foram registradas a frequência e a pressão cardíacas, e estimou-se o índice cardíaco através de métodos de termodiluição. Os índices de

volume diastólico e sistólico final do VE foram calculados a partir de cineangiografias do VE obtidas em projeção oblíqua anterior direita.

**PROCEDIMENTO DE BEM E AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA.** Realizou-se BEM em pacientes com insuficiência cardíaca inexplicável para diagnóstico patológico apenas quando a insuficiência cardíaca estava estável e controlada por medicamentos. As BEMs foram realizadas sob orientação fluoroscópica com monitoramento eletrocardiográfico contínuo. Em cada paciente, 1-4 amostras foram coletadas da parede posterolateral do VE utilizando um biótomo 5,5 F (Biopsy Forceps, Cordis Co). Uma ou duas amostras foram imediatamente fixadas em formalina neutra tamponada a 10%, desidratadas, incluídas em parafina, seccionadas em cortes com 4  $\mu\text{m}$  de espessura e coradas com hematoxilina e eosina, tricrômico de Masson ou Sirius red F3BA (solução 0,1% em ácido pícrico aquoso saturado, Sigma-Aldrich). Foram avaliados os seguintes parâmetros: hipertrofia dos cardiomiócitos, degeneração dos cardiomiócitos, atipia nuclear, fibrose e infiltração de células inflamatórias. Essas avaliações quantitativas e semiquantitativas e análises morfométricas foram realizadas em campos de visão aleatórios por corte através de um microscópio óptico (BX53, Olympus Corp) e de um processador de imagem colorido multiúso (Win ROOF, Mitani Co). O tamanho dos cardiomiócitos foi expresso como o diâmetro transversal dos cardiomiócitos seccionados no nível do núcleo. A área de fibrose foi determinada histologicamente em preparações coradas com Sirius red F3BA e expressa como o percentual da área de fibrose na amostra da biópsia. O grau de degeneração dos cardiomiócitos foi avaliado com base na vacuolização (de 0 a 3), e a atipia nuclear foi avaliada com base em evidências de hipertrofia e morfologia (de 0 a 3). Além disso, calculou-se a média do número de células inflamatórias (total de leucócitos polimorfonucleares, linfócitos e células plasmáticas) por campo ( $\times 400$ ). Essa avaliação histológica, que foi modificada com relação a estudos anteriores<sup>12,28</sup>, foi realizada de forma cegada por patologistas cardiovasculares com vasta experiência em análise morfométrica.

**MICROSCOPIA ELETRÔNICA.** As amostras de BEM que não foram utilizadas para a microscopia óptica foram imediatamente fixadas por imersão durante 4 horas em glutaraldeído a 2,5% em 0,1 mol/L de tampão fosfato (pH 7,4). As amostras foram então pós-fixadas por 1 hora em tetróxido de ósmio a 1%, desidratadas em séries de etanol graduado e de óxido de propileno e imersas em Epon. Subsequentemente, as amostras foram seccionadas em cortes ultrafinos (70 nm) utilizando um ultramicrotomo, montadas em grades de níquel liso, coradas

duplamente com acetato de urânio e citrato de chumbo e examinadas com microscópio eletrônico (HT7700, Hitachi). Foram realizadas análises morfológicas com um microscópio eletrônico conforme descrito anteriormente, com uma modificação<sup>22</sup>. Em resumo, 10 campos aleatórios de cada bloco foram microfotografados em  $\times 3.000$ , e as microfotografias foram então impressas em uma magnificação final de  $\times 6.000$ . Os autofagossomos têm uma membrana dupla que é visível como duas bicamadas membranosas paralelas separadas por uma fenda eletrolúcida. Os autolisossomos têm apenas uma membrana circundante e contêm componentes citoplasmáticos em vários estágios de degradação<sup>15</sup>. Calculou-se o número de autofagossomos, autolisossomos e lisossomos por campo impresso ( $102 \mu\text{m}^2$ ) no interior dos cardiomiócitos.

#### IMUNO-HISTOQUÍMICA E IMUNOFLUORESCÊNCIA

**DUPLA.** Após desparafinização, cortes seriais com  $4 \mu\text{m}$  de espessura foram encharcados em tampão citrato (Target Retrieval Solution, S1699, Dako Co) e aquecidos duas vezes por 10 minutos em um forno de micro-ondas para a recuperação antigênica. Os cortes foram então incubados com anticorpo primário contra cadeia leve 3 da proteína 1 associada a microtúbulos (LC3, do inglês *microtubule-associated protein 1 light chain 3*) (LC3, PM036, diluição 1/100, MBL Co) e catepsina D (C-20, diluição 1/100, Santa Cruz Biotechnology). Um sistema *Vectastain Elite ABC* (Vector Laboratories) foi então utilizado para imunocorar os cortes; diaminobenzidina serviu como cromógeno, e os núcleos foram contracolorados com hematoxilina. Para quantificar a presença de vacúolos autofágicos, contou-se o número de pontos imunopositivos para LC3 no interior dos cardiomiócitos em cinco campos de alta potência escolhidos aleatoriamente ( $\times 400$ ). Para quantificar a expressão de catepsina D, a intensidade da imagem foi avaliada utilizando o *software* Win ROOF, um processador de imagem colorido multiúso. Em resumo, as imagens que incluíam a maior parte da área da amostra de biópsia em um campo visual foram obtidas aleatoriamente por microscopia óptica ( $\times 200$ , BX-53). Os dados brutos de imagem foram então analisados utilizando o Win ROOF para quantificar a imunopositividade para catepsina D no interior dos cardiomiócitos.

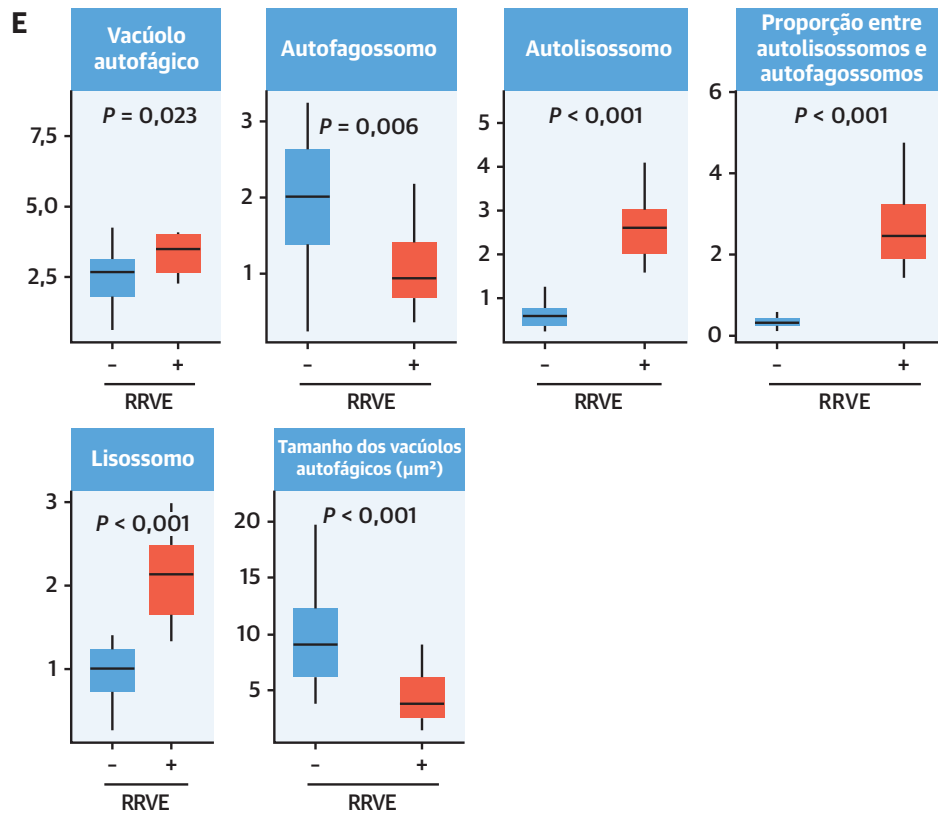
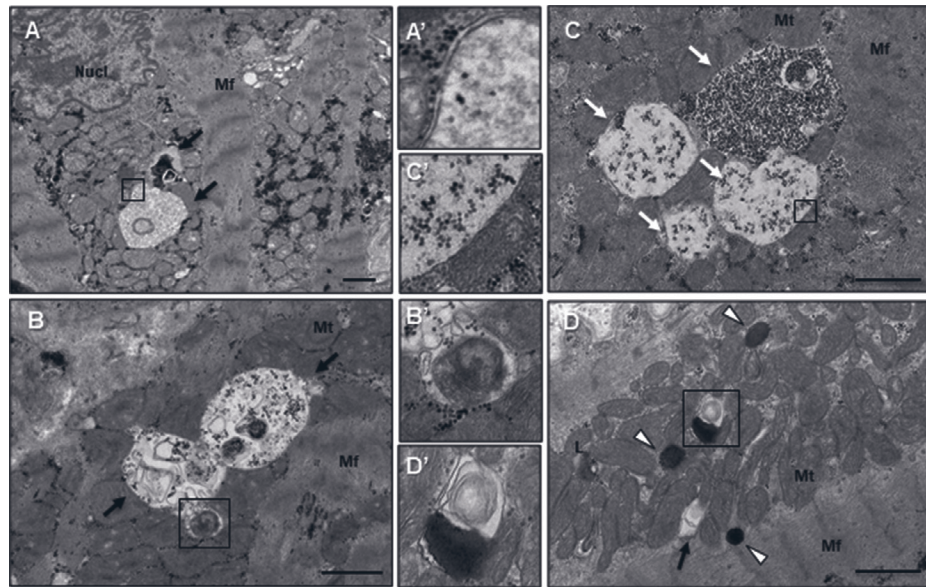
Para avaliar a atividade autofágica no interior dos cardiomiócitos por meio de imunofluorescência, os cortes imunocorados com anti-LC3 seguido por Alexa Fluor 488 (verde; Molecular Probes, ThermoFisher Scientific) também foram marcados com anticorpo anti-catepsina D seguido por Alexa 568 (vermelho, Molecular Probes). Esses cortes foram então contracolorados com Hoechst 3342 (Setareh Biotec) e observados sob um microscópio confocal a laser (C2, Nikon Corp).

**ANÁLISE ESTATÍSTICA.** As características demográficas e clínicas dos pacientes com RRVE e sem RRVE foram descritas como mediana e IIQ para variáveis contínuas e contagem e proporção para variáveis categóricas. As diferenças nas variáveis clínicas entre os dois grupos foram avaliadas por meio do teste *U* de Mann-Whitney ou do teste exato de Fisher. Foi utilizado um modelo de regressão logística ajustado para idade a fim de estimar a probabilidade de RRVE para cada valor dos pontos positivos para LC3 e de catepsina D. Para avaliar o efeito da positividade do RRVE nos eventos cardiovasculares (insuficiência cardíaca, arritmia letal ou AVC) e na mortalidade, as taxas de incidência e as razões das taxas de incidência dos grupos foram estimadas utilizando modelos de regressão de Poisson não ajustados e ajustados por idade com o logaritmo de pessoas-ano em risco como variável *offset*. O impacto da autofagia nos desfechos clínicos acima também foi confirmado por modelos de regressão de Poisson não ajustados e ajustados por idade. Visto que o número de pacientes sem dados sobre a quantidade de pontos positivos para LC3 e catepsina D era pequeno ( $n = 1$ ), os valores ausentes não foram imputados, sendo utilizados apenas os valores observados. Um valor de *P* bilateral  $< 0,05$  foi considerado significativo. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando os programas GraphPad Prizm 8.0 (GraphPad Software) e R 4.0.3 (The R Project for Statistical Computing).

## RESULTADOS

### CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO DO ESTUDO.

Foram analisados 42 pacientes com CMD (21 com RRVE e 21 sem RRVE). As características clínicas basais e os achados laboratoriais, ecocardiográficos, hemodinâmicos e angiográficos estão apresentados na [Tabela 1](#). A mediana de idade dos pacientes foi de 56 anos (IIQ: 45-67 anos). Mais da metade dos participantes (61,9%) pertencia à classe funcional I ou II da *New York Heart Association* (NYHA), com insuficiência cardíaca relativamente estável e bem controlada. Não houve pacientes com classe funcional IV da NYHA ou com regurgitação mitral grave coexistente em nenhum dos grupos. Diabetes melito foi ligeiramente mais prevalente entre pacientes sem RRVE do que naqueles com RRVE (48% vs. 19%;  $P = 0,100$ ). A doença estava bem controlada em ambos os grupos, a julgar por seus níveis de hemoglobina glicada (total 6,2%) ([Tabela 1](#)), embora os pacientes com RRVE estivessem com a doença ligeiramente mais bem controlada do que aqueles sem RRVE (5,8% vs. 6,3%, respectivamente;  $P = 0,104$ ). Nenhum paciente estava sendo tratado com terapia de ressincronização cardíaca, cardioversor-desfibrilador implantável ou dispositivo auxiliar ventricular. O coração de todos

**FIGURA 1** Micrografias eletrônicas de vacúolos autofágicos em cardiomiócitos

(A, B) Pacientes sem RRVE; (C, D) pacientes com RRVE; (A', B', C', D') imagens aumentadas das áreas delimitadas por um quadrado em A, B, C e D. São mostrados vacúolos autofágicos de tamanhos variados e com vários conteúdos. Autofagossomos (**setas pretas**) são mostrados em A, B e D; eles apresentam membranas duplas, como pode ser observado na imagem ampliada em A'. Uma membrana dupla circunda uma mitocôndria degenerada em B'. Autolisossomos (**setas brancas**) são mostrados em C; eles apresentam uma única membrana, como pode ser observado na imagem ampliada em C'. Um autofagossomo está se fundindo com um lisossomo para formar um autolisossomo em D'. Pontas de seta brancas indicam lisossomos (corpos esféricos eletrodensos). Barras da escala = 1  $\mu\text{m}$ . Mf = miofibrila; Mt = mitocôndria; L = lipofuscina; Núcl = núcleo. (E) Nos gráficos, os eixos y indicam o número de vacúolos autofágicos, autofagossomos, autolisossomos ou lisossomos, a proporção entre autolisossomos e autofagossomos e o tamanho dos vacúolos autofágicos no interior dos cardiomiócitos. RRVE = remodelamento reverso do ventrículo esquerdo.

os pacientes com CMD apresentava dilatação do VE, caracterizada por aumento do VE (diâmetro diastólico final do VE 60,5 mm [IIQ: 56,0-66,0 mm], e índice de volume diastólico final do VE 132,0 mL/m<sup>2</sup> [IIQ: 123,0-164,0 mL/m<sup>2</sup>]) acompanhado por função sistólica do VE reduzida (FEVE 32,5% [IIQ: 25,0%-40,5%]) em comparação aos controles com função cardíaca normal (Tabela 1, Tabelas Suplementares 1 e 2). Pacientes sem RRVE apresentaram pressão propulsora capilar pulmonar mais elevada e átrio esquerdo com dimensão aumentada. Não foi observada diferença estatística entre os dois grupos em relação a outros parâmetros clínicos, incluindo pressão arterial sistólica, BNP plasmático, bloqueio completo do ramo esquerdo, duração de QRS ou gravidade da regurgitação mitral funcional, todos com relatos anteriores de correlação com gravidade da insuficiência cardíaca<sup>3,5,8,9,29</sup>. No momento da BEM, 86% dos pacientes estavam utilizando inibidor de ECA/BRA, e 62% estavam utilizando um betabloqueador. Betabloqueadores foram prescritos para pacientes sem RRVE com maior frequência do que para pacientes com RRVE. Durante os períodos de seguimento, entretanto, não foi observada diferença estatística entre os dois grupos quanto à preferência do inibidor de ECA/BRA ou dos betabloqueadores.

**ACHADOS MORFOLÓGICOS POR MICROSCOPIA ÓPTICA.** As amostras de BEM de todos os pacientes com CMD apresentaram presença notavelmente maior de hipertrofia dos cardiomiócitos, degeneração, atipia nuclear e fibrose miocárdica quando comparadas às amostras controle (Tabela 2, Tabela Suplementar 3). Entre os pacientes com CMD, não foram observadas diferenças entre os grupos com e sem RRVE em relação a diâmetro dos cardiomiócitos, degeneração dos cardiomiócitos, atipia nuclear, infiltração de células inflamatórias ou percentual de fibrose.

**ACHADOS ULTRAESTRUTURAIS EM CARDIOMIÓCITOS DE PACIENTES COM CMD.** No interior dos cardiomiócitos de pacientes com CMD, numerosos vacúolos autofágicos de vários tamanhos (1-10 µm) foram facilmente observados através de um microscópio eletrônico de transmissão (Figuras 1A a 1D). Esses vacúolos autofágicos continham grânulos de glicogênio, ribossomos, mitocôndrias danificadas, corpos mielínicos e organelas degeneradas. A autofagia tem início com a formação de vesículas com membranas duplas (autofagossomos), que sequestram os componentes celulares mencionados acima. Autofagossomos maduros se fundem com lisossomos para formar autolisossomos, no interior dos quais os conteúdos sequestrados e a membrana interna são degradados por hidrolases lisossômicas. Portanto, os autofagossomos apresentam membranas externas duplas, ao passo que os autolisossomos são circundados

por uma única membrana. Tanto os autofagossomos quanto os autolisossomos são referidos como vacúolos autofágicos. Devido às suas diferentes estruturas, pode-se distinguir facilmente os autofagossomos dos autolisossomos através da microscopia eletrônica<sup>15</sup>. Os cardiomiócitos de pacientes com CMD continham mais vacúolos autofágicos e lisossomos quando comparados aos do grupo controle. Entre os pacientes com CMD, o número de vacúolos autofágicos e lisossomos, assim como a proporção entre autolisossomos e autofagossomos, foi significativamente mais elevado nos cardiomiócitos do grupo com RRVE do que naquele sem RRVE. Além disso, o tamanho dos vacúolos autofágicos foi maior no grupo sem RRVE do que naquele com RRVE (Figura 1E, Tabela Suplementar 3).

**MARCAÇÃO IMUNO-HISTOQUÍMICA E POR IMUNOFLUORESCÊNCIA DUPLA DAS AMOSTRAS DE BEM.** Para avaliar a atividade autofágica sem utilizar microscopia eletrônica, empregamos imuno-histoquímica para detectar LC3, um componente dos vacúolos autofágicos. Também buscamos detectar catepsina D, uma proteína lisossômica, para avaliar a atividade lisossômica. O número de partículas positivas para LC3, indicando vacúolos autofágicos, foi significativamente mais elevado no interior dos cardiomiócitos de corações com CMD comparados aos corações controle (Tabela Suplementar 3). Em amostras de pacientes com CMD, o número de vacúolos autofágicos foi significativamente mais elevado no grupo com RRVE do que naquele sem RRVE ( $P = 0,009$ ) (Figura 2A). Além disso, as partículas positivas para LC3 apresentaram maior tamanho no interior dos cardiomiócitos do grupo sem RRVE do que naquele com RRVE. A expressão de catepsina D nos cardiomiócitos dos corações com CMD não diferiu significativamente do observado nos corações controle ( $P = 0,621$ ) (Tabela Suplementar 3). Entretanto, em amostras de pacientes com CMD, o nível de expressão de catepsina D foi significativamente mais elevado no grupo com RRVE do que naquele sem RRVE ( $P = 0,001$ ) (Figura 2B).

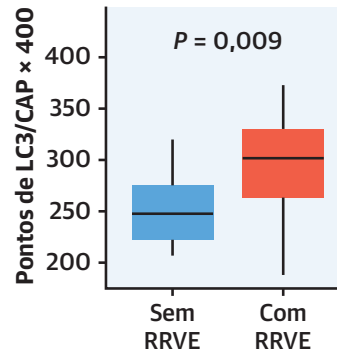
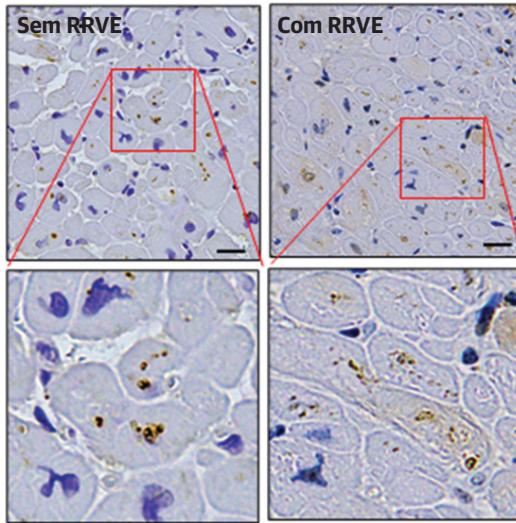
Em seguida, utilizamos marcação por imunofluorescência para fazer a distinção entre autolisossomos e autofagossomos no interior dos cardiomiócitos (Figura 2C). No interior dos cardiomiócitos de corações com RRVE, houve um aumento do número de pontos positivos para LC3 e da expressão de catepsina D. Vale destacar que foram detectados diversos pontos duplamente positivos, indicando autolisossomos. Em contrapartida, dentro dos cardiomiócitos de corações sem RRVE, a proporção de pontos duplamente positivos era reduzida.

**VALOR PREDITIVO DA AUTOFAGIA PARA RRVE.** Em seguida, enfocamos o valor preditivo dos achados

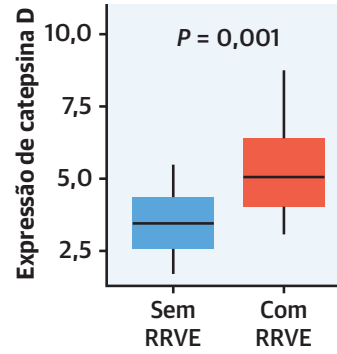
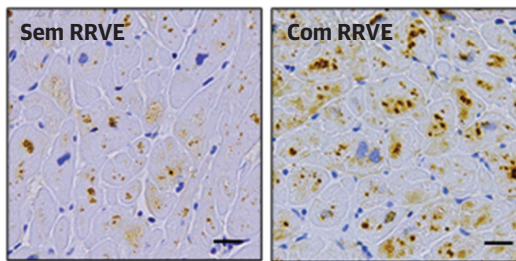


**FIGURA 2** Imunocoloração relacionada a autofagia em amostras de pacientes com CMD

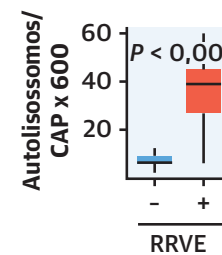
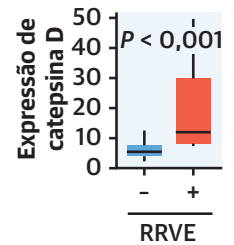
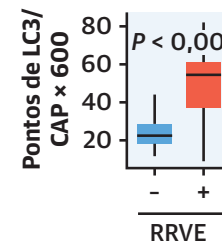
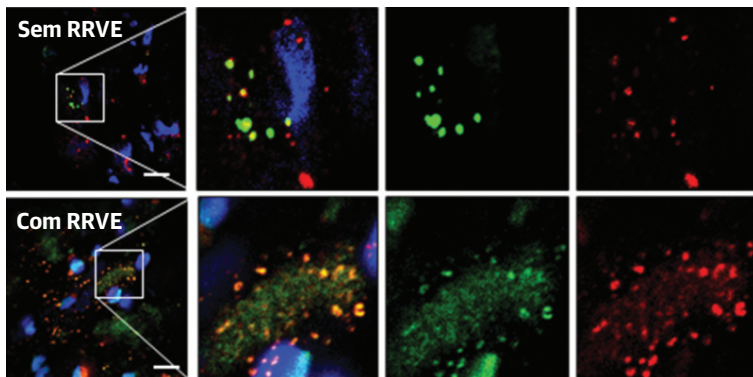
**A**

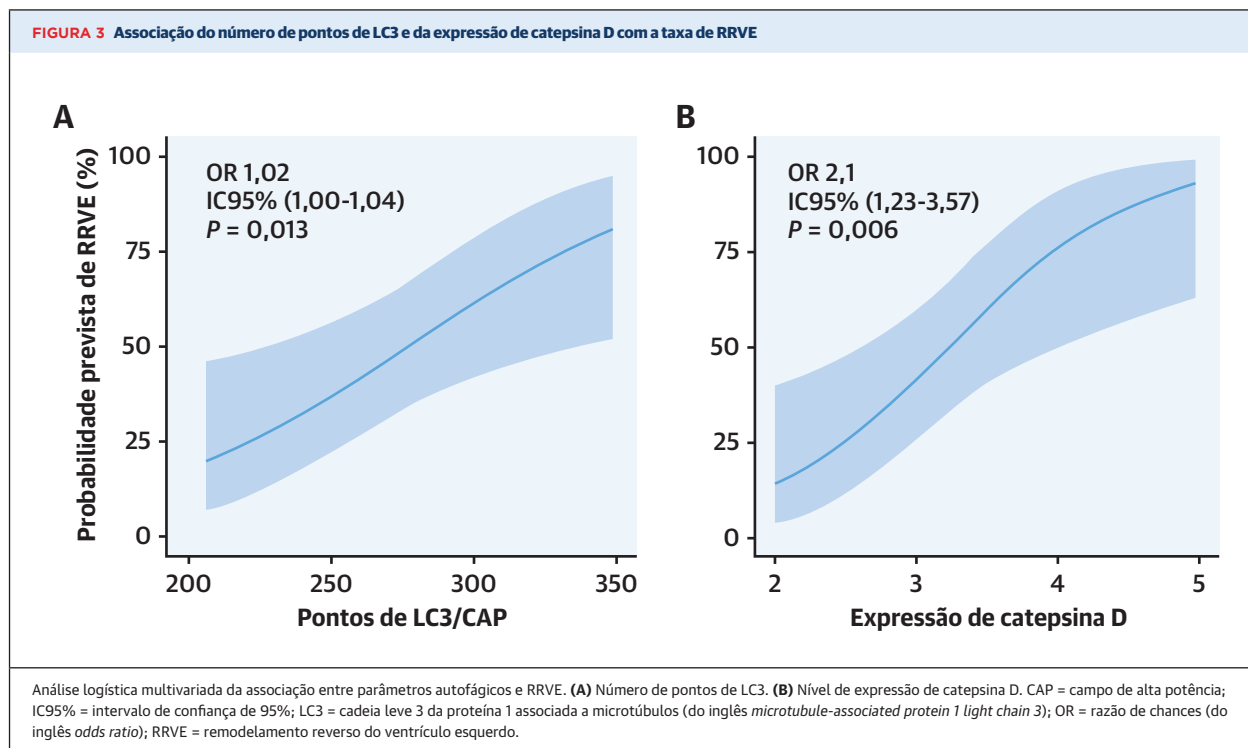


**B**



**C**





patológicos para a probabilidade de RRVE na CMD. A morfometria geral por microscopia óptica revelou degeneração miocárdica e fibrose no interior das amostras com CMD, e todos os parâmetros, aparentemente, foram afetados de forma semelhante, independentemente de RRVE. Por outro lado, com base na distribuição dos autolisossomos e lisossomos, a observação por microscópio eletrônico revelou maior autofagia no interior dos cardiomiócitos dos corações com CMD que apresentavam RRVE. Para as análises imuno-histoquímicas, a análise de regressão logística multivariada revelou que o número de pontos positivos para LC3 e o nível de expressão de catepsina D foram fatores preditores para a ocorrência ou não de RRVE em um paciente específico (OR: 1,02; IC95%: 1,00-1,04; [P = 0,013]; OR: 2,1; IC95%: 1,23-3,57 [P = 0,006]; respectivamente) (Figura 3).

**DESFECHOS CLÍNICOS.** Após a BEM, acompanhamos os pacientes com CMD até outubro de 2020 e analisamos a incidência de eventos cardiovasculares. A duração cumulativa do período de observação foi de 2.082

meses no grupo com RRVE (96,0 meses por pessoa [IIQ: 65,0-137 meses por pessoa]) e 1.474 meses no grupo sem RRVE (54,0 meses por pessoa [IIQ: 35,5-93,0 meses por pessoa]). No grupo com RRVE, um paciente faleceu devido a insuficiência cardíaca, e dois pacientes foram hospitalizados após AVC. No grupo sem RRVE, sete pacientes faleceram devido a insuficiência cardíaca, e 18 pacientes foram hospitalizados com insuficiência cardíaca (n = 14), arritmia potencialmente letal (n = 3) ou AVC (n = 1). A taxa de incidência dos eventos cardiovasculares totais, incluindo mortalidade, foi significativamente mais elevada no grupo sem RRVE do que naquele com RRVE (1,70% vs. 0,144%; razão da taxa de incidência: 11,77; IC95%: 4,13-49,44; P < 0,001) (Tabela 3). O número de pontos de LC3 e a expressão de catepsina D também estiveram associados à incidência de eventos cardiovasculares totais (Tabela Suplementar 4).

**FIGURA 2** Continuação

**(A)** Marcação imuno-histoquímica representativa de LC3 (pontos marrons) no interior dos cardiomiócitos. Barras da escala = 20 µm. O gráfico apresenta o número de pontos de LC3 por CAP (×400). **(B)** Micrografias representativas que demonstram a marcação imuno-histoquímica da catepsina D (marrom) no interior dos cardiomiócitos. Barras da escala = 20 µm. O gráfico apresenta os níveis de expressão de catepsina D. **(C)** Colocalização de LC3 (verde) e catepsina D (vermelho) avaliada por marcação por imunofluorescência dupla no interior dos cardiomiócitos. A cor amarela resulta da colocalização dos verdes e vermelhos, o que indica autolisossomos. Os gráficos apresentam o número de pontos de LC3 e autolisossomos por CAP (×600) e a expressão de catepsina D. Barras da escala = 10 µm. CAP = campo de alta potência; LC3 = cadeia leve 3 da proteína 1 associada a microtúbulos (do inglês *microtubule-associated protein 1 light chain 3*); RRVE = remodelamento reverso do ventrículo esquerdo.

**TABELA 3 Desfechos clínicos**

	Com RRVE (n = 21)	Sem RRVE (n = 21)	Taxa de incidência no grupo com RRVE, %	Taxa de incidência no grupo sem RRVE, %	Não ajustado			Ajustado para idade		
					RTI	IC95%	Valor de P	RTI	IC95%	Valor de P
Eventos totais	3	25	0,1441	1,6961	11,77	4,13-49,45	<0,001	11,77	4,13-49,44	<0,001
Eventos totais sem óbitos	2	18	0,0961	1,2212	12,71	3,67-79,98	0,001	12,66	3,67-79,68	0,001
Óbito	1	7	0,048	0,4749	9,89	1,76-184,82	0,032	9,88	1,76-184,68	0,32
Insuficiência cardíaca	0	14	0	0,9498	-	-	-	-	-	-
Arritmia letal	0	3	0	0,2035	-	-	-	-	-	-
Acidente vascular cerebral	2	1	0,0961	0,0678	0,71	0,03-7,37	0,776	0,71	0,03-7,37	0,776

As taxas de incidência e as RTIs foram obtidas por um modelo de regressão de Poisson com o logaritmo de pessoas-ano em risco como variável *offset*. A RTI ajustada representa a razão da taxa do grupo sem RRVE em relação à taxa do grupo com RRVE, obtida através de um modelo de regressão de Poisson utilizando a idade como covariável.  
IC95% = intervalo de confiança de 95%; RRVE = remodelamento reverso do ventrículo esquerdo; RTI = razão da taxa de incidência.

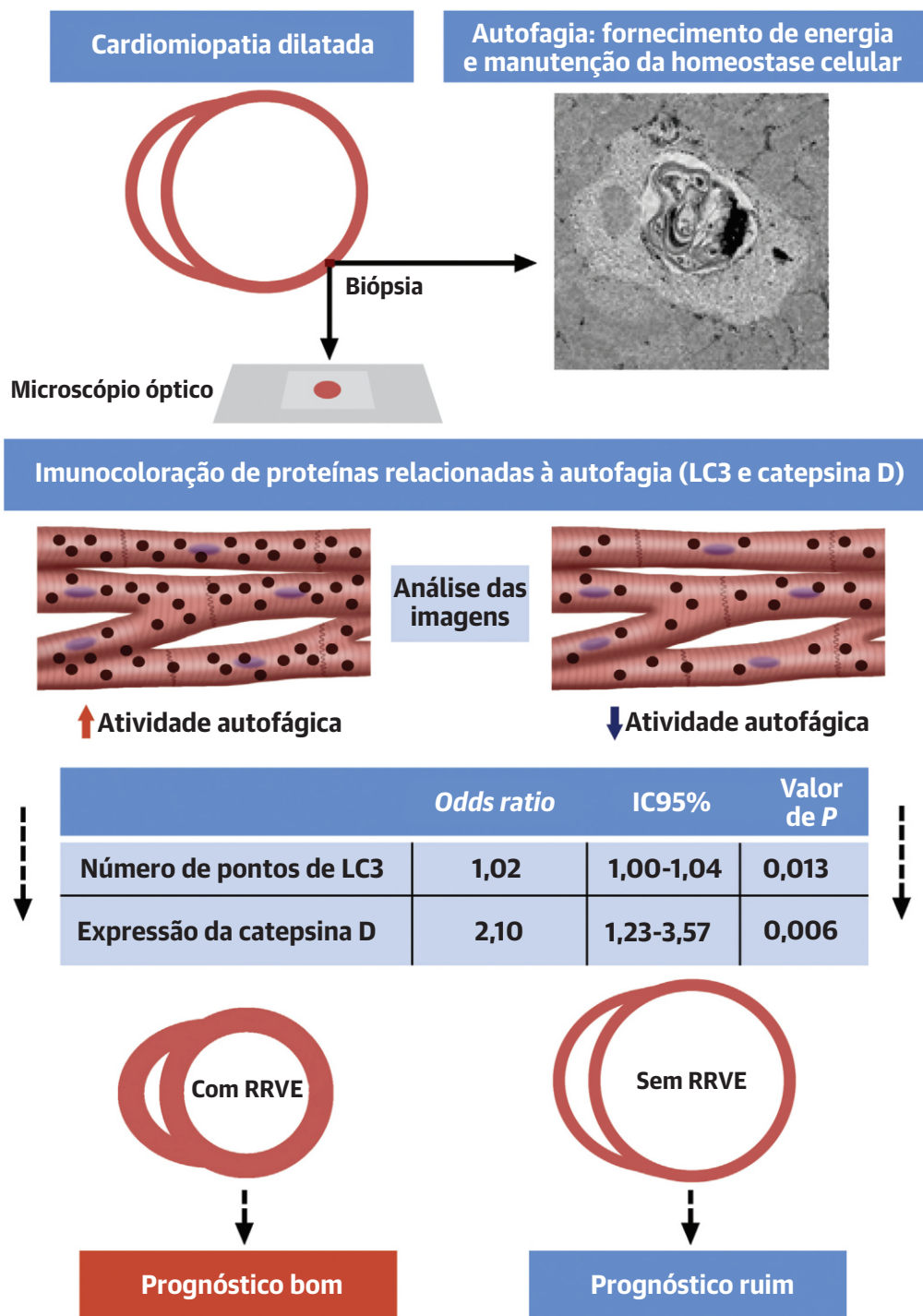
## DISCUSSÃO

A autofagia, a atividade de autoalimentação envolvida na manutenção da homeostase celular, é atualmente um alvo terapêutico em várias doenças, inclusive a insuficiência cardíaca<sup>16</sup>. O presente estudo revelou que a autofagia responde de forma adaptativa à insuficiência cardíaca e é um fator preditivo para RRVE em pacientes com CMD. Nossos principais achados foram os seguintes: 1) vacúolos autofágicos são abundantes no interior dos cardiomiócitos de pacientes com CMD; 2) a autofagia é mais ativada em pacientes que alcançaram o RRVE durante seu curso clínico posterior; 3) o número dos vacúolos autofágicos e os níveis de expressão de catepsina D são preditores independentes de RRVE; e 4) o risco de eventos cardiovasculares é significativamente maior em pacientes com RRVE (Ilustração Central).

**AUTOFAGIA NOS CORAÇÕES DE PACIENTES COM CMD.** Relatos anteriores descreveram a presença abundante de vacúolos autofágicos nos corações de pacientes com insuficiência cardíaca por CMD<sup>17,18</sup>, e confirmamos essa observação no presente estudo. A autofagia consiste em dois processos: formação de vesículas com membrana dupla que engolem componentes intracelulares e posterior degradação enzimática dessas vesículas após sua fusão com lisossomos. Portanto, o aumento do número de vesículas autofágicas por si só não informa se esse aumento é uma resposta adaptativa à insuficiência cardíaca ou uma resposta mal adaptativa na qual se inibem uma ou mais etapas digestivas. A aceleração autofágica, que gera um aumento do número de vacúolos autofágicos, pode ser uma resposta para manter a função cardíaca em face do suprimento energético insuficiente na insuficiência cardíaca. Por outro lado, disfunção nas etapas digestivas posteriores na autofagia também pode levar ao acúmulo de vacúolos autofágicos não digestivos. Ou, ainda, a autofagia pode ser um tipo de morte celular caracterizada pela observação em microscópio eletrônico específico do acúmulo intracelular de vacúolos autofágicos<sup>30</sup>.

No presente estudo, nossa cuidadosa observação por microscopia eletrônica de cada cardiomiócito revelou o acúmulo de autofagossomos, autolisossomos e lisossomos no interior de todos os corações com CMD (Figura 1). Vale destacar que observamos que houve maior abundância de vacúolos autofágicos e lisossomos nos cardiomiócitos de pacientes com RRVE quando comparados aos sem RRVE; além disso, a proporção entre autolisossomos e autofagossomos foi maior nos pacientes com RRVE. Isso sugere que as etapas posteriores de digestão autofágica estavam sendo promovidas. Entretanto, é difícil quantificar o número de vacúolos autofágicos e de lisossomos com base apenas em achados de microscopia eletrônica devido à área limitada das imagens. Portanto, também utilizamos imuno-histoquímica para contar o número de vacúolos autofágicos e analisar a expressão de catepsina D (Figuras 2A e 2B). Além disso, utilizamos marcação por imunofluorescência dupla para confirmar a presença de autolisossomos (Figura 2C). Essa análise revelou que o número de vacúolos autofágicos e a expressão de autolisossomos e de catepsina D apresentaram um aumento nas amostras de BEM obtidas de pacientes com RRVE. Esses achados foram consistentes com os achados com microscopia eletrônica. Além disso, a análise logística multivariada demonstrou que tanto o número de vacúolos autofágicos quanto o nível da expressão de catepsina D são preditores independentes de RRVE. Ademais, os eventos cardiovasculares ocorreram com uma frequência muito menor em pacientes com CMD que apresentavam RRVE do que naqueles que não apresentavam RRVE (Tabela 3). Corações com insuficiência devido a infarto do miocárdio e/ou CMD são como motores famintos de energia que não funcionam adequadamente<sup>31</sup>. Em corações com CMD, a autofagia é uma resposta adaptativa para a insuficiência de energia. Portanto, concluímos que corações com atividade autofágica elevada fornecem energia de forma mais eficaz e, por isso, são capazes de alcançar o RRVE e substancialmente evitar eventos cardiovasculares.

**ILUSTRAÇÃO CENTRAL** Probabilidade de remodelamento reverso do ventrículo esquerdo de acordo com achados autofágicos



Kanamori, H. et al. J Am Coll Cardiol. 2022;79(8):789-801.

Achados autofágicos (número de vacúolos autofágicos e expressão de catepsina D) das BEMs esquerdas de 42 pacientes com cardiomiopatia dilatada predizem remodelamento reverso do ventrículo esquerdo na cardiomiopatia dilatada. O aumento da autofagia promoveria bom prognóstico. IC95% = intervalo de confiança de 95%; LC3 = cadeia leve 3 da proteína 1 associada a microtúbulos (do inglês *microtubule-associated protein 1 light chain 3*); RRVE = remodelamento reverso do ventrículo esquerdo.

**PERSPECTIVA CLÍNICA.** Estudos recentes revelaram que quase 40% dos pacientes com CMD apresentam RRVE significativo quando tratados de forma adequada<sup>3,5</sup>. No presente estudo, entretanto, o tratamento durante o seguimento após BEM foi semelhante entre os pacientes com e sem RRVE. Portanto, supomos que deve haver causas preditoras de RRVE. Com base em nossos estudos ultraestruturais anteriores<sup>19-23</sup>, nosso foco se concentrou na autofagia. Observamos que a imunocoloração relacionada à autofagia das amostras de BEM foi preditiva da probabilidade de RRVE. Com os pacientes que apresentavam pouca probabilidade de alcançar o RRVE, ainda podemos tomar decisões benéficas com segurança. Isto é, esses pacientes podem ser preferencialmente encaminhados para terapia de ressincronização cardíaca, cardioversor-desfibrilador implantável ou dispositivo auxiliar ventricular e/ou transplante cardíaco em um estágio anterior. Se esses tratamentos ideais são iniciados de forma precoce, os pacientes com CMD têm maior probabilidade de apresentar melhores desfechos.

O presente estudo demonstra que a super-regulação da autofagia está associada a melhor prognóstico, o que sugere que potencializar a autofagia pode ser terapêutico por si só. De fato, fomos capazes de induzir RRVE em antigos modelos de infarto do miocárdio e de CMD genética em ratos através de intervenções farmacológicas<sup>19,23</sup>. Esses resultados sugerem que potencializar a autofagia utilizando resveratrol<sup>19</sup>, restrição calórica<sup>21</sup> ou metformina<sup>23</sup> pode ser uma estratégia promissora para alcançar RRVE em pacientes com insuficiência cardíaca.

**LIMITAÇÕES DO ESTUDO.** Não avaliamos as alterações nos achados autofágicos ao longo do tempo em pacientes individuais. A super-regulação autofágica em corações com insuficiência por CMD poderia ser afetada pelo grau de sobrecarga miocárdica. Consequentemente, a super-regulação autofágica é reversível por dispositivo auxiliar para o VE, o que pode reduzir os marcadores de autofagia através da descarga mecânica do coração com insuficiência<sup>32</sup>. Para verificar a utilidade clínica desse método, é necessária uma coorte com mais pacientes e períodos de seguimento mais longos. A imunocoloração é um método relativo e com o qual é difícil avaliar a patogênese de forma direta. De fato, no presente estudo, o número de LC3 e a expressão de catepsina D são consideravelmente diferentes, embora os dois marcadores sejam significativos. Novas investigações devem ser realizadas para aplicar esse método em um cenário clínico. Além

disso, não houve indivíduos controle completamente saudáveis. Como resultado, não pudemos comparar os níveis de atividade autofágica entre pacientes com CMD e indivíduos saudáveis.

## CONCLUSÕES

O presente estudo revelou a significância da autofagia no coração de pacientes com insuficiência cardíaca por CMD. O número de vacúolos autofágicos e o nível da expressão de catepsina D poderiam servir como preditores independentes de RRVE em pacientes com CMD. Esses achados sugerem que a autofagia deve ser um alvo terapêutico no tratamento da insuficiência cardíaca em pacientes com CMD.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a Yasuo Katagiri e Akiko Tsujimoto pela assistência técnica e Kazuho Niwa e Akiho Kimura pela assistência de secretaria na *Gifu University*, e Yasuaki Hotta pela assistência técnica na *Asahi University*.

## APOIO FINANCEIRO E DECLARAÇÕES DOS AUTORES

Este estudo foi parcialmente financiado pelo JSPS KAKENHI, subsídio nº JP21K08077 da *Japan Society for the Promotion of Science*, e por um subsídio de pesquisa da Faculdade de Medicina da *Gifu University*. Os autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

**CORRESPONDÊNCIA:** Dr Hiromitsu Kanamori, Department of Cardiology, Gifu University Graduate School of Medicine, 1-1 Yanagido, Gifu 501-1194, Japão. E-mail: [hk1973@gifu-u.ac.jp](mailto:hk1973@gifu-u.ac.jp). Twitter: [@deltagifu](https://twitter.com/deltagifu).

## PERSPECTIVAS

**COMPETÊNCIA EM CONHECIMENTO MÉDICO:** A autofagia responde de forma adaptativa à insuficiência cardíaca e está associada ao prognóstico em pacientes com CMD. O aumento do número de vacúolos autofágicos e da expressão de catepsina D nas amostras de BEM prediz RRVE e desfechos favoráveis.

**PANORAMA TRANSLACIONAL:** São necessários estudos clínicos para avaliar a segurança e a eficácia de potencializar a autofagia especificamente nos cardiomiócitos em pacientes com CMD.

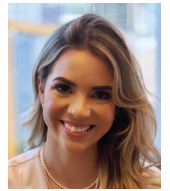
## REFERÊNCIAS

1. Bozkurt B, Colvin M, Cook J, et al. Current diagnostic and treatment strategies for specific dilated cardiomyopathies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134:e579-e646.
2. Jefferies JL, Towbin JA. Dilated cardiomyopathy. *Lancet*. 2010;375:752-762.
3. Merlo M, Cannatà A, Gobbo M, Stolfo D, Elliott PM, Sinagra G. Evolving concepts in dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:228-239.
4. Merlo M, Pivetta A, Pinamonti B, et al. Long-term prognostic impact of therapeutic strategies in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: changing mortality over the last 30 years. *Eur J Heart Fail*. 2014;16:317-324.
5. Merlo M, Pyxaras SA, Pinamonti B, Barbati G, di Lenarda A, Sinagra G. Prevalence and prognostic significance of left ventricular reverse remodeling in dilated cardiomyopathy receiving tailored medical treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1468-1476.
6. Zecchin M, Merlo M, Pivetta A, et al. How can optimization of medical treatment avoid unnecessary implantable cardioverter-defibrillator implantations in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy presenting with "SCD-HeFT criteria"? *Am J Cardiol*. 2012;109:729-735.
7. Verdonschot JAJ, Hazebroek MR, Wang P, et al. Clinical phenotype and genotype associations with improvement in left ventricular function in dilated cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2018;11:e005220.
8. Kawai K, Takaoka H, Hata K, Yokota Y, Yokoyama M. Prevalence, predictors, and prognosis of reversal of maladaptive remodeling with intensive medical therapy in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1999;84:671-676.
9. Kubanek M, Sramko M, Maluskova J, et al. Novel predictors of left ventricular reverse remodeling in individuals with recent-onset dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:54-63.
10. Grimm W, Rudolph S, Christ M, Pankuweit S, Maisch B. Prognostic significance of morphometric endomyocardial biopsy analysis in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am Heart J*. 2003;146:372-376.
11. Broch K, Murbræch K, Andreassen AK, Hopp E, Aakhus S, Gullestad L. Contemporary outcome in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2015;116:952-959.
12. Ishii S, Inomata T, Fujita T, et al. Clinical significance of endomyocardial biopsy in conjunction with cardiac magnetic resonance imaging to predict left ventricular reverse remodeling in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Heart Vessels*. 2016;31:1960-1968.
13. Ko T, Fujita K, Nomura S, et al. Quantification of DNA damage in heart tissue as a novel prediction tool for therapeutic prognosis of patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol Basic Trans Science*. 2019;4:670-680.
14. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:e147-e239.
15. Klionsky DJ, Abdalla FC, Abdeliovich H, et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy. *Autophagy*. 2012;8:445-544.
16. Choi AM, Ryter SW, Levine B. Autophagy in human health and disease. *N Engl J Med*. 2013;368:1845-1846.
17. Saito T, Asai K, Sato S, et al. Autophagic vacuoles in cardiomyocytes of dilated cardiomyopathy with initially decompensated heart failure predict improved prognosis. *Autophagy*. 2016;12:579-587.
18. Kostin S, Pool L, Elsässer A, et al. Myocytes die by multiple mechanisms in failing human hearts. *Circ Res*. 2003;92:715-724.
19. Kanamori H, Takemura G, Goto K, et al. Resveratrol reverses remodeling in hearts with large, old myocardial infarctions through enhanced autophagy-activating AMP kinase pathway. *Am J Pathol*. 2013;182:701-713.
20. Kawaguchi T, Takemura G, Kanamori H, et al. Prior starvation mitigates acute doxorubicin cardiotoxicity through restoration of autophagy in affected cardiomyocytes. *Cardiovasc Res*. 2012;96:456-465.
21. Watanabe T, Takemura G, Kanamori H, et al. Restriction of food intake prevents postinfarction heart failure by enhancing autophagy in the surviving cardiomyocytes. *Am J Pathol*. 2014;184:1384-1394.
22. Kanamori H, Takemura G, Goto K, et al. Autophagic adaptations in diabetic cardiomyopathy differ between type 1 and type 2 diabetes. *Autophagy*. 2015;11:1146-1160.
23. Kanamori H, Naruse G, Yoshida A, et al. Metformin enhances autophagy and provides cardioprotection in d-sarcoglycan deficiency-induced dilated cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2019;12:e005418.
24. Report of the WHO/ISFC Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Br Heart J*. 1980;44:672-673.
25. 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;93:841-842.
26. Kimura Y, Okumura T, Morimoto R, et al. A clinical score for predicting left ventricular reverse remodeling in patients with dilated cardiomyopathy. *ESC Heart Fail*. 2021;8:1359-1368.
27. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr*. 1989;2:358-367.
28. Vasiljević JD, Otasević P, Popović ZB, et al. Semiquantitative histomorphometric analysis of myocardium following partial left ventriculectomy: 1-year follow-up. *Eur J Heart Fail*. 2005;7:763-767.
29. Gupta A, Goyal P, Bahl A. Frequency of recovery and relapse in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy on guideline-directed medical therapy. *Am J Cardiol*. 2014;114:883-889.
30. Clarke PG. Developmental cell death: morphological diversity and multiple mechanisms. *Anat Embryol (Berl)*. 1990;181:195-213.
31. Stefan N. The failing heart—an engine out of fuel. *N Engl J Med*. 2007;356:1140-1151.
32. Kassiotis C, Ballal K, Wellnitz K, et al. Markers of autophagy are downregulated in failing human heart after mechanical unloading. *Circulation*. 2009;120:S191-S197.

**PALAVRAS-CHAVE** autofagia, cardiomiopatia dilatada, insuficiência cardíaca, LC3, remodelamento reverso

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

## COMENTÁRIO EDITORIAL



# Autofagia e remodelamento reverso: uma nova área de estudo

Maria Tereza Sampaio de Sousa Lira\*

## INTRODUÇÃO

A cardiomiopatia dilatada (CMD) caracteriza-se pela dilatação ventricular e disfunção sistólica na ausência de sobrecarga pressórica ou doença arterial coronariana que justifiquem tal alteração. É uma patologia complexa resultante de fatores genéticos e ambientais, sendo considerada uma das principais causas de insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida (ICFER) no mundo e a terceira etiologia mais frequente no Brasil [1, 2]. Nas últimas décadas têm se observado melhora do prognóstico secundário a evolução do tratamento da ICFER. O remodelamento reverso do ventrículo esquerdo (RRVE) se correlaciona diretamente com melhores desfechos clínicos, ocorrendo em até 40% dos pacientes [3]. Entretanto, uma parcela importante de pacientes não apresenta RRVE, sugerindo que existem outras vias moleculares implicadas no remodelamento do ventrículo, sendo uma delas a autofagia celular [4].

A autofagia é uma via molecular central que visa preservar a homeostase celular degradando proteínas e organelas danificadas. Possíveis intervenções farmacológicas e/ou genéticas que alterem a resposta autofágica podem promover ou agravar diversas doenças em modelos experimentais (ex. doenças neoplásicas, cardiovasculares e neurodegenerativas) [5]. Nos cardiomiócitos, as vias de autofagia e mitofagia são essenciais para resposta celular a insultos como isquemia, inflamação e estresse oxidativo [6]. Tais respostas garantem a sobrevivência da célula ao atenuarem processos de necrose e apoptose induzidos por lesão [7]. Além disso, tem sido relacionado o declínio da autofagia com a disfunção cardíaca associada ao envelhecimento [8].

## RESUMO DO ARTIGO

Em artigo publicado recentemente, Kanamori *et al.* forneceram novas evidências para compreensão do papel da autofagia na CMD. Foram selecionados 42 pacientes com CMD, sendo 21 com RRVE positivo e 21 com RRVE negativo. Como grupo controle foram utilizados 07 pacientes com suspeita clínica de doença cardíaca sem disfunção sistólica. O objetivo do estudo foi avaliar a relação entre autofagia e RRVE, bem como seu valor prognóstico na CMD. Foi realizada avaliação quanto os diversos dados clínicos, laboratoriais e de imagem, além de biópsia endomiocárdica (BEM) do ventrículo esquerdo (VE) de tais pacientes, com descrição de achados morfológicos encontrados na microscopia de luz e microscopia eletrônica, além de marcação por meio de imuno-histoquímica e imunofluorescência para LC3 e catepsina D [9].

As características clínicas dos pacientes com RRVE positivo e negativo foram semelhantes, exceto pela maior pressão da artéria pulmonar e dimensão do átrio esquerdo no grupo RRVE negativo. A maior parte dos pacientes (61,9%) encontravam-se em classe funcional I ou II da New York Heart Association (NYHA) e 86% dos pacientes estavam em uso de IECA/BRA, 62% de  $\beta$ -bloqueador e 62% de antagonista do receptor de aldosterona, sem diferenças relevantes entre os grupos. Também não houve diferença nos achados da microscopia de luz, como a extensão da hipertrofia dos miócitos e a quantidade de fibrose [9].

A microscopia eletrônica revelou que os vacúolos autofágicos (autofagossomos e autolisossomos) e os lisossomos eram mais abundantes na CMD do que no grupo controle. Entre os grupos com disfunção sistólica, os pacientes com RRVE positivo continham mais

\* Cardiologista pelo Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (INCOR – HC/FMUSP); Especialista em Insuficiência Cardíaca e Transplante Cardíaco pelo INCOR – HC/FMUSP; Médica Assistente da Grupo de Transplante Cardíaco do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira – IMIP.

vacúolos autofágicos do que os com RRVE negativo, além de níveis mais elevados da expressão de catepsina D. No seguimento clínico, o grupo com RRVE positivo apresentou menos eventos cardiovasculares e, através de um modelo de regressão logística, os autores concluíram que aumentos no número de vacúolos autofágicos e na expressão de catepsina D eram preditores para melhora da fração de ejeção do ventrículo esquerdo [9].

## IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Neste estudo, o tratamento farmacológico foi semelhante entre os pacientes RRVE positivo e negativo, sugerindo que outros fatores estão relacionados a melhora da FEVE. A associação demonstrada entre a autofagia e o RRVE pode ser um novo alvo terapêutico. Serão necessários maiores esclarecimento sobre causa e efeito entre essas duas variáveis, mas foi identificada uma nova fronteira em potencial na cardiologia clínica [9].

Os futuros possíveis avanços vão além do desenvolvimento de novos fármacos. Neste estudo foi utilizada a BEM para adquirir tecido cardíaco, algo que não faz parte da prática rotineira pelos riscos adicionais em uma população já comprometida. Entretanto o aumento da autofagia parece estar associado ao RRVE e menos desfechos clínicos desfavoráveis. A identificação da atividade autofágica através de métodos de imagem pode se tornar um novo marcador prognóstico. Na literatura já há descrito a medição quantitativa de

metabólitos derivados de lisossomas de mamíferos, entretanto a sua viabilidade e relevância clínica ainda não foram documentadas em humanos [10]. Caso estes novos métodos diagnósticos sejam desenvolvidas e confirmem sua utilidade na prática clínica, podem ajudar o cardiologista a identificar pacientes de alto risco. Isto facilitaria o encaminhamento para outras terapêuticas, como a resincronização cardíaca, o cardiodesfibrilador implantável, o dispositivo de assistência ventricular e/ou o transplante cardíaco.

O real benefício dessa descoberta para a prática clínica tanto em países de língua portuguesa como a nível mundial será revelado através de novas pesquisas. A partir dessa associação que foi demonstrada [9], abrem-se novas possibilidades para desenvolvimentos de mais estudos que avaliem a segurança e eficácia do aumento da autofagia específica nos cardiomiócitos de pacientes com CMD, além do aprimoramento de métodos de imagem para avaliação da atividade autofágica.

## CONCLUSÃO

O estudo estabelece uma possível relação entre RRVE e vias moleculares associadas a autofagia em tecido de endomiocárdico de pacientes com CMD. Novas pesquisas podem elucidar a real importância de tais achados na fisiopatologia da CMD, bem como implicações clínicas no diagnóstico, prognóstico e intervenção terapêutica.

## REFERÊNCIAS

1. Japp AG, Gulati A, Cook SA, Cowie MR, Prasad SK. The Diagnosis and Evaluation of Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(25):2996-3010. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.590.
2. Albuquerque DC, Neto JD, Bacal F, Rohde LE, Bernardes-Pereira S, Berwanger O, et al. I Brazilian Registry of Heart Failure - Clinical Aspects, Care Quality and Hospitalization Outcomes. *Arq Bras Cardiol.* 2015;104(6):433-42. doi: 10.5935/abc.20150031.
3. Merlo M, Pyxaras SA, Pinamonti B, Barbati G, Di Lenarda A, Sinagra G. Prevalence and prognostic significance of left ventricular reverse remodeling in dilated cardiomyopathy receiving tailored medical treatment. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(13):1468-76. doi: 10.1016/j.jacc.2010.11.030.
4. Kanamori H, Naruse G, Yoshida A, Minatoguchi S, Watanabe T, Kawaguchi T, et al. Metformin Enhances Autophagy and Provides Cardioprotection in  $\delta$ -Sarcoglycan Deficiency-Induced Dilated Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 2019;12(4):e005418. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005418.
5. Klionsky DJ, Petroni G, Amaravadi RK, Baehrecke EH, Ballabio A, Boya P, et al. Autophagy in major human diseases. *EMBO J.* 2021;40(19):e108863. doi: 10.15252/embo.2021108863.
6. Lavandro S, Chiong M, Rothermel BA, Hill JA. Autophagy in cardiovascular biology. *J Clin Invest.* 2015;125(1):55-64. doi: 10.1172/JCI73943.
7. Henning RH, Brundel BJJM. Proteostasis in cardiac health and disease. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14(11):637-53. doi: 10.1038/nrcardio.2017.89.
8. Miyamoto S. Autophagy and cardiac aging. *Cell Death Differ.* 2019;26(4):653-64. doi: 10.1038/s41418-019-0286-9.
9. Kanamori H, Yoshida A, Naruse G, Endo S, Minatoguchi S, Watanabe T, et al. Impact of Autophagy on Prognosis of Patients With Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(8):789-801. doi: 10.1016/j.jacc.2021.11.059.
10. Abu-Remaileh M, Wyant GA, Kim C, Laqtom NN, Abbasi M, Chan SH, et al. Lysosomal metabolomics reveals V-ATPase- and mTOR-dependent regulation of amino acid efflux from lysosomes. *Science.* 2017;358(6364):807-13. doi: 10.1126/science.aan6298.



## O PRESENTE E O FUTURO

### REVISÃO DO ESTADO DA ARTE DO JACC

# Regressão da placa aterosclerótica coronariana

## Revisão do Estado da Arte do JACC

Luke P. Dawson, MBBS, MPH,<sup>a,b,c,d</sup> Mark Lum, MBBS,<sup>b</sup> Nitesh Nerleker, MBBS, PHD,<sup>b,e,f</sup>  
Stephen J. Nicholls, MBBS, PHD,<sup>b,e</sup> Jamie Layland, MBChB, PHD<sup>a,b</sup>



### RESUMO

Nas últimas 3 décadas, houve grandes melhorias nos tratamentos destinados a reduzir os eventos cardiovasculares (CVs). Conforme esses tratamentos foram sendo desenvolvidos, houve melhorias paralelas nas modalidades de imagem coronariana, as quais podem avaliar os volumes e a composição de placa usando técnicas invasivas e não invasivas. A progressão da placa pode ser percebida como precedente aos eventos CVs, de modo que vários estudos avaliaram longitudinalmente as mudanças nas características da placa em resposta a vários tratamentos, com o objetivo de demonstrar a regressão da placa e as melhorias nas características de alto risco, com a justificativa de que isso reduzirá os eventos CVs. No passado, as decisões em relação aos tratamentos da aterosclerose eram medidas por pontuações de risco baseadas na população para iniciar a prevenção primária e por níveis de colesterol de lipoproteína de baixa densidade para titulação na prevenção secundária. Se surgirem dados de desfechos que vinculem a regressão da placa a eventos CVs reduzidos, talvez seja possível obter imagens diretas da resposta ao tratamento da placa para orientar as decisões de manejo. (J Am Coll Cardiol 2022;79:66-82) © 2022 pela American College of Cardiology Foundation.

Os eventos cardiovasculares (CVs) relacionados à placa aterosclerótica são a principal causa de mortalidade e morbidade no mundo<sup>1</sup>. Nas últimas décadas, houve grandes avanços em ambas as modalidades de imagem, as quais podem ser usadas para avaliar a placa coronariana e os tratamentos disponíveis para retardar a progressão e induzir a regressão da placa. O principal objetivo do desenvolvimento de novos tratamentos tem sido demonstrar melhorias nos eventos CVs em grandes ensaios clínicos baseados em desfechos. Muitos ensaios clínicos também avaliaram os mecanismos de melhores desfechos por meio de alterações de imagem nos volumes e na composição da placa coronariana em resposta ao tratamento, com as estatinas sendo as mais bem estudadas. Esta revisão

concentra-se nas novas estratégias de tratamento que podem induzir a regressão da placa aterosclerótica e nas modalidades de imagem que podem avaliar as alterações nos volumes e na composição da placa. Além disso, sugerimos que, conforme a imagem coronariana melhora, pode tornar-se viável e altamente benéfico usar uma avaliação direta da placa aterosclerótica para informar com mais precisão as decisões sobre o início e a titulação dos tratamentos.

### MECANISMOS DE FORMAÇÃO DE PLACA E HISTÓRIA NATURAL

**INÍCIO E PROGRESSÃO DA ATEROSCLEROSE.** A formação da placa aterosclerótica começa com a disfunção



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

<sup>a</sup>Departamento de Cardiologia, Peninsula Health, Victoria, Austrália; <sup>b</sup>Monash University, Melbourne, Victoria, Austrália; <sup>c</sup>Departamento de Cardiologia, The Royal Melbourne Hospital, Victoria, Austrália; <sup>d</sup>Departamento de Cardiologia, The Alfred Hospital, Victoria, Austrália; <sup>e</sup>Departamento de Cardiologia, Monash Health, Clayton, Victoria, Austrália; <sup>f</sup>The Baker Institute, Melbourne, Victoria, Austrália.

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 14 de julho de 2021; manuscrito revisado recebido em 3 de setembro de 2021, aceito em 5 de outubro de 2021.

#### DESTAQUES

- A progressão da placa precede os eventos cardiovasculares.
- As melhorias nas modalidades de imagem coronariana permitem a avaliação direta da modificação da placa.
- Se surgirem dados de desfechos vinculando a regressão da placa com a redução de eventos CVs, o monitoramento da resposta ao tratamento da placa coronariana poderá trocar marcadores substitutos, como escores de risco e níveis de lipoproteínas.

endotelial que resulta da exposição sustentada a uma série de fatores patogênicos, como diabetes, hipertensão, tabagismo e estresse. O endotélio lesado torna-se cada vez mais permeável, permitindo o movimento de lipoproteínas como o colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C, do inglês *low-density lipoprotein-cholesterol*) dentro da íntima, o recrutamento de células inflamatórias que ingerem o LDL-C para formar células espumosas<sup>2,3</sup> e a proliferação de células do músculo liso vascular, o que leva à formação da capa fibrosa, resultando em uma placa aterosclerótica estabelecida.

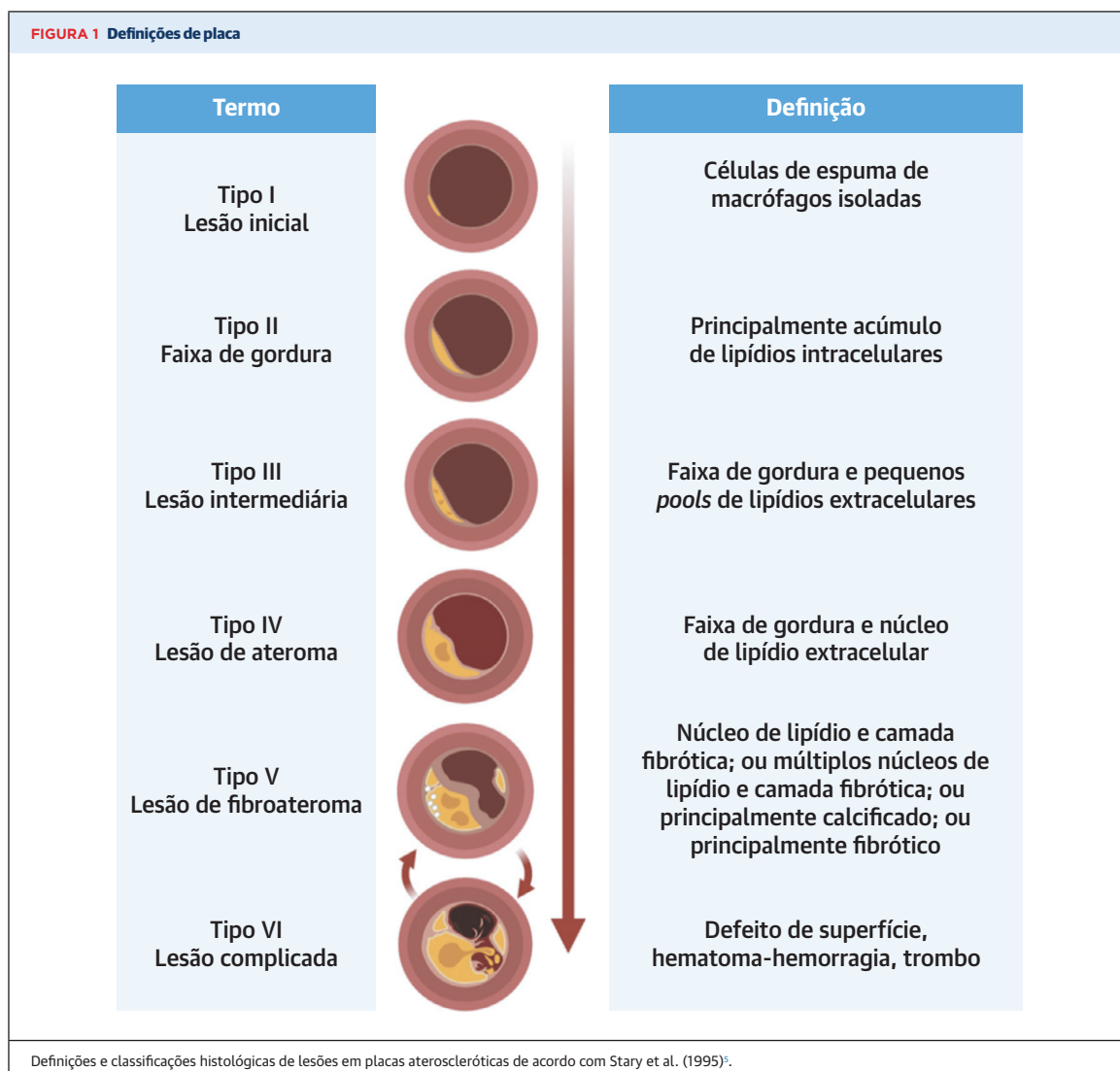
Geralmente, a história natural da aterosclerose é a progressão, que pode ser complicada por diversos eventos adversos, como ruptura ou erosão da placa. Entre os estágios de progressão da placa, estão doença assintomática (espessamento da íntima, xantoma da íntima e fibroateroma de capa espessa); lesões instáveis que podem resultar em infarto do miocárdio (ateroma de capa fibrosa fina e nódulos calcificados); e, posteriormente, estenose estável (placa fibrocalcificada) (Figura 1)<sup>4,5</sup>. A aterosclerose subclínica é um processo que começa anos antes de eventos ou sintomas clínicos. Antigamente, havia uma grande crença de que as síndromes coronarianas agudas (SCA) eram causadas pela ruptura de placas de pequeno volume que produziam estenoses angiograficamente leves. Contudo, dados recentes sugerem que a placa aumenta rapidamente dentro de alguns meses do evento agudo, e a progressão é um passo necessário antes da ruptura da placa<sup>6</sup>. O fenômeno Glagov é relevante para esses achados. Nele, as artérias coronárias normalmente aumentam paralelamente ao tamanho da placa (remodelagem positiva) até que a área da placa em relação à área da lâmina elástica interna aumente acima de 40%, após o qual, muitas vezes, o lúmen começa a ser invadido, produzindo uma estenose evidente<sup>7</sup>. Isso destaca a utilidade das modalidades de imagem que avaliam diretamente a carga da placa em comparação à angiografia convencional. Vários estudos de imagem de lesões não culpadas em pacientes com SCA mostraram que aproximadamente 10 a 20% dessas lesões progridem de 8 a

12 meses após a apresentação inicial<sup>8,9</sup>. Estão mais propensas a progressão as lesões com grande carga de placa ou com características de alto risco, como fibroateroma de capa fina, baixa atenuação e remodelagem positiva do vaso (Figura 2)<sup>8-11</sup>. Entre os pacientes com progressão da placa, as taxas de eventos coronarianos adicionais são significativamente mais altas, próximas de 15 a 20% em 12 meses em comparação a <1% entre pacientes sem progressão<sup>12,13</sup>. Em conjunto, esses dados sugerem que a identificação e prevenção da progressão da placa e do desenvolvimento de placa de alto risco no início da doença podem reduzir o risco de eventos CVs.

**REGRESSÃO DA PLACA.** A regressão da placa pode ocorrer como resultado de uma redução no seu conteúdo lipídico, conteúdo de macrófagos e estado inflamatório<sup>14</sup>. Tradicionalmente, a regressão da placa tem sido definida como aumentos no diâmetro luminal medidos por angiografia coronariana como uma medida substituta para reduzir o tamanho da placa<sup>6</sup>. Porém, com o advento de técnicas de imagem de placa mais avançadas, é possível medir com mais clareza tanto o volume quanto a composição da placa. As reduções em medições seriadas do volume total de ateroma (VTA) parecem ser uma definição lógica para a regressão da placa, refletindo a definição angiográfica inicial, mas a composição da placa é outro determinante do risco de ruptura e merece ser levada em consideração. O volume do núcleo necrótico, a espessura da capa fibrosa e a remodelagem positiva predizem o risco de eventos CVs. Dessa forma, as reduções desses parâmetros ainda podem refletir uma redução clinicamente relevante no risco de eventos CVs e também podem ser consideradas uma regressão da placa<sup>6,15</sup>. Além disso, a doença de carga total de placa extensa, mas não obstrutiva, aumentou o risco de eventos CVs de modo semelhante aos pacientes com doença obstrutiva, mas menos extensa<sup>16</sup>. Nesse cenário, a regressão da placa pode ser definida como alterações na sua morfologia que reduzem o risco subsequente de eventos CVs. Isso pode ser obtido por meio de uma redução do volume da placa ou das características de alto risco e por meio de uma mudança de placa não calcificada instável para placa calcificada estável. Portanto, o objetivo da regressão da placa como estratégia de prevenção abrange tanto a redução do volume total da placa quanto a modificação dos seus componentes para diminuir o risco de ruptura. É importante ressaltar que nem toda placa é modificável (por exemplo, raramente a placa calcificada é); por isso, é importante abordar as mudanças no início da vida do paciente.

#### ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

- ATC** = angiotomografia coronariana
- CV** = cardiovascular
- CETP** = proteína de transferência de éster de colesterol
- ECAMs** = eventos cardiovasculares adversos maiores
- ECR** = ensaio clínico randomizado
- EPA** = ácido eicosapentaenoico
- HDL** = lipoproteína de alta densidade
- LDL-C** = colesterol de lipoproteína de baixa densidade
- NIRS** = espectroscopia de infravermelho próximo
- OCT** = tomografia de coerência óptica
- PCSK9** = pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9
- RMC** = ressonância magnética cardíaca
- SCA** = síndrome coronariana aguda
- TEP** = tomografia por emissão de pósitrons
- TMI** = terapia médica ideal
- USIV** = ultrassom intravascular
- USIV-HV** = ultrassom intravascular de histologia virtual
- USIV-RI** = ultrassom intravascular de retrodifusão integrada
- VTA** = volume total de ateroma



## IMAGEM DA PLACA ATEROSCLERÓTICA

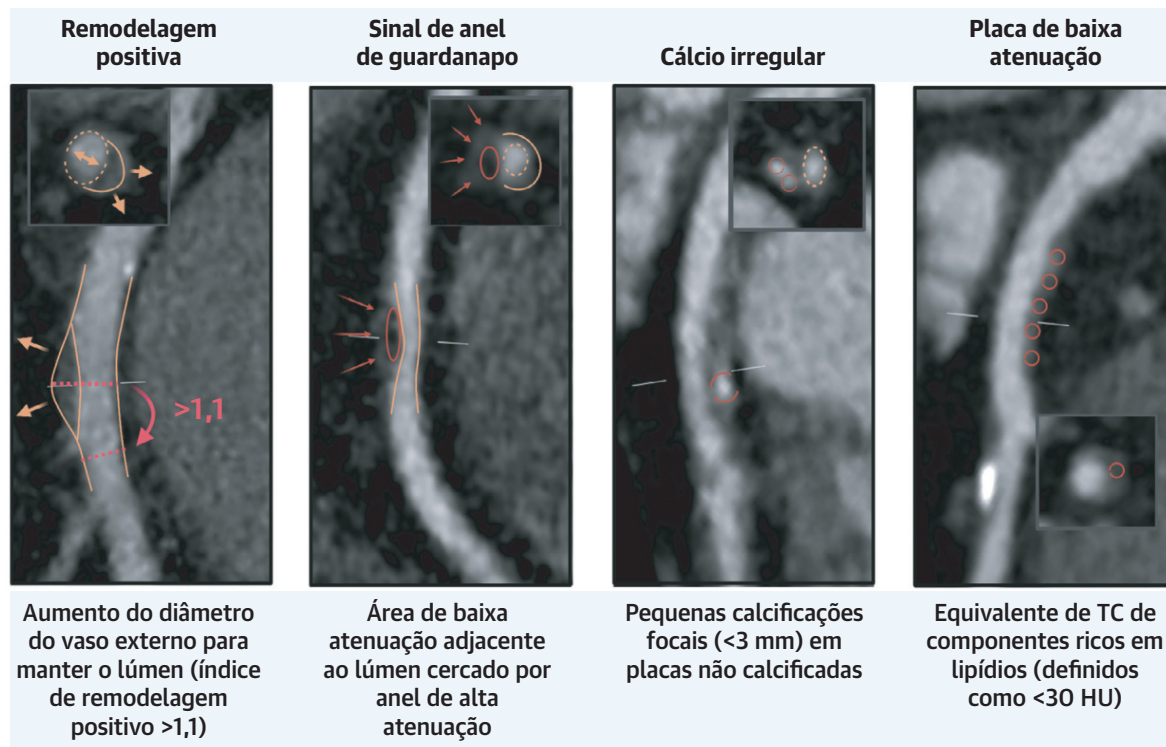
A tecnologia atual proporciona uma ampla variedade de modalidades de imagem que podem permitir um estudo abrangente da placa aterosclerótica. Na modalidade ideal, seria fornecida a maior quantidade de informações (ou seja, volume e composição da placa) com o menor risco para o paciente. As modalidades de imagem da placa estão resumidas na [Tabela 1](#) e podem ser amplamente diferenciadas em duas categorias principais: 1) invasiva e 2) não invasiva.

**IMAGEM DE PLACA INVASIVA.** A angiografia coronariana invasiva tradicional fornece informações sobre o lúmen do vaso para identificar a placa que causa estenoses visualmente significativas que possam justificar a revascularização. Porém, como essa avaliação é limitada ao lúmen, ela fornece dados limitados

sobre a carga ou composição da placa. O ultrassom intravascular (USIV) tem sido a principal ferramenta usada na imagem invasiva da placa aterosclerótica nas últimas 3 décadas e, atualmente, é considerado o padrão-ouro para a quantificação da placa ([Figura 3](#))<sup>17</sup>. A composição da placa também pode ser avaliada com vários métodos de pós-processamento, incluindo USIV de histologia virtual (USIV-HV), USIV de retrodifusão integrada (USIV-RI) e iMAP, todos os quais usam dados de radiofrequência de retrodifusão. O USIV-HV tem sido o método mais comumente usado em ensaios de regressão de placa e pode diferenciar quatro tipos de tecidos: fibroso, fibrogorduroso, núcleo necrótico e cálcio denso<sup>18</sup>.

A tomografia de coerência óptica (OCT, do inglês *optical coherence tomography*) é uma modalidade de imagem invasiva adicional que usa luz em vez de

**FIGURA 2** Características da placa de alto risco



Características da placa associadas ao aumento do risco de eventos cardíacos<sup>19</sup>. Remodelagem positiva: presença de um diâmetro do vaso externo que é 10% maior que a média do diâmetro do vaso adjacente normal (ou seja, um índice de remodelagem >1,1 mostrado pela proporção da **linha vermelha pontilhada** na região ampliada para a **linha vermelha pontilhada** no vaso normal); sinal de anel de guardanapo: área de baixa atenuação de TC (**contorno vermelho**) que confina o lúmen com um anel de alta atenuação no entorno (**setas vermelhas**); cálcio irregular: pequenas calcificações focais de <3 mm em qualquer direção (**traçados vermelhos**); placa de baixa atenuação: presença de uma área focal central dentro da placa que tem baixa atenuação de TC, geralmente definida como pelo menos 1 voxel com <30 HU (**traçados vermelhos**). TC: tomografia computadorizada; HU: unidades Hounsfield.

ultrassom e mede o atraso de tempo do eco do tecido interno. A OCT gera uma imagem com resolução consideravelmente mais alta do que o USIV (embora com menos delineamento do limite externo do vaso devido a uma penetração mais fraca)<sup>19</sup>. A resolução mais alta permite que a OCT visualize diretamente o fibroateroma de capa fina (diâmetro da capa <65 µm)<sup>4</sup> para possibilitar a avaliação da estabilidade da placa em relação ao tratamento e avaliar o conteúdo lipídico, enquanto a avaliação quantitativa do volume da placa é menos confiável devido à menor penetração.

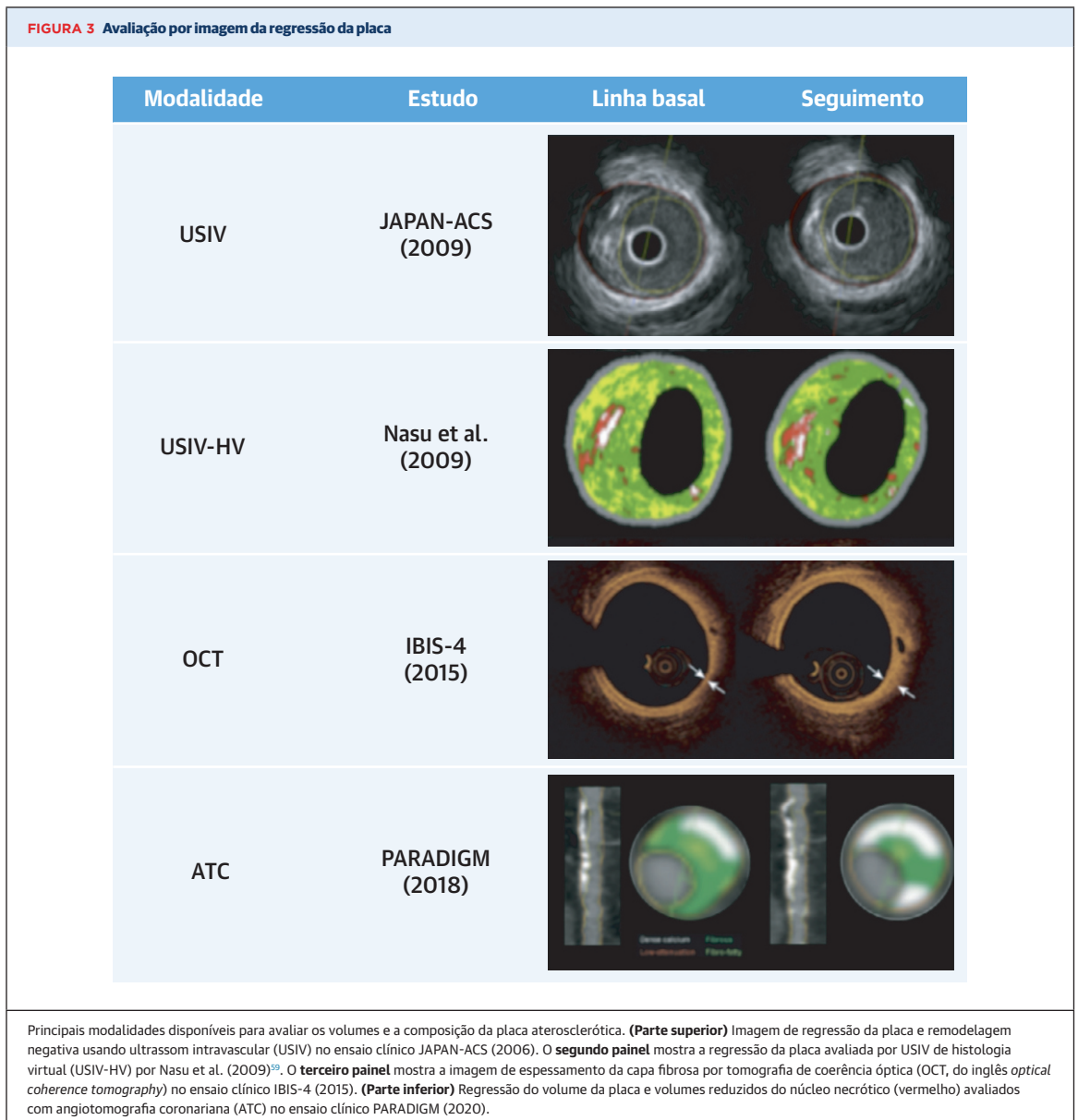
Entre as outras tecnologias de avaliação invasiva, estão a espectroscopia de infravermelho próximo (NIRS, do inglês *near infrared spectroscopy*) intracoronariana, que é usada principalmente para fornecer uma medida semiquantitativa de lipídios da placa usando absorção de luz com espectro no infravermelho próximo (1.000 a 2.400 nm)<sup>4,20</sup>, e técnicas de imagem mais novas, como a imagem por *speckle* a laser intracoronariano, espectroscopia Raman e espectroscopia de fluorescência<sup>20</sup>.

**IMAGEM DE PLACA NÃO INVASIVA.** Novas estratégias de imagem surgiram nos últimos anos, as quais podem captar o grau de inflamação ao redor da placa aterosclerótica sem a necessidade de um procedimento invasivo, reduzindo os riscos de danos ao paciente. A angiotomografia coronariana (ATC) permite a quantificação da carga da placa com uma boa correlação com o USIV<sup>21</sup>. A morfologia da placa pode ser avaliada de

**TABELA 1** Uma comparação geral das principais modalidades de imagem

Modalidade	USIV	OCT	ATC	TEP/TC
	Invasiva		Não invasiva	
Tipo de imagem	Invasiva		Não invasiva	
Resolução	Axial: 100-150 µm Lateral: 200-300 µm	Axial: 15-20 µm Lateral: 20-40 µm	Espacial: 0,5-0,625 mm (eixo z), 0,5 mm (eixos x ao y)	
Penetração no tecido	4-8 mm	0,5-1,5 mm	-	-
Estenose luminal	Detectável	Detectável	Detectável	Detectável
Volume da placa	Detectável	Detectável	Detectável	Detectável
Composição da placa	Com pós-processamento	Detectável	Detectável	Detectável

ATC = angiotomografia coronariana; OCT = tomografia de coerência óptica (do inglês *optical coherence tomography*); TC = tomografia computadorizada; TEP = tomografia por emissão de pósitrons; USIV = ultrassom intravascular.



modo confiável com a ATC para diferenciar placas não calcificadas, mistas e calcificadas<sup>4</sup>. Além disso, houve melhorias na avaliação confiável da composição da placa em componentes fibrosos ou gordurosos, a qual tem sido usada para demonstrar a associação entre o cálcio da artéria coronária e o risco de progressão da placa variar de acordo com seu subtipo<sup>22</sup>. A avaliação da árvore coronariana completa, incluindo presença, morfologia e extensão da placa, é uma das vantagens da ATC.

A maior parte dos outros métodos não invasivos continua em desenvolvimento, incluindo ressonância magnética cardíaca (RMC) e tomografia por emissão de pósitrons (TEP) usando sondas de imagem molecular que estão surgindo. A RMC pode demonstrar o lúmen

do vaso e caracterizar a parede do vaso, incluindo a remodelagem positiva, e vários estudos demonstraram haver uma maior espessura da parede coronariana entre indivíduos com fatores de risco coronariano<sup>4</sup>. No entanto, não há estudos sobre a regressão da placa coronariana, provavelmente devido aos altos requisitos técnicos para garantir a reprodutibilidade. A TEP é uma modalidade não invasiva que pode detectar inflamação e calcificação usando radioligantes emissores de pósitrons (por exemplo, <sup>18</sup>F-fluorodesoxiglicose [<sup>18</sup>F-FDG] e <sup>18</sup>F-fluoreto de sódio), que se acumulam em áreas de maior atividade metabólica, incluindo regiões de inflamação<sup>23</sup>. No coração, o miocárdio capta <sup>18</sup>F-FDG avidamente, limitando a avaliação da inflamação na circulação

coronariana usando esse radiotraçador, que é minúsculo em comparação. Contudo, novos radiotraçadores, como <sup>18</sup>F-fluoreto de sódio, que liga microcalcificações vasculares, mostram-se promissores na identificação de lesões culpadas e placas vulneráveis, especialmente quando usados em conjunto com TC ou RMC<sup>24,25</sup>. Outras sondas moleculares que podem caracterizar a placa e detectar inflamação estão surgindo, como Ga68- ou Cu64-DOTA-TATE, que se localiza na placa coronariana culpada; 11C-PK111295, que mostra aumento da captação nas placas carotídeas culpadas após um acidente vascular cerebral; e USPIO, que demonstra o aumento da captação na placa carotídea culpada<sup>26,27</sup>. Além disso, foram usadas sondas moleculares à base de gadolínio específicas de elastina juntamente com a RMC para detectar remodelagem da matriz extracelular, que é um marcador de carga de placa e remodelagem vascular. Os dados humanos *in vivo* para essas modalidades continuam limitados<sup>28</sup>.

## ESTRATÉGIAS DE REGRESSÃO DA PLACA

Os tratamentos direcionados à regressão da placa podem ser divididos em duas categorias principais: 1) dieta e estilo de vida e 2) farmacológico (*Ilustração Central*). Os tratamentos farmacológicos foram, de longe, os mais bem-sucedidos e são a maior parte da discussão nesta seção.

**DIETA E ESTILO DE VIDA. Dieta.** Os fatores dietéticos desempenham uma importante função no risco CV, tanto por meio do excesso de ingestão calórica que leva à obesidade quanto por padrões alimentares específicos, como o consumo de carnes processadas e bebidas açucaradas<sup>29</sup>. Porém, os dados que demonstram a regressão da placa apenas com intervenção na dieta são limitados. Ornish et al. (1998) randomizaram 48 pacientes para mudanças intensas no estilo de vida (10% de dieta vegetariana com alimentos integrais, treinamento aeróbico, cessação do tabagismo, apoio psicossocial em grupo) e demonstraram a redução da progressão da aterosclerose coronariana em 5 anos (embora tenha sido feita a medição da regressão da placa por angiografia coronariana em vez de imagem de placa direta)<sup>30</sup>. O ensaio clínico *Dietary Intervention to Stop Coronary Atherosclerosis in Computed Tomography* (DISCO-CT) randomizou 92 pacientes para terapia médica ideal (TMI) junto a acompanhamento com nutricionista com adesão ao modelo de nutrição de Abordagens dietéticas para controle da hipertensão em comparação a apenas TMI<sup>31</sup>. Foram observadas maiores reduções de volumes de placa não calcificada com medição por TC no grupo experimental, mas não houve diferenças no volume percentual de ateroma. A maioria dos braços dietéticos de pacientes submetidos a tratamentos com estatina mostrou que os volumes de placa

progrediram<sup>32-35</sup>, portanto, a utilidade de uma estratégia de dieta isolada para a regressão da placa em doença coronariana estabelecida pode ser considerada limitada.

**EXERCÍCIOS.** A atividade física é bem reconhecida como uma intervenção útil na prevenção primária e secundária de eventos CVs. Uma revisão e metanálise recente da Cochrane com 63 estudos concluiu que a reabilitação cardíaca baseada em exercícios levou a uma redução de 26% na mortalidade CV e de 18% no risco de internação hospitalar (não foram observadas diferenças significativas para mortalidade total, infarto do miocárdio ou revascularização)<sup>36</sup>. Dois ensaios clínicos randomizados (ECRs) usando USIV avaliaram o impacto de exercícios mais intensos na regressão da placa<sup>37,38</sup>. Embora a placa tenha regredido no braço de exercícios de cada ensaio, nenhum deles mostrou uma diferença significativa entre os grupos de tratamento. Porém, na análise *post hoc* de um dos ensaios, os pacientes que caminharam ≥7.000 passos por dia tiveram uma regressão de placa maior em comparação àqueles que caminharam <7.000 passos por dia (-12,5% vs. <3,6%; *P* < 0,05). Os dados observacionais sobre exercícios e a placa são escassos, mas um estudo identificou que as reduções nos volumes totais de ateroma medidos por USIV ao longo de 6 meses foram associadas a um escore de mudança do estilo de vida (composto por frequência de exercícios, índice de massa corporal e histórico de tabagismo) em análise multivariada<sup>39</sup>. Estudos transversais que avaliaram a composição da placa entre atletas por meio de ATC demonstraram um volume maior de placa calcificada nos atletas, enquanto os participantes sedentários apresentaram mais morfologias de placas mistas, que são de maior risco para eventos coronarianos<sup>40,41</sup>. Juntos, esses dados corroboram o uso de exercícios para obter benefícios modestos na regressão da placa.

**TABAGISMO E CONSUMO DE ÁLCOOL.** O tabagismo atual e prévio são fatores de risco bem descritos para eventos isquêmicos, aterosclerose subclínica e calcificação coronariana. Além disso, a carga dos índices ateroscleróticos é atenuada com o tempo a partir do abandono do tabagismo<sup>42</sup>. Dois estudos observacionais transversais usaram USIV para demonstrar maiores volumes de núcleo necrótico<sup>43</sup>, carga de placa coronariana e volume fibrogorduroso com menor volume de placa fibrosa<sup>44</sup>, não sendo observadas diferenças na espessura da capa ou na calcificação. Não foram identificados estudos longitudinais avaliando o impacto do abandono do tabagismo na carga de placa coronariana.

Os dados sobre o impacto do álcool na progressão da placa também são limitados. Um estudo transversal demonstrou que o álcool estava inversamente associado ao volume do núcleo lipídico e ao grau de infiltração de macrófagos em pacientes submetidos a

**ILUSTRAÇÃO CENTRAL** Regressão da placa aterosclerótica coronariana

**Técnicas de obtenção de imagem da placa**

**Invasivo**

**USIV**

Padrão-ouro para a quantificação da placa; consegue avaliar a morfologia com pós-processamento

**OCT**

A resolução mais alta permite a visualização do fibroateroma de capa fina e do conteúdo lipídico

**NIRS**

Medição lipídica semiquantitativa

**Não invasiva**

**ATC**

Pode medir o volume e caracterizar a placa, avaliar características de alto risco; boa correlação com o USIV

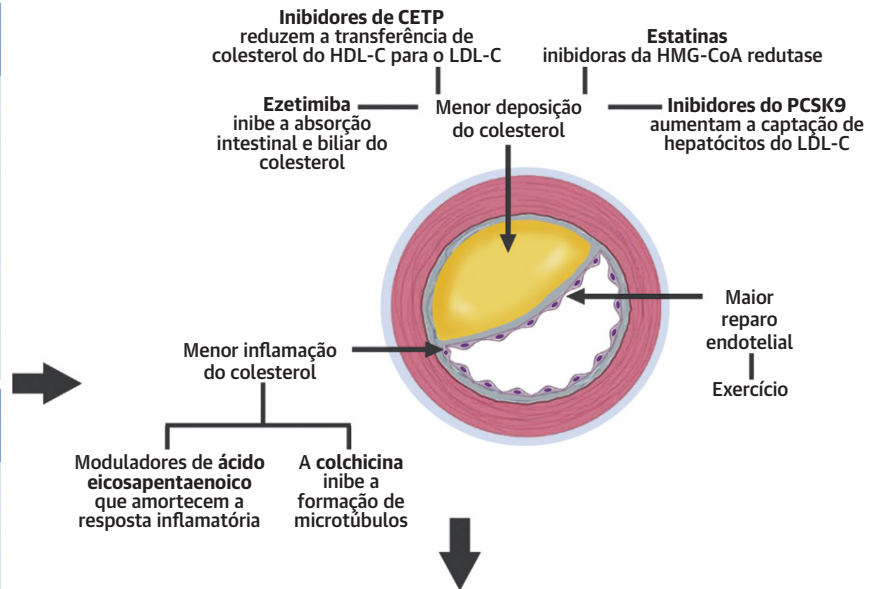
**TEP**

Em desenvolvimento; novas sondas de imagem molecular surgindo

**RM**

Certo sucesso na obtenção de imagens da carótida; estudos em andamento para determinar seu uso na avaliação coronariana

**Estratégias de regressão de placa**



**Futuras aplicações potenciais**

Desfechos adicionais e ensaios clínicos terapêuticos



Imagens diretas para monitorar a resposta ao tratamento



Triagem da população



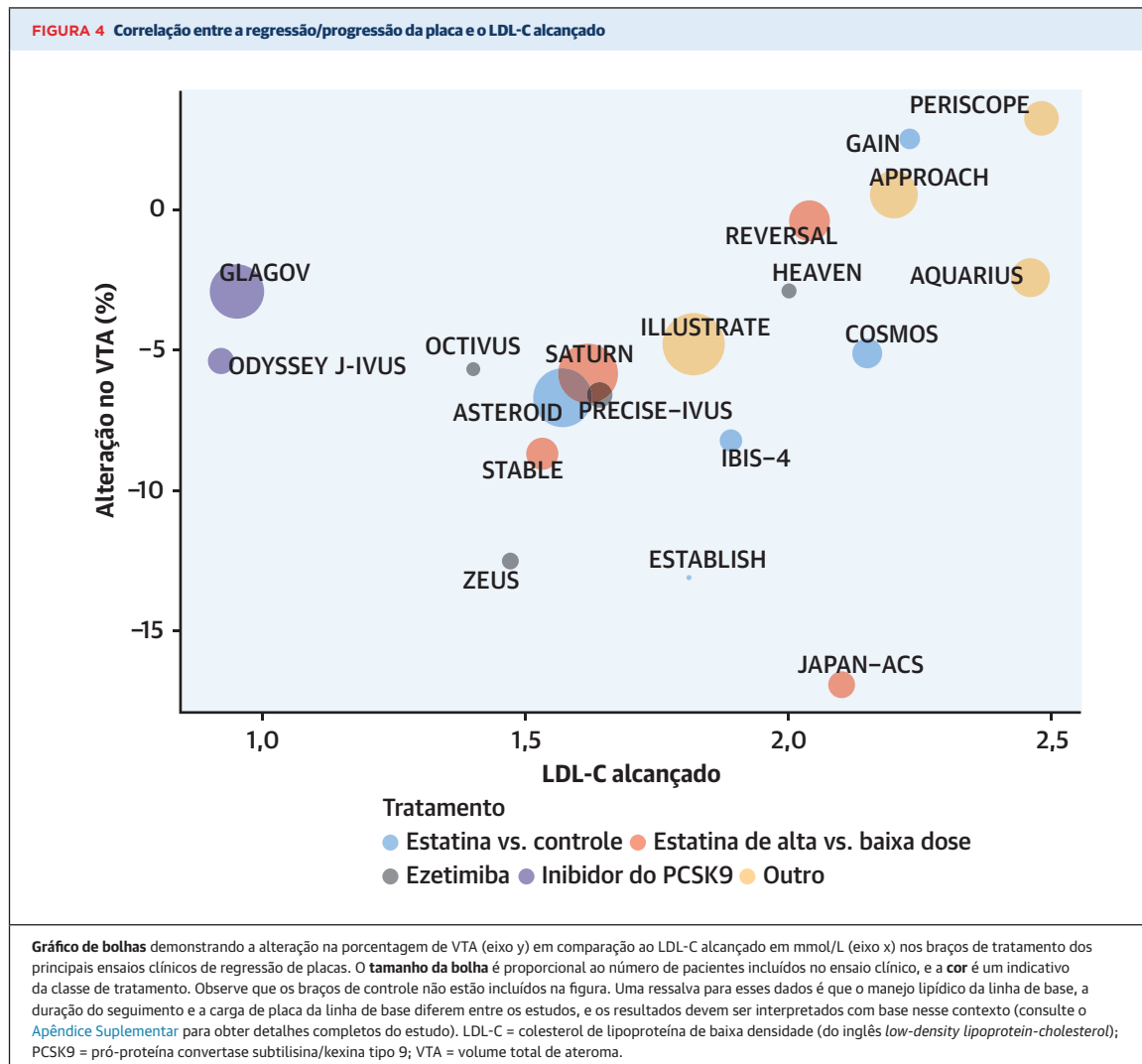
Dawson, L.P. et al. J Am Coll Cardiol. 2022;79(1):66-82.

Definições de regressão da placa, modalidades de imagem da placa, estratégias terapêuticas de regressão da placa e possíveis direções futuras. ATC = angiogramia coronariana; CETP = proteína de transferência de éster de colesterol (do inglês *cholesteryl ester transfer protein*); HDL-C = colesterol da lipoproteína de alta densidade (do inglês *high-density lipoprotein-cholesterol*); LDL-C = colesterol da lipoproteína de baixa densidade (do inglês *low-density lipoprotein-cholesterol*); NIRS = espectroscopia de infravermelho próximo (do inglês *near infrared spectroscopy*); OCT = tomografia de coerência óptica (do inglês *optical coherence tomography*); PCSK9 = pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9; TEP = tomografia por emissão de pósitrons; TMI = terapia médica ideal; USIV = ultrassom intravascular.

endarterectomia femoral<sup>45</sup>. Dois estudos transversais identificaram uma relação inversa entre a ingestão de álcool e a calcificação coronariana avaliada com TC<sup>46,47</sup>, mas faltam estudos longitudinais e estudos de imagem de volumes de placas coronarianas.

**FARMACOLÓGICO.** A *Ilustração Central* apresenta um resumo da visão geral dos mecanismos pelos quais vários tratamentos farmacológicos induzem a regressão da placa, e a relação entre o LDL-C e a regressão da placa em ensaios clínicos dos tratamentos farmacológicos na placa está resumida na *Figura 4*.

**Estatinas.** As estatinas formam a espinha dorsal do manejo de lipídios desde o início da década de 1990, após vários ensaios clínicos e metanálises demonstrarem risco reduzido de eventos isquêmicos e morte entre pacientes em risco de ou com doença CV estabelecida<sup>48-51</sup>. As estatinas inibem a HMG-CoA redutase, reduzindo os níveis de LDL-C em aproximadamente 30 a 50%<sup>52</sup>. A redução do risco relativo em eventos isquêmicos correlaciona-se com a extensão em que os níveis de LDL-C podem ser reduzidos e, como tal, os níveis de LDL-C são frequentemente usados para monitorar a resposta ao tratamento<sup>53</sup>.



O impacto das estatinas na regressão da placa tem sido bem estudado. Embora heterogêneos, esses estudos demonstraram principalmente que as estatinas podem induzir a regressão da placa ao reduzir o VTA entre 0 e 20% em comparação à progressão de cerca de 10% entre os controles (Tabela Suplementar 1)<sup>32-35,54-68</sup>. A grande maioria desses estudos usou o USIV para avaliar alterações na carga de placa, vários estudos usaram a ATC e outros avaliaram a composição da placa usando USIV-HV, USIV-RI, OCT, NIRS ou FDG-TEP.

**ENSAIOS CLÍNICOS DE ESTATINA VS. PLACEBO E COORTES OBSERVACIONAIS.** O primeiro ECR que avaliou a resposta da placa ao tratamento com estatina vs. indivíduos controle foi realizado em 1997 usando o USIV para demonstrar uma redução significativa no VTA em 36 meses entre 36 pacientes tratados com pravastatina 10 mg ou placebo (-7% vs. +41%;  $P < 0,01$ )<sup>35</sup>. Desde

então, pelo menos cinco ECRs pequenos comparando estatinas a placebos (quatro com USIV, um com ATC) foram relativamente consistentes com esse achado, embora nem todos tenham alcançado significância estatística<sup>33,34,56,68,69</sup>. Entre os estudos observacionais, o maior foi o ASTEROID (*A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin On Intravascular Ultrasound Derived Coronary Atheroma Burden*), em 2006, que demonstrou uma redução de 6,1% no volume total do ateroma em 24 meses entre 507 pacientes usando 40 mg de rosuvastatina, medido pelo USIV<sup>61</sup>. Outros dois grandes estudos observacionais semelhantes com USIV, o COSMOS (*Multicenter Coronary Atherosclerosis Study Measuring Effects of Rosuvastatin Using Intravascular Ultrasound in Japanese Subjects*) (2009) e o IBIS-4 (*Integrated Biomarkers and Imaging Study-4*) (2015), demonstraram resultados semelhantes<sup>65,66</sup>. O impacto do diabetes melito na regressão da placa foi avaliado em um subestudo



do ensaio clínico PREDICT (*The Prediction of Extent and Risk Profile of Coronary Atherosclerosis and Their Changes During Lipid-lowering Therapy Based on Non-invasive Techniques*), que avaliou o efeito da terapia com estatinas no volume e nas características da placa com USIV em 61 pacientes com angina estável, comparando pacientes com e sem diabetes melito<sup>70</sup>. Os pacientes com diabetes tiveram um aumento significativamente maior no volume da placa e mais placas de fenótipo instável, sugerindo que a eficácia da terapia com estatinas em alcançar a regressão da placa pode ser diminuída pela presença de comorbidades. Dois grandes estudos recentes com ATC demonstraram progressão da placa em vez de regressão (o maior deles mostrou progressão significativamente menor entre usuários de estatinas em comparação a indivíduos controle), mas ambos foram de natureza observacional e não diferenciaram as doses de estatina<sup>71,72</sup>. Separadamente, um estudo observacional de ATC demonstrou redução da progressão da placa em pacientes em uso de estatinas que atingiram níveis de LDL-C <1,8 mmol/L em comparação a  $\geq 1,8$  mmol/L (VTA +4,6% vs. 11,6%;  $P < 0,05$ )<sup>73</sup>.

**ENSAIOS CLÍNICOS COM ESTATINA DE ALTA VS. BAIXA INTENSIDADE.** Todos os ECRs comparando estatinas de alta e baixa intensidade identificaram a regressão da placa nos braços de alta intensidade, com todos usando USIV para avaliação do volume da placa<sup>54,55,57,58,60,62-64,67</sup>. Três deles demonstraram regressão da placa significativamente maior com estatinas de alta intensidade em comparação a indivíduos controle. O ensaio clínico REVERSAL (*Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering*), em 2004, comparou atorvastatina 80 mg com pravastatina 40 mg e identificou maior redução no VTA em 18 meses com USIV (-0,4% vs. +2,7%;  $P < 0,05$ )<sup>62</sup>. Da mesma forma, o estudo SATURN (*The Study of Coronary Atheroma by InTravascular Ultrasound: the effect of Rosuvastatin vs. atorvastatin*) demonstrou reduções no volume total do ateroma (-4,8% vs. -3,2%;  $P < 0,05$ ) entre os pacientes tratados com rosuvastatina 40 mg em comparação a atorvastatina 80 mg por 24 meses, mas essa diferença não foi significativa para o desfecho primário (volume percentual do ateroma)<sup>60</sup>. O estudo JAPAN-ACS (*Japan Assessment of Pitavastatin and Atorvastatin in Acute Coronary Syndrome*) comparou atorvastatina 20 mg e pitavastatina 4 mg entre 307 pacientes e demonstrou maior regressão de placa no braço de atorvastatina em 12 meses (-18,1% vs. 16,9%;  $P < 0,05$ )<sup>54</sup>. Paradoxalmente, o ensaio clínico STABLE (*Statin and Atheroma Vulnerability Evaluation*) demonstrou maior redução com rosuvastatina 10 mg em comparação a rosuvastatina 40 mg avaliada por USIV em 12 meses (-12,4% vs. -8,7%;  $P < 0,05$ ), mas também demonstrou, em análise

multivariada, que idade mais jovem, SCA e VTA basal foram associados a uma maior regressão de VTA, enquanto proteína C reativa ultrasensível, carga de placa basal, volume basal de núcleo necrótico e a presença de fibroateroma de capa fina foram associados a uma maior regressão do núcleo necrótico no seguimento<sup>64</sup>. Embora outros estudos tenham demonstrado regressão da placa, não houve diferenças significativas entre as dosagens de alta e baixa intensidade.

**ENSAIOS CLÍNICOS DE ESTATINA E COMPOSIÇÃO DA PLACA.** Vários estudos avaliaram as alterações na composição da placa em resposta ao tratamento com estatinas, principalmente usando USIV-HV ou USIV-IR. Em geral, foram demonstrados aumentos de volume fibroso e placa calcificada e reduções de volume fibrogorduroso, núcleo necrótico e volumes de placa não calcificada em resposta às estatinas. A espessura da capa fibrosa foi avaliada usando USIV-HV e OCT, identificando o aumento da espessura da capa de fibroateroma no seguimento entre pacientes com estatina e taxas mais baixas de fibroateromas de capa fina. No estudo PREDICT, que comparou pacientes com e sem diabetes, os fibroateromas de capa fina foram mais propensos a permanecerem no grupo diabético<sup>70</sup>. O conteúdo lipídico foi avaliado usando OCT e NIRS. O estudo YELLOW (*Reduction in Yellow Plaque by Aggressive Lipid-Lowering Therapy*) demonstrou uma carga de conteúdo lipídico significativamente reduzida entre pacientes que tomam rosuvastatina 40 mg em comparação a outras estatinas avaliadas usando NIRS (-32,2% vs. -0,6%;  $P < 0,05$ )<sup>57</sup>. Entre os ensaios clínicos com OCT, o ensaio clínico ESCORT (*Effect of Early Pitavastatin Therapy on Coronary Fibrous Cap Thickness Assessed by Optical Coherence Tomography in Patients with Acute Coronary Syndrome*) randomizou pacientes para pitavastatina precoce ou tardia e demonstrou maiores aumentos na espessura da capa do fibroateroma em 20  $\mu\text{m}$  entre o primeiro grupo de tratamento com estatina em comparação a uma diminuição de 5  $\mu\text{m}$  entre o grupo de tratamento tardio em 36 semanas (ambos demonstraram conteúdo lipídico reduzido)<sup>74</sup>. O estudo observacional IBIS-4 mostrou conteúdo lipídico e linhas de macrófagos (refletivas de inflamação) reduzidos com OCT entre os pacientes em rosuvastatina 40 mg<sup>75</sup>. O EASY-FIT (*Effect of Atorvastatin Therapy on the Fibrous Cap Thickness in Coronary Atherosclerotic Plaque as Assessed by OCT*) demonstrou aumento da espessura da capa fibrosa e redução do conteúdo do arco lipídico com OCT entre pacientes tratados com terapia mais intensiva com estatina<sup>76</sup>. Recentemente, avaliações de ATC da composição da placa demonstraram aumento na placa calcificada e reduções na placa não calcificada em resposta a estatinas<sup>71,72</sup>. Além disso, o estudo PARADIGM (*Progression*

of Atherosclerotic Plaque Determined by Computed Tomographic Angiography Imaging) demonstrou redução das características de placa de alto risco com o uso de estatinas, definidas como  $\geq 2$  características de placa de baixa atenuação, remodelagem arterial positiva ou calcificações irregulares<sup>71</sup>.

**RESUMO.** Um grande conjunto de evidências sugere que as estatinas induzem a regressão da placa de acordo com a dose administrada e proporcionalmente às reduções no LDL-C. O USIV tem sido a principal modalidade usada para avaliar as mudanças na carga de placa, embora vários estudos tenham começado a usar a ATC nos últimos anos. Em resposta às estatinas, os volumes das placas fibrosas e calcificadas parecem aumentar, enquanto os volumes do núcleo não calcificado, fibrogorduroso e necrótico diminuem.

**EZETIMIBA.** Pelo menos seis ECRs usando USIV avaliaram se a ezetimiba 10 mg com TMI aumenta a regressão da placa. A maioria desses estudos demonstrou regressão significativa da placa entre os pacientes em uso de ezetimiba, variando de -2,9 a -13,9%. Masuda et al.<sup>77</sup> demonstraram uma redução maior no VTA (-13,2% vs. -3,1%;  $P < 0,05$ ) em 6 meses entre 40 pacientes. Outros ensaios clínicos maiores, incluindo o HEAVEN (Virtual Histology Evaluation of Atherosclerosis Regression During Atorvastatin and Ezetimibe Administration) (2012)<sup>78</sup>, ZEUS (eZetimibe Ultrasound Study) (2014)<sup>79</sup>, PRECISE-IVUS (Plaque Regression With Cholesterol Absorption Inhibitor or Synthesis Inhibitor Evaluated by Intravascular Ultrasound) (2015)<sup>80</sup>, OCTIVUS (Ezetimibe In Addition To Atorvastatin Therapy On The Plaque Composition in Patients with Acute Myocardial Infarction) (2016)<sup>81</sup> e ZIPANGU (Ezetimibe Clinical Investigation for Regression of Intracoronary Plaque Evaluated by Angioscopy and Ultrasound) (2017)<sup>82</sup> mostraram uma regressão de placa numericamente maior com ezetimiba e TMI em comparação a apenas TMI, mas essas diferenças não foram estatisticamente significativas. A composição da placa foi avaliada em um único estudo por Hibi et al.<sup>83</sup> usando USIV, que mostrou aumento do volume lipídico e redução do volume de placa fibrosa e calcificada no grupo com ezetimiba. Ainda que esteja bem evidenciado o uso da ezetimiba para reduzir o LDL-C e eventos CVs adversos maiores (ECAMs), parecem ser pequenos os benefícios em relação à indução da regressão da placa.

**INIBIDORES DA PROTEÍNA CONVERTASE SUBTILISINA/KEXINA TIPO 9.** Ensaios clínicos randomizados controlados recentes de inibidores da pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) tentaram determinar sua eficácia na remodelagem da placa. A PCSK9 trabalha para reduzir os receptores de lipoproteína de baixa densidade (LDL, do inglês

*low-density lipoprotein*) dos hepatócitos, interferindo na remoção da LDL do plasma. A inibição dessa enzima resulta, portanto, no aumento da depuração do LDL-C sérico pelo fígado<sup>84</sup>. O ensaio clínico GLAGOV (*Global Assessment of Plaque Regression with PCSK9 Antibody as Measured by Intravascular Ultrasound*) de 2016 randomizou 968 pacientes para evolocumabe ou TMI e usou o USIV para avaliar o volume da placa. Após 76 semanas, maiores reduções no VTA foram observadas no grupo evolocumabe em comparação a apenas OMT (-2,9% vs. -0,4%;  $P < 0,05$ )<sup>85</sup>. O ensaio clínico ODYSSEY J-IVUS 2019 (*Evaluation of Effect of Alirocumab on Coronary Atheroma Volume in Japanese Patients Hospitalised for Acute Coronary Syndrome with Hypercholesterolaemia*) avaliou a eficácia de alirocumabe 75 mg em 206 pacientes com SCA recente em comparação a TMI usando USIV<sup>86</sup>. O estudo revelou que, embora tenha havido uma ligeira redução no volume total do ateroma após 36 semanas, não foi estatisticamente significativa. Os menores benefícios observados nesses ensaios em comparação àqueles observados em relação ao LDL-C e aos desfechos são um tanto surpreendentes, e estudos adicionais que avaliem a composição da placa com um tempo maior de seguimento podem ajudar a explicar esses resultados.

#### **INIBIDORES DE PROTEÍNAS DE TRANSFERÊNCIA DE ÉSTER DE COLESTEROL.**

Os inibidores da proteína de transferência de éster de colesterol (CETP) reduzem os níveis de LDL-C ao impedir a transferência de colesterol de lipoproteínas de alta densidade (HDL, do inglês *high-density lipoprotein-cholesterol*) para LDL. Ainda que tenham sido observadas alterações favoráveis nos níveis de LDL-C e colesterol HDL, elas não geraram melhorias nos desfechos clínicos em diversos grandes ensaios clínicos, alguns dos quais foram interrompidos precocemente devido à futilidade. No entanto, dois estudos avaliaram o impacto dos inibidores da CETP no volume da placa e merecem ser mencionados. O estudo ILLUSTRATE (*The Investigation of Lipid Level Management Using Coronary Ultrasound to Assess Reduction of Atherosclerosis by CETP Inhibition and HDL Elevation*) (2007) randomizou 910 pacientes para torcetrapibe ou tratamento padrão, demonstrando maiores reduções nos volumes de ateroma total, mas não nos de percentual de ateroma, avaliados por USIV em 24 meses (-4,8% vs. -3,2%;  $P < 0,05$ )<sup>87</sup>. No entanto, foi observado aumento da mortalidade e morbidade de causa desconhecida nos desfechos de um ensaio clínico subsequente e, portanto, o torcetrapibe não foi usado<sup>88</sup>. Da mesma forma, o dalcetrapibe também não demonstrou melhora nos resultados clínicos em um amplo ensaio clínico<sup>89</sup>. O anacetrapibe mostrou-se promissor em um ensaio clínico mais recente, mas seu impacto na regressão da placa ainda não foi avaliado<sup>90</sup>.

**ÁCIDO EICOSAPENTAENOICO.** Os ácidos graxos ômega 3, como o ácido eicosapentaenoico (EPA, do inglês *eicosapentaenoic acid*), são novas estratégias de intervenção que foram foco de ensaios clínicos nos últimos anos. Eles agem como precursores de importantes mediadores inflamatórios que estabilizam a disfunção endotelial<sup>91</sup>. Os dados sobre o impacto do EPA nos VTAs são mistos, com um ECR controlado de USIV (CHERRY [Combination therapy of eicosapentaenoic acid and pitavastatin for coronary plaque regression evaluated by integrated backscatter intravascular ultrasonography]) demonstrando maior regressão ao longo de 6 meses entre pacientes tratados com EPA 1.800 mg/dia em comparação a indivíduos controle<sup>92</sup>, e dois outros ECRs (um USIV, um ATC) não mostraram diferenças significativas<sup>93,94</sup>. Ambos os estudos com USIV identificaram maiores aumentos nos volumes fibrosos e reduções nos volumes lipídicos entre os pacientes tratados com EPA. Um estudo observacional (Alfaddagh et al.<sup>95</sup>, 2019) demonstrou redução da progressão da placa medida por ATC entre pacientes tratados com EPA com níveis séricos de ácidos graxos ômega 3  $\geq 4\%$  em comparação a  $< 4\%$ . Vários estudos com OCT, tanto os randomizados quanto os observacionais, demonstraram maiores aumentos na espessura da capa fibrosa entre pacientes tratados com EPA, inclusive em um estudo avaliando lesões neoateroscleróticas associadas a intervenção coronariana percutânea (LINK-IT [Effect of Rosuvastatin and eicosapentaenoic acid on neoaterosclerosis])<sup>96-99</sup>. O ensaio clínico EVAPORATE (Effect of Vascepa on Improving Coronary Atherosclerosis in People With High Triglycerides Taking Statin Therapy) (2020) usou a ATC para avaliar a regressão da placa em 80 pacientes randomizados para icosapent etil (um éster etílico EPA purificado) ou TMI<sup>100</sup>. Foi observada uma regressão de placa marcadamente maior no grupo icosapent etil (-9,0% vs. +11,0%;  $P < 0,05$ ) aos 18 meses, com redução de placa de baixa atenuação, volume fibrogorduroso e volume fibroso. Porém, nesse ensaio clínico, o grupo controle recebeu um óleo mineral, que foi associado a efeitos adversos sobre apolipoproteína B e LDL-C, e os grupos apresentaram diferentes quantidades de carga de placa na linha de base, o que pode ter influenciado os resultados<sup>101,102</sup>. Os tratamentos baseados em EPA ainda precisam de uma integração ampla na prática clínica, mas os primeiros resultados parecem promissores e podem constituir um aspecto importante de futuras estratégias de regressão de placa.

**LIPOPROTEÍNA (A) E AGENTES DE REDUÇÃO DE TRIGLICERÍDEOS.** Os níveis de lipoproteína (a) foram associados a volumes de placa e características de alto risco em vários estudos observacionais<sup>103,104</sup>. Porém, há poucos dados que avaliam o impacto de agentes

redutores de lipoproteína (a) nos volumes e composição da placa. A niacina, que reduz a lipoproteína (a) em cerca de 25%<sup>105</sup>, foi avaliada em um pequeno ECR que usou OCT, tendo sido demonstrado que não há diferença no volume percentual de ateroma em enxertos de veia safena<sup>106</sup>. As preocupações com a falta de eficácia da niacina e o perfil significativo de efeitos colaterais têm limitado o uso clínico<sup>107</sup>. Os inibidores de PCSK9 (descritos anteriormente) também reduzem a lipoproteína (a) em cerca de 25%, o que pode mediar alguns dos benefícios observados nos volumes da placa<sup>108</sup>. Não foram encontrados dados avaliando agentes redutores de triglicerídeos, como fenofibratos, mas há um ECR usando USIV em andamento<sup>109</sup>.

**ANTI-HIPERTENSIVOS.** Vários estudos com USIV avaliaram o impacto de agentes anti-hipertensivos nos volumes da placa, os quais, a não ser em um estudo, não mostraram melhora na regressão da placa em geral. O estudo CAMELOT (Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis) (2004) randomizou 274 pacientes para amlodipina, enalapril ou placebo e avaliou o volume percentual de ateroma em 24 meses<sup>110</sup>. O grupo da amlodipina demonstrou uma progressão da placa ligeiramente reduzida em comparação aos indivíduos controle (+0,5% vs. +1,3%;  $P < 0,05$ ), enquanto a progressão no braço de enalapril foi semelhante. O ensaio clínico OLIVUS (Impact of Olmesartan on Progression of Coronary Atherosclerosis: Evaluation by Intravascular Ultrasound) (2010) randomizou 247 pacientes para olmesartana ou placebo, e a olmesartana reduziu a progressão da placa em comparação a indivíduos controle após avaliação com USIV em 14 meses (-0,6% vs. +5,4%;  $P < 0,05$ )<sup>111</sup>. Por outro lado, o PERSPECTIVE (Perindopril's Prospective Effect on Coronary Atherosclerosis by Angiography and Intravascular Ultrasound Evaluation) (2009)<sup>112</sup>, Han et al. (2012)<sup>113</sup> e o ensaio clínico AQUARIUS (Aliskiren Quantitative Atherosclerosis Regression Intravascular Ultrasound Study) (2013)<sup>114</sup> não encontraram reduções na progressão da placa com anti-hipertensivos em comparação a controles em grandes ECRs avaliando perindopril, ramipril e aliskiren, respectivamente.

**COLCHICINA.** A colchicina é um medicamento anti-inflamatório que atua inibindo a formação de microtúbulos e a polimerização da tubulina, resultando na supressão da resposta inflamatória<sup>115</sup>. Um estudo aberto e não randomizado de ATC de 2017 foi realizado em 80 pacientes com SCA recente recebendo TMI ou colchicina (0,5 mg/dia)<sup>116</sup>. Os resultados após 12 meses mostraram que a terapia com colchicina levou a uma redução significativa no volume da placa de baixa atenuação (15,9 mm<sup>3</sup> vs. 6,6 mm<sup>3</sup>;  $P < 0,05$ ) e nos volumes da placa não calcificada, mas a redução no volume total

do ateroma foi semelhante em ambos os grupos (-17,7% vs. 10,8%;  $P =$  não significativo). Dados de desfechos recentes destacam o papel da colchicina no tratamento da doença coronariana, e são necessários mais estudos avaliando o impacto na composição e regressão da placa.

**ANTICOAGULANTES.** Os efeitos de anticoagulantes orais diretos (AODs) e da varfarina na progressão da placa foram avaliados em vários estudos. Lee et al.<sup>117</sup> (2019) randomizaram 97 pacientes com fibrilação arterial (FA) para rivaroxabana ou varfarina, com a varfarina resultando em aumento dos volumes totais de placa medidos por ATC desde a linha de base até 12 meses. De modo semelhante, Win et al.<sup>118</sup> (2018) randomizaram 56 pacientes com FA para apixabana ou varfarina, com a varfarina resultando em aumento da placa total e volumes de placa de baixa atenuação desde a linha de base até 12 meses. Beyer et al.<sup>119</sup> (2019) usaram a ATC para avaliar mudanças na carga absoluta de placa em uma coorte observacional de 161 pacientes, mostrando maiores reduções na carga de placa aos 38 meses em pacientes tratados com AODs em comparação a pacientes que usam varfarina ou nenhum dos dois (AOD de carga absoluta de placa - 7,1 mm<sup>3</sup>, varfarina +66,5 mm<sup>3</sup>, indivíduos controle +27,2 mm<sup>3</sup>;  $P < 0,05$ ). Por outro lado, Andrews et al.<sup>120</sup> (2018) demonstraram que a varfarina aumentou a calcificação coronariana de modo independente, sem aumentar os volumes da placa em uma análise *post hoc* de oito ECRs. Como esses dados são de pequenas coortes ou observacionais, é difícil tirar conclusões sólidas desses resultados mistos.

**AGENTES HIPOGLICÊMICOS ORAIS.** Entre os pacientes diabéticos, alguns dados estão disponíveis para sugerir o aumento da regressão da placa com o tratamento com tiazolidinediona. Dois ECRs (PERISCOPE [Pioglitazone Effect on Regression of Intravascular Sonographic Coronary Obstruction Prospective Evaluation]<sup>121</sup> e Yang et al.<sup>122</sup>) identificaram maior regressão da placa em pacientes tratados com pioglitazona em comparação ao placebo avaliado por USIV aos 18 e 6 meses, respectivamente, com maiores reduções nas taxas de fibroateroma de capa fina. Da mesma forma, um ECR com USIV (APPROACH [The Assessment on the Prevention of Progression by Rosiglitazone on Atherosclerosis in Diabetes Patients With Cardiovascular History]) mostrou maiores reduções no VTA, mas não no percentual, entre os pacientes que receberam rosiglitazona em comparação a glipizida, embora a rosiglitazona não seja mais usada em larga escala devido a preocupações históricas em relação à morbidade CV<sup>123</sup>. Ainda não há dados disponíveis sobre inibidores do cotransportador sódio-glicose 2, e seu impacto na regressão da placa deve ser o foco de novos estudos, uma vez que ensaios clínicos recentes

demonstraram benefícios nos desfechos observados entre pacientes com insuficiência cardíaca e doença coronariana.

**OUTROS.** O impacto de vários novos tratamentos na carga da placa foi avaliado com o USIV. O LACMART (*Low Density Lipoprotein-Apheresis Coronary Morphology and Reserve Trial*) (2002) randomizou 18 pacientes para receber LDL-aférese ou cuidados habituais por 12 meses, demonstrando uma regressão da placa no grupo de LDL-aférese (alteração da área da placa -8,2% vs. +12,4%;  $P < 0,05$ )<sup>124</sup>. A complexidade desse tratamento e a disponibilidade de outros tratamentos eficazes, como as estatinas, limitaram a utilidade da LDL-aférese na prática clínica. Dois ensaios clínicos avaliaram os miméticos de HDL baseados em apolipoproteína A1 (ApoA-1) usando USIV, com um pequeno ensaio inicial (ensaio ApoA-1 Milano)<sup>125</sup> mostrando maior regressão de placa (-5,0% vs. +1,7%;  $P < 0,05$ ), enquanto um ensaio recente maior (CHI-SQUARE [*Can HDL Infusions Significantly Quicken Atherosclerosis Regression*])<sup>126</sup> não demonstrou benefícios. Pactimiba (um inibidor de acil-CoA:colesterol aciltransferase — estudo ACTIVATE [ACAT Intravascular Atherosclerosis Treatment Evaluation])<sup>127</sup>, rimonabanto (um antagonista do receptor canabinoide tipo 1 — STRADIVARIUS [*Strategy to Reduce Atherosclerosis Development Involving Administration of Rimonabant — The Intravascular Ultrasound Study*])<sup>128</sup>, infusões de HDL reconstituídas (Tardiff et al.<sup>129</sup>), deslipidação de HDL (ensaio clínico LS-001)<sup>130</sup>, probucol (SECURE [*Synergistic Effect of Combination Therapy with Cilostazol and Probucol on Plaque Stabilization and Lesion Regression*])<sup>131</sup>, succinobucol (CART-2 [*Canadian Antioxidant Restenosis Trial 2*])<sup>132</sup> e um inibidor de proteína BET (ASSURE [*ApoA-I Synthesis Stimulation and Intravascular Ultrasound for Coronary Atheroma Regression Evaluation*])<sup>133</sup> também foram avaliados em ECRs usando USIV, e nenhum deles demonstrou uma diferença significativa na progressão da placa em comparação ao placebo. Um único ECR avaliou o impacto da testosterona na progressão da placa coronariana entre pacientes com hipogonadismo, demonstrando maior progressão do volume da placa coronariana no braço de testosterona<sup>134</sup>. O extrato de alho envelhecido foi avaliado em dois ECRs pequenos, com calcificação da artéria coronária reduzida e progressão da placa de baixa atenuação no grupo de tratamento<sup>135,136</sup>.

## DESFECHOS E REGRESSÃO DE PLACA

Vários estudos demonstraram que atingir níveis mais baixos de LDL-C está associado a taxas mais baixas de ECAM<sup>53</sup>. De modo semelhante, conforme demonstrado na seção anterior, o grau em que os tratamentos

reduzem o LDL-C parece estar correlacionado com o grau de regressão da placa. Porém, os dados que avaliavam se a regressão da placa está associada à redução de eventos CVs são limitados<sup>137</sup>. A associação entre reduções no volume da placa e ECAM foi demonstrada em vários estudos, incluindo uma recente análise de metarregressão de 17 estudos prospectivos, com cada um identificando que 1% de redução no volume percentual de ateroma foi associado a uma redução de 20% nas chances de ECAM. Porém, embora essa associação possa estar presente, não há evidências diretas de que a regressão da placa esteja relacionada a eventos CVs reduzidos.

### DIRECIONAMENTOS FUTUROS

---

Conforme demonstrado por esta revisão, vários estudos mostraram que é possível induzir e detectar alterações nos volumes e na composição da placa por meio de diversos tratamentos e técnicas de imagem. A viabilidade do monitoramento direto da resposta da placa aos tratamentos está cada vez maior devido a avanços em exames de imagem, como a quantificação automatizada de placa em TC, que melhora a precisão e a velocidade<sup>138</sup>. Coletivamente, os dados apresentados nesta revisão destacam que a regressão da placa é possível com diversos tratamentos, o que reafirma a importância de direcionar os fatores de risco CV, principalmente por meio do controle agressivo do LDL-C. Além disso, esses estudos destacam o uso da imagem da placa coronariana para avaliar a resposta do tratamento a novas terapias.

Há ensaios clínicos em andamento que usam agentes antilipídicos mais recentes, como inclisiran (um RNA interferente que tem como alvo PCSK9) e ApoA-1, e que provavelmente apresentarão dados de subestudos sobre a regressão da placa coronariana; mais estudos com base nessas linhas podem ser antecipados<sup>139</sup>. De modo semelhante, o maior desenvolvimento das novas técnicas de imagem para caracterizar a placa, incluindo novas sondas moleculares e imagens multimodais, pode facilitar uma compreensão mais detalhada da resposta da placa aos tratamentos. Tem sido sugerido que a erosão da placa é o mecanismo predominante para SCAs sem supradesnivelamento do segmento ST, pois os tratamentos direcionados à inflamação reduzem as taxas de ruptura da placa<sup>140-142</sup>. As estratégias de tratamento e prevenção direcionadas a esse mecanismo separado proporcionam um outro caminho para pesquisas adicionais fora do paradigma tradicional de progressão/ruptura da placa.

Embora o foco principal desta revisão tenha sido apresentar uma visão geral das evidências até o momento sobre a regressão da placa, no futuro, os

avanços rumo à imagem direta da placa para detectar e monitorar a resposta ao tratamento da placa podem ser antecipados como uma possível continuação. Se dados adicionais demonstrarem que as mudanças no volume da placa são o passo intermediário causador entre os tratamentos e os melhores desfechos, isso forneceria uma forte justificativa para o uso de imagens diretas da placa para detectar e monitorar a resposta ao tratamento em vez do paradigma atual de escores de risco baseados na população e LDL-C. Uma possibilidade previsível pode incluir a detecção de placa subclínica por meio da triagem de imagem populacional para facilitar o tratamento precoce de modificação da doença. De modo semelhante, para pacientes com placa coronariana conhecida recebendo tratamentos modificadores de placa, como estatinas, a imagem coronariana direta pode ser usada para monitorar a resposta ao tratamento. Embora os benefícios dessa abordagem possam ser significativos na redução de eventos CVs, entre os desafios estão a natureza cara e intensiva de recursos de imagem generalizada da placa coronariana e eventos adversos relacionados a meios de contraste ou traçadores, exposição à radiação e investigação excessiva de achados incidentais. Certamente, essas discussões continuam sendo hipotéticas, mas devido ao grande sucesso da pesquisa baseada em imagens em tratamentos modificadores de placa nas últimas 2 décadas, é muito previsível o surgimento de novos avanços.

### CONCLUSÕES

---

Há uma infinidade de opções terapêuticas disponíveis que reduzem o risco de eventos CVs ao induzir a regressão da placa. Esta revisão destaca as extensas aplicações de modalidades de imagem coronariana em ensaios para determinar os efeitos do tratamento, especialmente entre as estatinas. Atualmente, as decisões sobre o início e a titulação desses tratamentos são regidas por pontuações de risco baseadas na população para a prevenção primária e níveis de LDL-C após eventos coronarianos. Porém, caso surjam dados de desfecho que liguem a regressão da placa a eventos CVs reduzidos, pode tornar-se viável e benéfico usar imagens diretas de placas para monitorar os volumes e a composição da placa aterosclerótica e orientar as decisões de tratamento em vez de marcadores substitutos.

### APOIO FINANCEIRO E DECLARAÇÕES DOS AUTORES

---

O Dr. Nicholls recebeu financiamento de pesquisa das empresas AstraZeneca, Amgen, Anthera, CSL Behring, Cerenis, Eli Lilly, Esperion, Reverlogix, Novartis, InfraRedx, New Amsterdam

Pharmaceuticals e Sanofi-Regeneron; e atua como consultor para as empresas Amgen, Akcea, AstraZeneca, Amarin, Boehringer Ingelheim, CSL Behring, Eli Lilly, Esperion, Kowa, Merck, Takeda, Pfizer, Sanofi-Regeneron e Novo Nordisk. Todos os demais autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

**CORRESPONDÊNCIA:** Prof Jamie Layland, Department of Cardiology, Peninsula Health, 2 Hastings Road, Frankston, Victoria 3199, Austrália. E-mail: [jlai@phcn.vic.gov.au](mailto:jlai@phcn.vic.gov.au). Twitter: [@LaylandJamie](https://twitter.com/LaylandJamie).

## REFERÊNCIAS

1. Nowbar AN, Gitto M, Howard JP, Francis DP, Al-Lamee R. Mortality from ischemic heart disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2019;12:e005375.
2. Badimon L, Vilahur G. Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture. *J Intern Med*. 2014;276:618-632.
3. Camare C, Pucelle M, Negre-Salvayre A, Salvayre R. Angiogenesis in the atherosclerotic plaque. *Redox Biol*. 2017;12:18-34.
4. Sandfort V, Lima JA, Bluemke DA. Noninvasive imaging of atherosclerotic plaque progression: status of coronary computed tomography angiography. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8:e003316.
5. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1995;92:1355-1374.
6. Ahmadi A, Argulian E, Leipsic J, Newby DE, Narula J. From subclinical atherosclerosis to plaque progression and acute coronary events: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:1608-1617.
7. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1987;316:1371-1375.
8. Barbato E, Toth GG, Johnson NP, et al. A prospective natural history study of coronary atherosclerosis using fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2247-2255.
9. Yamamoto MH, Yamashita K, Matsumura M, et al. Serial 3-vessel optical coherence tomography and intravascular ultrasound analysis of changing morphologies associated with lesion progression in patients with stable angina pectoris. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(9):e006347. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.117.006347>
10. Puchner SB, Liu T, Mayrhofer T, et al. High-risk plaque detected on coronary CT angiography predicts acute coronary syndromes independent of significant stenosis in acute chest pain: results from the ROMICAT-II trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:684-692.
11. Shaw LJ, Blankstein R, Bax JJ, et al. Society of Cardiovascular Computed Tomography / North American Society of Cardiovascular Imaging - expert consensus document on coronary CT imaging of atherosclerotic plaque. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2021;15:93-109.
12. Motoyama S, Ito H, Sarai M, et al. Plaque characterization by coronary computed tomography angiography and the likelihood of acute coronary events in mid-term follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:337-346.
13. Motoyama S, Sarai M, Harigaya H, et al. Computed tomographic angiography characteristics of atherosclerotic plaques subsequently resulting in acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:49-57.
14. Feig JE, Hewing B, Smith JD, Hazen SL, Fisher EA. High-density lipoprotein and atherosclerosis regression: evidence from preclinical and clinical studies. *Circ Res*. 2014;114:205-213.
15. Nerlekar N, Ha FJ, Cheshire C, et al. Computed tomographic coronary angiography-derived plaque characteristics predict major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018;11:e006973.
16. Bittencourt Marcio S, Hulten E, Ghoshhajra B, et al. Prognostic value of nonobstructive and obstructive coronary artery disease detected by coronary computed tomography angiography to identify cardiovascular events. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7:282-291.
17. Honda S, Kataoka Y, Kanaya T, Noguchi T, Ogawa H, Yasuda S. Characterization of coronary atherosclerosis by intravascular imaging modalities. *Cardiovasc*. 2016;6:368-381.
18. Garcia-Garcia HM, Costa MA, Serruys PW. Imaging of coronary atherosclerosis: intravascular ultrasound. *Eur Heart J*. 2010;31:2456-2469.
19. Prati F, Regar E, Mintz GS, et al. Expert review document on methodology, terminology, and clinical applications of optical coherence tomography: physical principles, methodology of image acquisition, and clinical application for assessment of coronary arteries and atherosclerosis. *Eur Heart J*. 2010;31:401-415.
20. Suter MJ, Nadkarni SK, Weisz G, et al. Intravascular optical imaging technology for investigating the coronary artery. *J Am Coll Cardiol Img*. 2011;4:1022-1039.
21. Kiran Munnur R, Andrews J, Kataoka Y, et al. Serial Coronary Plaque Assessment Using Computed Tomography Coronary Angiography. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019;12:e008404.
22. Ceponiene I, Nakanishi R, Osawa K, et al. Coronary Artery Calcium Progression Is Associated With Coronary Plaque Volume Progression: Results From a Quantitative Semiautomated Coronary Artery Plaque Analysis. *J Am Coll Cardiol Img*. 2018;11:1785-1794.
23. Evans NR, Tarkin JM, Chowdhury MM, Warburton EA, Rudd JH. PET Imaging of atherosclerotic disease: advancing plaque assessment from anatomy to pathophysiology. *Curr Atheroscler Rep*. 2016;18:30.
24. Moss AJ, Doris MK, Andrews JPM, et al. Molecular coronary plaque imaging using <sup>18</sup>F-fluoride. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019;12:e008574.
25. Joshi NV, Vesey AT, Williams MC, et al. <sup>18</sup>F-fluoride positron emission tomography for identification of ruptured and high-risk coronary atherosclerotic plaques: a prospective clinical trial. *Lancet*. 2014;383:705-713.
26. Daghem M, Bing R, Fayad ZA, Dweck MR. Noninvasive imaging to assess atherosclerotic plaque composition and disease activity: coronary and carotid applications. *J Am Coll Cardiol Img*. 2020;13:1055-1068.
27. Qiao R, Huang X, Qin Y, et al. Recent advances in molecular imaging of atherosclerotic plaques and thrombosis. *Nanoscale*. 2020;12:8040-8064.
28. Reimann C, Brangsch J, Kaufmann JO, et al. Dual-probe molecular MRI for the in vivo characterization of atherosclerosis in a mouse model: Simultaneous assessment of plaque inflammation and extracellular-matrix remodeling. *Sci Rep*. 2019;9:13827.
29. Yu E, Malik VS, Hu FB. Cardiovascular disease prevention by diet modification: JACC health promotion series. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:914-926.
30. Ornish D, Scherwitz LW, Billings JH, et al. Intensive lifestyle changes for reversal of coronary heart disease. *JAMA*. 1998;280:2001-2007.
31. Henzel J, Keypka C, Kruk M, et al. High-risk coronary plaque regression after intensive lifestyle intervention in nonobstructive coronary disease: a randomized study. *J Am Coll Cardiol Img*. 2021;14(6):1192-1202. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.10.019>
32. Hattori K, Ozaki Y, Ismail TF, et al. Impact of statin therapy on plaque characteristics as assessed by serial OCT, grayscale and integrated backscatter-IVUS. *J Am Coll Cardiol Img*. 2012;5:169-177.
33. Lo J, Lu MT, Ithenachor EJ, et al. Effects of statin therapy on coronary artery plaque volume and high-risk plaque morphology in HIV-infected patients with subclinical atherosclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet HIV*. 2015;2:e52-e63.
34. Okazaki S, Yokoyama T, Miyauchi K, et al. Early statin treatment in patients with acute coronary syndrome: demonstration of the beneficial effect on atherosclerotic lesions by serial volumetric intravascular ultrasound analysis during half a year after coronary event: the ESTABLISH study. *Circulation*. 2004;110:1061-1068.
35. Takagi T, Yoshida K, Akasaka T, Hozumi T, Morioka S, Yoshikawa J. Intravascular ultrasound analysis of reduction in progression of coronary narrowing by treatment with pravastatin. *Am J Cardiol*. 1997;79:1673-1676.
36. Anderson L, Oldridge N, Thompson DR, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1-12.
37. Madssen E, Moholdt T, Videm V, Wistoff U, Hegbom K, Wiseth R. Coronary atheroma

- regression and plaque characteristics assessed by grayscale and radiofrequency intravascular ultrasound after aerobic exercise. *Am J Cardiol.* 2014;114:1504-1511.
38. Nishitani-Yokoyama M, Miyauchi K, Shimada K, et al. Impact of physical activity on coronary plaque volume and components in acute coronary syndrome patients after early phase II cardiac rehabilitation. *Circ J.* 2018;83:101-109.
39. Tani S, Nagao K, Anazawa T, et al. Coronary plaque regression and lifestyle modification in patients treated with pravastatin. - Assessment mainly by daily aerobic exercise and an increase in the serum level of high-density lipoprotein cholesterol. *Circ J.* 2010;74:954-961.
40. Aengevaeren VL, Mosterd A, Braber TL, et al. Relationship Between Lifelong Exercise Volume and Coronary Atherosclerosis in Athletes. *Circulation.* 2017;136:138-148.
41. Merghani A, Maestrini V, Rosmini S, et al. Prevalence of subclinical coronary artery disease in masters endurance athletes with a low atherosclerotic risk profile. *Circulation.* 2017;136:126-137.
42. Hisamatsu T, Miura K, Arima H, et al. Smoking, smoking cessation, and measures of subclinical atherosclerosis in multiple vascular beds in Japanese men. *J Am Heart Assoc.* 2016;5:29.
43. Bolorunduro O, Cushman C, Kapoor D, et al. Comparison of coronary atherosclerotic plaque burden and composition of culprit lesions between cigarette smokers and non-smokers by in vivo virtual histology intravascular ultrasound. *J Invasive Cardiol.* 2015;27:354-358.
44. Buljubasic N, Akkerhuis KM, de Boer SP, et al. Smoking in relation to coronary atherosclerotic plaque burden, volume and composition on intravascular ultrasound. *PLoS ONE.* 2015;10:e0141093.
45. Gisbertz SS, Derksen WJ, de Kleijn DP, et al. The effect of alcohol on atherosclerotic plaque composition and cardiovascular events in patients with arterial occlusive disease. *J Vasc Surg.* 2011;54:123-131.
46. Kelly SG, Plankey M, Post WS, et al. Associations between tobacco, alcohol, and drug use with coronary artery plaque among HIV-infected and uninfected men in the multicenter AIDS Cohort Study. *PLoS ONE.* 2016;11:e0147822.
47. Ellison RC, Zhang Y, Hopkins PN, Knox S, Djousse L, Carr JJ. Is alcohol consumption associated with calcified atherosclerotic plaque in the coronary arteries and aorta? *Am Heart J.* 2006;152:177-182.
48. Scandinavian Simvastatin Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet.* 1994;344:1383-1389.
49. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med.* 1995;333:1301-1307.
50. Cholesterol Treatment Trialists C, Mihaylova B, Emberson J, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet.* 2012;380:581-590.
51. Adhyaru BB, Jacobson TA. Safety and efficacy of statin therapy. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15:757-769.
52. Ward NC, Watts GF, Eckel RH. Statin Toxicity. *Circ Res.* 2019;124:328-350.
53. Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2016;316:1289-1297.
54. Hiro T, Kimura T, Morimoto T, et al. Effect of intensive statin therapy on regression of coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome: a multicenter randomized trial evaluated by volumetric intravascular ultrasound using pitavastatin versus atorvastatin (JAPAN-ACS [Japan assessment of pitavastatin and atorvastatin in acute coronary syndrome] study). *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:293-302.
55. Hong MK, Park DW, Lee CW, et al. Effects of statin treatments on coronary plaques assessed by volumetric virtual histology intravascular ultrasound analysis. *J Am Coll Cardiol Intv.* 2009;2:679-688.
56. Kawasaki M, Sano K, Okubo M, et al. Volumetric quantitative analysis of tissue characteristics of coronary plaques after statin therapy using three-dimensional integrated backscatter intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1946-1953.
57. Kini AS, Baber U, Kovacic JC, et al. Changes in plaque lipid content after short-term intensive versus standard statin therapy: the YELLOW trial (reduction in yellow plaque by aggressive lipid-lowering therapy). *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:21-29.
58. Lee SW, Hau WK, Kong SL, et al. Virtual histology finding and effects of varying doses of atorvastatin on coronary plaque volume and composition in statin-naive patients: the VENUS study. *Circ J.* 2012;76:2662-2672.
59. Nasu K, Tsuchikane E, Katoh O, et al. Effect of fluvastatin on progression of coronary atherosclerotic plaque evaluated by virtual histology intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol Intv.* 2009;2:689-696.
60. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of 2 intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med.* 2011;365:2078-2087.
61. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA.* 2006;295:1556-1565.
62. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291:1071-1080.
63. Nozue T, Yamamoto S, Tohyama S, et al. Statin treatment for coronary artery plaque composition based on intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Am Heart J.* 2012;163:191-199.e1.
64. Park SJ, Kang SJ, Ahn JM, et al. Effect of statin treatment on modifying plaque composition: a double-blind, randomized study. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:1772-1783.
65. Raber L, Taniwaki M, Zaugg S, et al. Effect of high-intensity statin therapy on atherosclerosis in non-infarct-related coronary arteries (IBIS-4): a serial intravascular ultrasonography study. *Eur Heart J.* 2015;36:490-500.
66. Takayama T, Hiro T, Yamagishi M, et al. Effect of rosuvastatin on coronary atheroma in stable coronary artery disease: multicenter coronary atherosclerosis study measuring effects of rosuvastatin using intravascular ultrasound in Japanese subjects (COSMOS). *Circ J.* 2009;73:2110-2117.
67. Toi T, Taguchi I, Yoneda S, et al. Early effect of lipid-lowering therapy with pitavastatin on regression of coronary atherosclerotic plaque. Comparison with atorvastatin. *Circ J.* 2009;73:1466-1472.
68. Yokoyama M, Komiyama N, Courtney BK, et al. Plasma low-density lipoprotein reduction and structural effects on coronary atherosclerotic plaques by atorvastatin as clinically assessed with intravascular ultrasound radio-frequency signal analysis: a randomized prospective study. *Am Heart J.* 2005;150:287.
69. Scharlt M, Bocksch W, Koschyk DH, et al. Use of intravascular ultrasound to compare effects of different strategies of lipid-lowering therapy on plaque volume and composition in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2001;104:387-392.
70. Kovarnik T, Chen Z, Mintz GS, et al. Plaque volume and plaque risk profile in diabetic vs. nondiabetic patients undergoing lipid-lowering therapy: a study based on 3D intravascular ultrasound and virtual histology. *Cardiovascular Diabetology.* 2017;16:156.
71. Lee SE, Chang HJ, Sung JM, et al. Effects of statins on coronary atherosclerotic plaques: the PARADIGM Study. *J Am Coll Cardiol Img.* 2018;11:1475-1484.
72. Smit JM, van Rosendaal AR, El Mahdoui M, et al. Impact of clinical characteristics and statins on coronary plaque progression by serial computed tomography angiography. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2020;13:e009750.
73. Shin S, Park HB, Chang HJ, et al. Impact of intensive LDL cholesterol lowering on coronary artery atherosclerosis progression: a serial CT angiography study. *J Am Coll Cardiol Img.* 2017;10:437-446.
74. Nishiguchi T, Kubo T, Tanimoto T, et al. Effect of early pitavastatin therapy on coronary fibrous cap thickness assessed by optical coherence tomography in patients with acute coronary syndrome: the ESCORT study. *J Am Coll Cardiol Img.* 2018;11:829-838.
75. Raber L, Koskinas KC, Yamaji K, et al. Changes in coronary plaque composition in patients with acute myocardial infarction treated with high-intensity statin therapy (IBIS-4): a serial optical coherence tomography study. *J Am Coll Cardiol Img.* 2019;12:1518-1528.
76. Komukai K, Kubo T, Kitabata H, et al. Effect of atorvastatin therapy on fibrous cap thickness in coronary atherosclerotic plaque as assessed by optical coherence tomography: the EASY-FIT study. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:2207-2217.
77. Masuda J, Tanigawa T, Yamada T, et al. Effect of combination therapy of ezetimibe and rosuvastatin on regression of coronary atherosclerosis in patients with coronary artery disease. *Int Heart J.* 2015;56:278-285.
78. Kovarnik T, Mintz GS, Skalicka H, et al. Virtual histology evaluation of atherosclerosis regression during atorvastatin and ezetimibe administration: HEAVEN study. *Circ J.* 2012;76:176-183.
79. Nakajima N, Miyauchi K, Yokoyama T, et al. Effect of combination of ezetimibe and a statin

- on coronary plaque regression in patients with acute coronary syndrome ZEUS trial (eZetimibe Ultrasound Study). *IJC Metabolic & Endocrine*. 2014;3:8-13.
80. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, et al. Impact of dual lipid-lowering strategy with ezetimibe and atorvastatin on coronary plaque regression in patients with percutaneous coronary intervention: the multicenter randomized controlled PRECISEIVUS Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:495-507.
81. Hougaard M, Hansen HS, Thyssen P, et al. Influence of ezetimibe in addition to high-dose atorvastatin therapy on plaque composition in patients with ST-segment elevation myocardial infarction assessed by serial: Intravascular ultrasound with iMap: the OCTIVUS trial. *Cardiovasc Revasc Med*. 2017;18:110-117.
82. Ueda Y, Hiro T, Hirayama A, et al. Effect of ezetimibe on stabilization and regression of intracoronary plaque - the ZIPANGU study. *Circ J*. 2017;81:1611-1619.
83. Hibi K, Sonoda S, Kawasaki M, et al. Effects of ezetimibe-statin combination therapy on coronary atherosclerosis in acute coronary syndrome. *Circ J*. 2018;82:757-766.
84. Rosenson RS, Hegele RA, Fazio S, Cannon CP. The evolving future of PCSK9 inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:314-329.
85. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: the GLAGOV randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316:2373-2384.
86. Ako J, Hibi K, Tsujita K, et al. Effect of alirocumab on coronary atheroma volume in Japanese patients with acute coronary syndrome - the ODYSSEY J-IVUS trial. *Circ J*. 2019;83:2025-2033.
87. Nissen SE, Tardif JC, Nicholls SJ, et al. Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2007;356:1304-1316.
88. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med*. 2007;357:2109-2122.
89. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;367:2089-2099.
90. Bowman L, Hopewell JC, Chen HP, et al, for the S3/TIMI55-REVEAL Collaborative Group. Effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1217-1227.
91. Calder PC. Mechanisms of action of (n-3) fatty acids. *J Nutr*. 2012;142:592S-599S.
92. Watanabe T, Ando K, Daidoji H, et al. A randomized controlled trial of eicosapentaenoic acid in patients with coronary heart disease on statins. *J Cardiol*. 2017;70:537-544.
93. Niki T, Wakatsuki T, Yamaguchi K, et al. Effects of the addition of eicosapentaenoic acid to strong statin therapy on inflammatory cytokines and coronary plaque components assessed by integrated backscatter intravascular ultrasound. *Circ J*. 2016;80:450-460.
94. Alfaddagh A, Elajami TK, Ashfaq H, Saleh M, Bistrian BR, Welty FK. Effect of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids added to statin therapy on coronary artery plaque in patients with coronary artery disease: a randomized clinical trial. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(12):e006981.
95. Alfaddagh A, Elajami TK, Saleh M, Mohebbi D, Bistrian BR, Welty FK. An omega-3 fatty acid plasma index  $\geq 4\%$  prevents progression of coronary artery plaque in patients with coronary artery disease on statin treatment. *Atherosclerosis*. 2019;285:153-162.
96. Kita Y, Watanabe M, Kamon D, et al. Effects of fatty acid therapy in addition to strong statin on coronary plaques in acute coronary syndrome: an optical coherence tomography study. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e015593.
97. Kuroda K, Otake H, Shinohara M, et al. Effect of rosuvastatin and eicosapentaenoic acid on neoatherosclerosis: the LINK-IT Trial. *Euro-Intervention*. 2019;15:e1099-e1106.
98. Nishio R, Shinke T, Otake H, et al. Stabilizing effect of combined eicosapentaenoic acid and statin therapy on coronary thin-cap fibroatheroma. *Atherosclerosis*. 2014;234:114-119.
99. Yamano T, Kubo T, Shiono Y, et al. Impact of eicosapentaenoic acid treatment on the fibrous cap thickness in patients with coronary atherosclerotic plaque: an optical coherence tomography study. *J Atheroscler Thromb*. 2015;22:52-61.
100. Budoff MJ, Bhatt DL, Kinninger A, et al. Effect of icosapent ethyl on progression of coronary atherosclerosis in patients with elevated triglycerides on statin therapy: final results of the EVAPORATE trial. *Eur Heart J*. 2020;29:29.
101. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380:11-22.
102. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, et al. Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: the STRENGTH Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324:2268-2280.
103. Huded CP, Shah NP, Puri R, et al. Association of serum lipoprotein (a) levels and coronary atheroma volume by intravascular ultrasound. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e018023.
104. Kral BG, Kalyani RR, Yanek LR, et al. Relation of plasma lipoprotein(a) to subclinical coronary plaque volumes, three-vessel and left main coronary disease, and severe coronary stenoses in apparently healthy African-Americans with a family history of early-onset coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2016;118:656-661.
105. Stein EA, Raal F. Future directions to establish lipoprotein(a) as a treatment for atherosclerotic cardiovascular disease. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2016;30:101-108.
106. Kotsia AP, Rangan BV, Christopoulos G, et al. Effect of extended-release niacin on saphenous vein graft atherosclerosis: insights from the atherosclerosis lesion progression intervention using niacin extended release in saphenous vein grafts (ALPINE-SVG) Pilot Trial. *J Invasive Cardiol*. 2015;27:E204-E210.
107. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*. 2011;365:2255-2267.
108. Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, et al. Effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibodies in adults with hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;163:40-51.
109. Kwon TG, Jang AY, Kim SW, et al. Design and rationale of a randomized control trial testing the effectiveness of combined therapy with STatin plus FENOfibrate and statin alone in non-diabetic, combined dyslipidemia patients with nonintervened intermediate coronary artery disease - STAFENO study. *Trials*. 2020;21:353.
110. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292:2217-2225.
111. Hirohata A, Yamamoto K, Miyoshi T, et al. Impact of olmesartan on progression of coronary atherosclerosis: a serial volumetric intravascular ultrasound analysis from the OLIVUS (impact of Olmesartan on progression of coronary atherosclerosis: evaluation by intravascular ultrasound) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:976-982.
112. Rodriguez-Granillo GA, Vos J, Bruining N, et al. Long-term effect of perindopril on coronary atherosclerosis progression (from the perindopril's prospective effect on coronary atherosclerosis by angiography and intravascular ultrasound evaluation [PERSPECTIVE] study). *Am J Cardiol*. 2007;100:159-163.
113. Han SH, Chung WJ, Kang WC, et al. Rosuvastatin combined with ramipril significantly reduced atheroma volume by anti-inflammatory mechanism: comparative analysis with rosuvastatin alone by intravascular ultrasound. *Int J Cardiol*. 2012;158:217-224.
114. Nicholls SJ, Bakris GL, Kastelein JJ, et al. Effect of aliskiren on progression of coronary disease in patients with prehypertension: the AQUARIUS randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310:1135-1144.
115. Leung YY, Yao Hui LL, Kraus VB. Colchicine—update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45:341-350.
116. Vaidya K, Arnott C, Martinez GJ, et al. Colchicine therapy and plaque stabilization in patients with acute coronary syndrome: a CT coronary angiography study. *J Am Coll Cardiol Img*. 2018;11:305-316.
117. Lee J, Nakanishi R, Li D, et al. Randomized trial of rivaroxaban versus warfarin in the evaluation of progression of coronary atherosclerosis. *Am Heart J*. 2018;206:127-130.
118. Win TT, Nakanishi R, Osawa K, et al. Apixaban versus warfarin in evaluation of progression of atherosclerotic and calcified plaques (prospective randomized trial). *Am Heart J*. 2019;212:129-133.
119. Beyer C, Wildauer M, Feuchtner G, et al. Relationship of anticoagulant therapies on coronary plaque progression: a longitudinal CTA Analysis. *J Am Coll Cardiol Img*. 2020;13:169-170.
120. Andrews J, Psaltis PJ, Bayturan O, et al. Warfarin use is associated with progressive coronary arterial calcification: insights from serial intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol Img*. 2018;11:1315-1323.
121. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, et al. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299:1561-1573.
122. Yang HB, Zhao XY, Zhang JY, Du YY, Wang XF. Pioglitazone induces regression and stabilization



- of coronary atherosclerotic plaques in patients with impaired glucose tolerance. *Diabet Med.* 2012;29:359-365.
123. Gerstein HC, Ratner RE, Cannon CP, et al. Effect of rosiglitazone on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: the assessment on the prevention of progression by rosiglitazone on atherosclerosis in diabetes patients with cardiovascular history trial. *Circulation.* 2010;121:1176-1187.
124. Matsuzaki M, Hiramori K, Imaizumi T, et al. Intravascular ultrasound evaluation of coronary plaque regression by low density lipoproteinapheresis in familial hypercholesterolemia: the Low Density Lipoprotein-Apheresis Coronary Morphology and Reserve Trial (LACMART). *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:220-227.
125. Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM, et al. Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290:2292-2300.
126. Tardif JC, Ballantyne CM, Barter P, et al. Effects of the high-density lipoprotein mimetic agent CER-001 on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized trial. *Eur Heart J.* 2014;35:3277-3286.
127. Nissen SE, Tuzcu EM, Brewer HB, et al. Effect of ACAT inhibition on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med.* 2006;354:1253-1263.
128. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, et al. Effect of rimonabant on progression of atherosclerosis in patients with abdominal obesity and coronary artery disease: the STRADIVARIUS randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;299:1547-1560.
129. Tardif JC, Gregoire J, L'Allier PL, et al. Effects of reconstituted high-density lipoprotein infusions on coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2007;297:1675-1682.
130. Waksman R, Torguson R, Kent KM, et al. A first-in-man, randomized, placebo-controlled study to evaluate the safety and feasibility of autologous delipidated high-density lipoprotein plasma infusions in patients with acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2727-2735.
131. Ko YG, Choi SH, Chol Kang W, Kwon Lee B, Wook Kim S, Shim WH. Effects of combination therapy with cilostazol and probucol versus monotherapy with cilostazol on coronary plaque, lipid and biomarkers: SECURE study, a double-blind randomized controlled clinical trial. *J Atheroscler Thromb.* 2014;21:816-830.
132. Tardif JC, Grégoire J, L'Allier PL, et al. Effects of the antioxidant succinobucol (AGI-1067) on human atherosclerosis in a randomized clinical trial. *Atherosclerosis.* 2008;197:480-486.
133. Nicholls SJ, Puri R, Wolski K, et al. Effect of the BET protein inhibitor, RVX-208, on progression of coronary atherosclerosis: results of the phase 2b, randomized, double-blind, multicenter, ASSURE trial. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2016;16:55-65.
134. Budoff MJ, Ellenberg SS, Lewis CE, et al. Testosterone treatment and coronary artery plaque volume in older men with low testosterone. *JAMA.* 2017;317:708-716.
135. Wlosinska M, Nilsson A-C, Hlebowicz J, et al. The effect of aged garlic extract on the atherosclerotic process - a randomized double-blind placebo-controlled trial. *BMC Complementary Medicine and Therapies.* 2020;20:132.
136. Shaikh K, Kinnering A, Cherukuri L, et al. Aged garlic extract reduces low attenuation plaque in coronary arteries of patients with diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Exp Ther Med.* 2020;19:1457-1461.
137. Bhindi R, Guan M, Zhao Y, Humphries KH, Mancini GBJ. Coronary atheroma regression and adverse cardiac events: a systematic review and meta-regression analysis. *Atherosclerosis.* 2019;284:194-201.
138. Dey D, Schepis T, Marwan M, Slomka PJ, Berman DS, Achenbach S. Automated three-dimensional quantification of noncalcified coronary plaque from coronary CT angiography: comparison with intravascular US. *Radiology.* 2010;257(2):516-522. <https://doi.org/10.1148/radiol.10100681>
139. Gibson CM, Kastelein JJP, Phillips AT, et al. Rationale and design of ApoA-I Event Reducing in Ischemic Syndromes II (AEGIS-II): A phase 3, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study to investigate the efficacy and safety of CSL112 in subjects after acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2021;231:121-127. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2020.10.052>
140. Yamamoto E, Yonetsu T, Kakuta T, et al. Clinical and laboratory predictors for plaque erosion in patients with acute coronary syndromes. *J Am Heart Assoc.* 2019;8:e012322.
141. Libby P, Pasterkamp G, Crea F, Jang IK. Reassessing the mechanisms of acute coronary syndromes. *Circ Res.* 2019;124:150-160.
142. Partida RA, Libby P, Crea F, Jang IK. Plaque erosion: a new in vivo diagnosis and a potential major shift in the management of patients with acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2018;39:2070-2076.

**PALAVRAS-CHAVE** cardiopatia isquêmica, doença arterial coronariana, exame de imagem, modificação da placa, placa aterosclerótica

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



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

## COMENTÁRIO EDITORIAL



# Avaliação da regressão de placas ateroscleróticas: incorporaremos novos métodos de imagem na prática clínica? Para quem?

Luiz Antonio Machado César\*

## INTRODUÇÃO

A revisão feita por esses autores faz ampla busca de informações que aconteceram nas últimas três décadas. Aborda de forma aprofundada o que se aprendeu sobre o processo aterosclerótico, o embasamento para a realização de estudos clínicos prospectivos com maior foco na redução do LDL-colesterol e a redução das mortes por doença cardiovascular nas últimas décadas com esses tratamentos. Além desses aspectos, avaliaram estudos que utilizaram métodos de imagem para avaliação das placas e sua regressão com vários tipos de estratégias de tratamento da aterosclerose.

## IMPLICAÇÕES

O estudo é importante para nos mantermos à par de como a tecnologia vem se desenvolvendo e como seu uso vai aos poucos podendo ser incluído na prática médica. Não só nos momentos em que se trata por intervenção um paciente, mas também para avaliar extensões e tipos de placas ateroscleróticas.

## PROGRESSÃO DAS PLACAS ATEROSCLERÓTIICAS

A base da revisão traz o conceito vigente de que a progressão das placas ateroscleróticas precede os eventos vasculares com lesões do endotélio inicial que, sob a influência dos fatores de risco como diabetes, hipertensão arterial e estresse promovem a progressão

dessas lesões e, associados ou não a outros fatores como o tabagismo, promovem também a erosão e/ou descamação e ruptura da placa levando a um evento agudo coronário, em especial, mas também em vasos periféricos. Por muito tempo temos pensado que placas menores são as que mais causam eventos especialmente na árvore coronariana. Mas dados mais recentes baseados em novas técnicas de imagem tem demonstrado que não. Sabemos hoje que uma placa pode aumentar rapidamente de tamanho e então ocorrer a ruptura, num espaço de tempo de meses e não de anos. E esta revisão traz figuras muito elucidativas dessa progressão. Com os tipos de placas mais propensas a ruptura e provocar evento agudo coronário, bem como aquelas que pode se estabilizar ao longo do tempo com o tratamento<sup>(1-4)</sup>.

## REGRESSÃO DAS PLACAS ATEROSCLERÓTIICAS

Também já se descreve reduções de placas, com regressões destas ao longo do tempo e alguns estudos utilizaram e utilizam este critério como substitutivo a eventos, avaliando a partir de angiografias as variações negativas do diâmetro do vaso<sup>(5)</sup>. Todavia, já existem outros métodos mais sofisticados e mais informativos para avaliar a regressão de placas<sup>(6)</sup>. Pode-se avaliar o núcleo necrótico da placa, a composição destas e inclusive estimar reduções de eventos futuros com essas tecnologias.

As novas técnicas de imagem são, além da angiotomografia das artérias coronárias por computador (AACC),

\* Professor Associado de Cardiologia do Departamento de Cardiopneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; Livre-Docente em Cardiologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; Diretor da Unidade Clínica de Coronariopatias Crônicas do InCor.

o ultrassom intravascular (USIV) e a tomografia de coerência óptica (TCO). Cada uma dá importante informação da doença coronária aterosclerótica e podem ser úteis para estimarmos probabilidades de eventos futuros baseados nas informações da carga de placas de um indivíduo, bem como os volumes das placas e a vulnerabilidade dessas. Além dessas técnicas invasivas, uma outra a espectroscopia infravermelha da placa permite uma medida semiquantitativa da quantidade lipídica. Mas dentre as técnicas não invasivas a AACC é a que permite maior aplicabilidade, de mais fácil acesso e permite algumas conclusões sobre o prognóstico de ruptura de placas e também avaliar regressões, havendo estudos com o suporte de uso conjunto com o IVUS e TCO<sup>(7)</sup>. Sem contar o estudo de placas através da ressonância magnética, embora esta técnica não tenha estudos feitos com avaliação de regressão das placas, e também a utilização da tomografia de emissão de pósitron com novas moléculas que permitem avaliar e marcar o grau de inflamação das placas ateroscleróticas. Essas informações em conjunto permitem avaliar por exemplo o quanto a prevenção pode ser atingida a partir das orientações clínicas e de tratamento medicamentoso<sup>(8)</sup>.

#### ATIVIDADE FÍSICA E DIETA

Há estudos que demonstram uma regressão de placas, mesmo que discreta, comprovado por IVUS, o que dá suporte a essa orientação.

Ainda faltam estudos de regressão para os que cessam o tabagismo e quanto ao álcool há estudos mostrando maior calcificação das placas nos estilistas.

#### FÁRMACOS

Há uma gama de estudos com estatinas, ezetimiba e mais recentemente com inibidores da PCSK-9 (proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9) demonstrando evidente regressão de placas ou ao menos estabilização comparado com grupos placebos que mostram progressão da doença.

Outros fármacos foram estudados, como anticoagulantes, niacina antidiabéticos do grupo das glitazonas e de uma forma geral, um ou outro resultado com menos progressão do que o placebo, mas que não são consistentes o suficiente. Por último, dado a presença de grande quantidade de Lp(a) em placas, estudos devem avaliar os efeitos de novos fármacos que vão interferir em pequenos RNAs que pode bloquear assim a síntese dessa lipoproteína, implicada diretamente no processo aterosclerótico.

#### CONCLUSÃO

O futuro certamente vai utilizar mais essas tecnologias de imagem para melhor avaliar novos fármacos que estão sendo testados e, mais à frente, certamente e principalmente em casos selecionados, poderemos acompanhar a evolução para a progressão, estabilização ou regressão de placas em indivíduos de maior risco de eventos cardiovasculares. Além de manter estas estratégias múltiplas de tratamento que comprovadamente reduzem eventos cardiovasculares e não podemos nos esquecer das orientações atuais que orientam o tratamento na presença da doença aterosclerótica<sup>(9)</sup>.

#### REFERÊNCIAS

1. Nowbar AN, Gitto M, Howard JP, Francis DP, Al-Lamee R. Mortality from ischemic heart disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2019;12:e005375.
2. Badimon L, Vilahur G. Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture. *J Intern Med*. 2014;276:618-632.
3. Camare C, Pucelle M, Negre-Salvayre A, Salvayre R. Angiogenesis in the atherosclerotic plaque. *Redox Biol*. 2017;12:18-34.
4. Sandfort V, Lima JA, Bluemke DA. Noninvasive imaging of atherosclerotic plaque progression: status of coronary computed tomography angiography. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8:e003316.
5. Ahmadi A, Argulian E, Leipsic J, Newby DE, Narula J. From subclinical atherosclerosis to plaque progression and acute coronary events: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:1608-1617.
6. Puchner SB, Liu T, Mayrhofer T, et al. High-risk plaque detected on coronary CT angiography predicts acute coronary syndromes independent of significant stenosis in acute chest pain: results from the ROMICAT-II trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:684-692.
7. Raber L, Koskinas KC, Yamaji K, et al. Changes in coronary plaque composition in patients with acute myocardial infarction treated with highintensity statin therapy (IBIS-4): a serial optical coherence tomography study. *J Am Coll Cardiol Img*. 2019;12:1518-1528.
8. Bhandi R, Guan M, Zhao Y, Humphries KH, Mancini GBJ. Coronary atheroma regression and adverse cardiac events: a systematic review and meta-regression analysis. *Atherosclerosis*. 2019;284:194-201.
9. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afune Neto A et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose - 2017. *Arq Bras Cardiol* 2017; 109(2Supl.1):1-76.

## O PRESENTE E O FUTURO

### REVISÃO DO ESTADO DA ARTE DO JACC

# Manejo da cardiomiopatia hipertrófica



## Revisão do Estado da Arte do JACC

Barry J. Maron, MD,<sup>a</sup> Milind Y. Desai, MD,<sup>b</sup> Rick A. Nishimura, MD,<sup>c</sup> Paolo Spirito, MD,<sup>d</sup> Harry Rakowski, MD,<sup>e</sup> Jeffrey A. Towbin, MD,<sup>f</sup> Joseph A. Dearani, MD,<sup>g</sup> Ethan J. Rowin, MD,<sup>a</sup> Martin S. Maron, MD,<sup>a</sup> Mark V. Sherid, MD<sup>h</sup>

### RESUMO

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH), uma doença cardíaca primária relativamente comum, distribuída pelo mundo e muitas vezes herdada, transformou-se em um problema de saúde contemporâneo que pode ser tratado com opções eficazes em alterar a história natural conforme vias adversas personalizadas específicas em pacientes de todas as idades. Pacientes com CMH que desenvolvem complicações relacionadas à doença podem se beneficiar de uma estratificação de risco aprimorada na qual os principais marcadores selecionam os pacientes de forma confiável para desfibrilação profilática e prevenção de morte súbita arritmica; miectomia cirúrgica de baixo risco e alto benefício (com alcoolização septal percutânea como alternativa seletiva) para reverter insuficiência cardíaca progressiva causada pela obstrução da via de saída; anticoagulação profilática para prevenir acidente vascular cerebral embólico relacionado à fibrilação atrial e técnicas de ablação que diminuem a frequência de episódios paroxísticos; e, em alguns casos, transplante cardíaco para pacientes sem obstrução em estágio terminal. Essas inovações melhoraram os desfechos de maneira substancial, com redução significativa da morbidade e da mortalidade relacionada à CMH para 0,5%/ano. Estratégias farmacológicas paliativas com inotrópicos negativos disponíveis atualmente podem controlar os sintomas a curto prazo em alguns pacientes, mas, em geral, não alteram o curso clínico a longo prazo. Cabe ressaltar que uma proporção substancial de pacientes com CMH (principalmente aqueles sem obstrução da via de saída) apresenta um curso estável/benigno sem intervenções maiores. O painel de especialistas avaliou criticamente todos os dados disponíveis e apresentou percepções e recomendações sobre o manejo com princípios concisos para a tomada de decisões clínicas. (J Am Coll Cardiol 2022;79:390-414) © 2022 Os autores. Publicado por Elsevier em nome da American College of Cardiology Foundation. Este é um artigo de acesso aberto sob a licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

***A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é reconhecida hoje como uma doença contemporânea tratável e relativamente comum que pode não ser progressiva, com potencial de baixa mortalidade e compatível com uma expectativa de vida normal ou prolongada.***

### INTRODUÇÃO

A CMH é uma doença cardíaca hereditária relativamente comum, com expressão fenotípica e genética

diversa e curso clínico complexo. Está distribuída pelo mundo e afeta ambos os sexos e diferentes raças, culturas e etnias<sup>1,2</sup>. Faz 60 anos desde a descrição patológica original de Teare<sup>1</sup> e a primeira descrição clínica abrangente do grupo Braunwald no início da década de 1960<sup>3</sup>. A CMH passou a ser diagnosticada com frequência crescente em praticamente qualquer momento da vida, desde a infância até a idade avançada<sup>4-6</sup>. A prevalência estimada é de 1:500<sup>7</sup> na população geral com base no fenótipo da doença, sendo maior (1:200)<sup>8</sup> quando se consideram



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

<sup>a</sup>Instituto de CMH, Tufts Medical Center, Boston, Massachusetts, EUA; <sup>b</sup>Centro de CMH, Departamento de Medicina Cardiovascular, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, EUA; <sup>c</sup>Doenças Cardiovasculares, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, EUA; <sup>d</sup>Policlinico di Monza, Monza, Itália; <sup>e</sup>Centro Cardiovascular Peter Munk, Toronto General Hospital, Toronto, Ontário, Canadá; <sup>f</sup>Instituto do Coração do LeBonheur Children's Hospital, St. Jude Children's Research Hospital e University of Tennessee Health Science Center, Memphis, Tennessee, EUA; <sup>g</sup>Departamento de Cirurgia Cardiovascular, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, EUA; e <sup>h</sup>Programa de HCM, New York University Langone Health, Nova York, Nova York, 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 mais informações, acesse o [Author Center](#).

Manuscrito recebido 1 de setembro de 2021; manuscrito revisado recebido em 28 de outubro de 2021, aceito em 2 de novembro de 2021.

**ABREVIATURAS  
E ACRÔNIMOS**

**AS** = alcoolização septal  
**CDI** = cardioversor-desfibrilador implantável  
**CMH** = cardiomiopatia hipertrófica  
**FA** = fibrilação atrial  
**FE** = fração de ejeção  
**IC** = insuficiência cardíaca  
**NYHA** = New York Heart Association  
**RTG** = realce tardio por gadolínio  
**VE** = ventrículo esquerdo

transmissão familiar, casos subclínicos e mutações patogênicas no sarcômero. Portanto, 750.000 norte-americanos ou mais podem ter CMH. No entanto, somente cerca de 100.000 pacientes são identificados clinicamente<sup>9</sup>, o que sugere o subdiagnóstico da CMH. Assim, os cardiologistas podem estar cientes de apenas uma pequena proporção de pacientes dentro do amplo espectro da doença (fenômeno conhecido como “ponta do *iceberg*”).

Considerada até pouco tempo atrás uma doença sombria, implacável e maligna com poucas opções de tratamento eficazes, a CMH evoluiu substancialmente em termos de narrativa clínica<sup>10</sup>. Nos últimos 20 anos, ao lado do aumento do reconhecimento clínico, incluindo subgrupos benignos de baixo risco sem sintomas significativos ou deficiências<sup>1,5,6,10</sup>, surgiram estratégias de manejo eficazes no combate às complicações mais graves da CMH para melhorar o curso clínico. Os resultados incluíram taxas de morbidade e mortalidade muito menores e maior probabilidade de uma longevidade normal com boa qualidade de vida para adultos e crianças e com sobrevida possível até os 70 a 90 anos<sup>1,4-6,11-19</sup> (*Ilustração Central, Figuras 1 e 2*).

Intervenções e tratamentos contemporâneos, personalizados para ter como alvo as vias adversas, reduziram a mortalidade por CMH em >10 vezes, de 6%/ano nos relatos iniciais para 0,5%/ano<sup>1,11,15,17</sup>. Atualmente, trata-se de uma das taxas mais baixas entre todos os principais riscos à vida relacionados a doenças (por exemplo, câncer, distúrbios neurológicos e insuficiência cardíaca [IC] congestiva)<sup>14</sup> (*Figura 3*). Com as opções de manejo disponíveis hoje, a mortalidade atribuída especificamente à CMH passou a ser, de forma geral, incomum e limitada a uma minoria de pacientes sem obstrução e com IC refratária progressiva<sup>20-22</sup>.

O reconhecimento de tais avanços clínicos na CMH, um problema menos comum na prática cardiovascular do que as valvopatias e as cardiopatias isquêmicas, pode não ter uma penetração tão rápida e completa na consciência das comunidades de médicos e pacientes. Portanto, uma melhor compreensão dessa doença complexa, muitas vezes mergulhada em controvérsias, representa o incentivo e a justificativa para a reunião deste consórcio de especialistas em prol dos princípios mais contemporâneos de diagnóstico e manejo clínico da CMH.

**O PAINEL DE ESPECIALISTAS DO JACC**

O Painel de Especialistas é composto exclusivamente por profissionais clínicos e líderes de opinião, cada um com o mais alto nível de experiência pessoal com CMH nos principais centros dedicados a essa doença. Este

**DESTAQUES**

- Os tratamentos contemporâneos foram capazes de transformar a CMH em uma doença que pode ser tratada e que apresenta morbimortalidade relativamente baixa.
- A morte súbita em pacientes com CMH pode ser prevenida através da estratificação de risco e do uso de CDIs.
- A miectomia cirúrgica, realizada em centros especializados, tornou-se altamente eficaz e de baixo risco para aliviar os sintomas e a obstrução da via de saída.

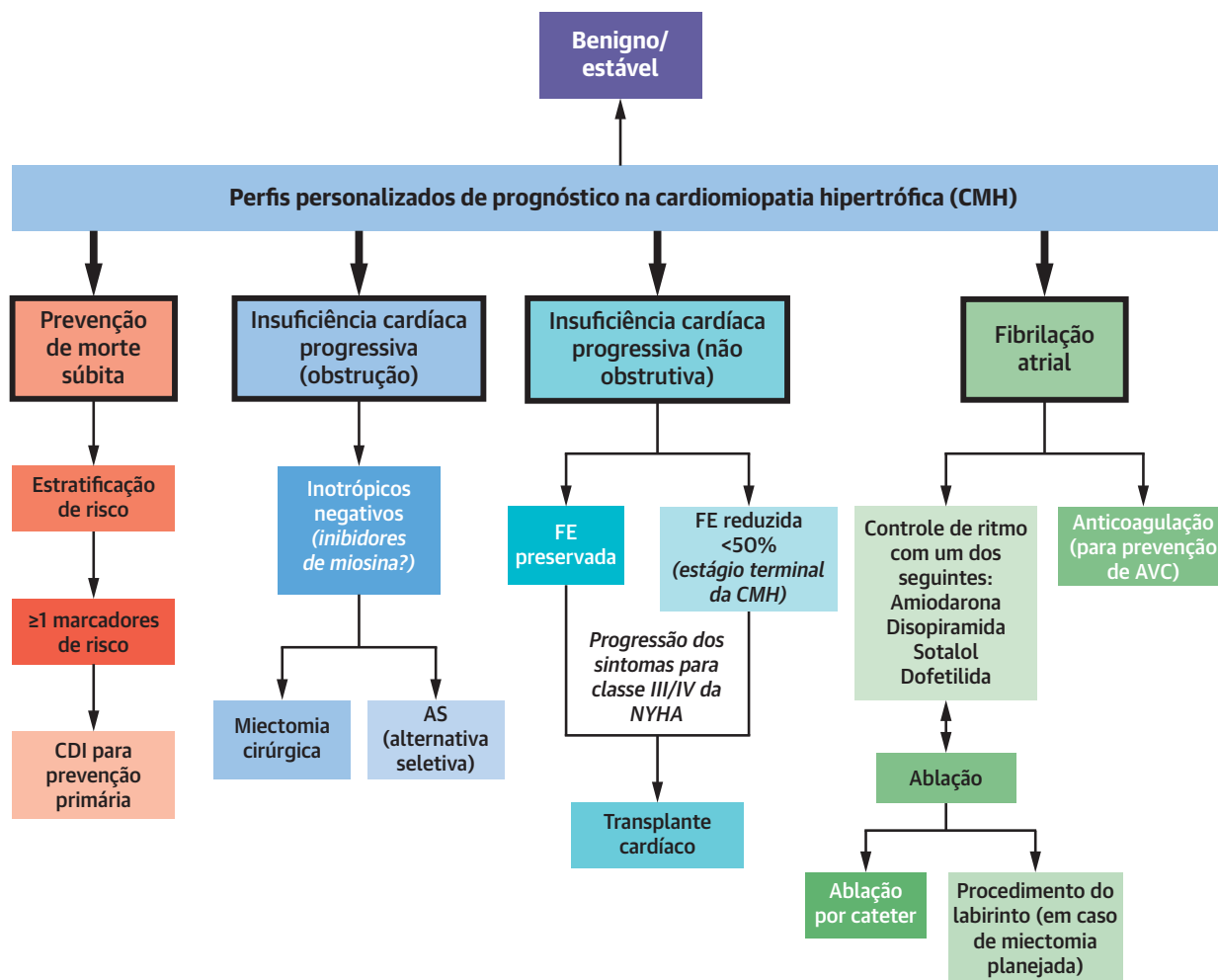
documento de consenso partiu de uma abordagem sistemática resumida para produzir recomendações e percepções baseadas em evidências que refletem uma extensa experiência prática (um acumulado de 250 anos), derivada de interações diretas com pacientes com CMH ao longo de décadas, bem como o conhecimento adquirido a partir de pesquisas pessoais e a literatura revisada por pares.

O nosso objetivo é criar um modelo de melhores cuidados conciso, mas abrangente, com base nos fluxogramas de decisão para cenários de CMH comumente encontrados na prática clínica e na literatura mais atualizada (incluindo 2021), enfatizando o progresso feito no diagnóstico e no tratamento. Ainda, desejamos ressaltar que uma doença muitas vezes diferenciada, como a CMH, pode não se prestar prontamente a categorizações rígidas de diretrizes que nem sempre conseguem capturar de maneira adequada a complexidade da doença ou as realidades da prática clínica<sup>4-6</sup>. Portanto, apresentamos os princípios essenciais para a tomada de decisões na CMH utilizando a linguagem clínica do “mundo real”. A flexibilidade proporcionada pelo presente formato de estado da arte representa uma distinta vantagem nesse sentido.

Estas recomendações de especialistas oferecem facilidade de interrogação para identificar princípios de tomada de decisão, sem restringir o diagnóstico ou o manejo de pacientes individuais. Embora os integrantes do painel apoiem (e promovam) as vantagens de programas de centros de referência multidisciplinares especializados em CMH como modelos de cuidado<sup>1,4-6,13</sup>, um objetivo tão importante quanto é informar de forma mais ampla os profissionais cardiovasculares que cuidam da maioria dos pacientes com CMH em ambientes de cardiologia geral fora dos centros de referência.

Além disso, reconhecemos que nenhum conjunto de recomendações pode abranger todos os cenários clínicos e as decisões de manejo concebíveis para uma

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Diretrizes de manejo da cardiomiopatia hipertrófica



Maron, B.J. et al. J Am Coll Cardiol. 2022;79(4):390-414.

Os perfis personalizados que ditam o prognóstico e as estratégias de manejo eficazes para CMH mostrados **abaixo** estão alinhados com as 4 vias adversas específicas. Somente cerca de 10% dos pacientes estão sujeitos a >1 dessas vias da doença. AS = alcoólização septal; AVC = acidente vascular cerebral; CDI = cardioversor-desfibrilador implantável; CMH = cardiomiopatia hipertrófica; FE = fração de ejeção; NYHA = New York Heart Association.

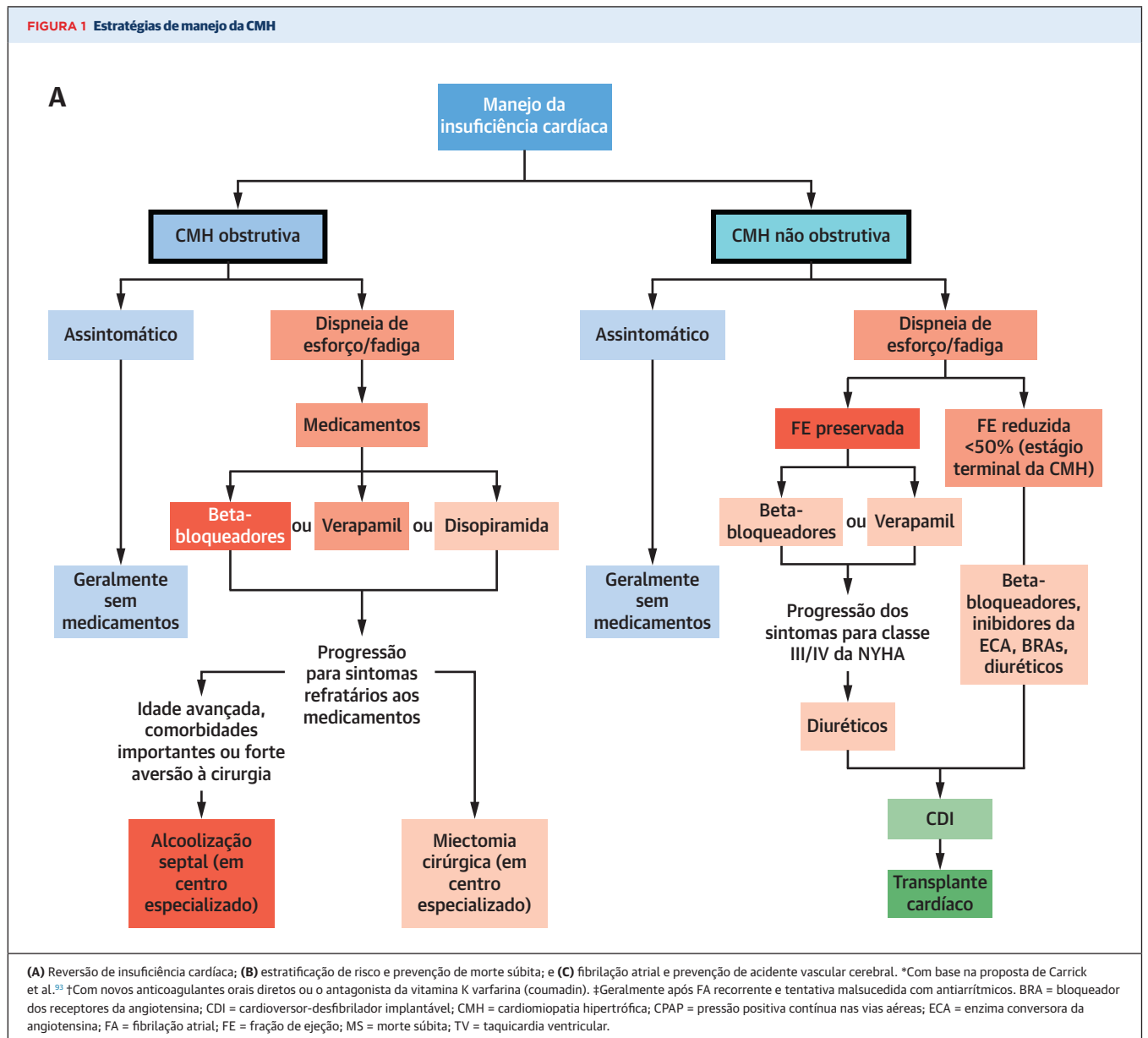
doença como a CMH e que a implementação de estratégias contemporâneas eficazes pode ainda não estar disponível para cada paciente ou em todos os locais. De fato, a CMH é uma doença heterogênea e com taxa de eventos relativamente baixa, composta por vários subgrupos de pacientes<sup>1</sup>, alguns dos quais podem não se encaixar facilmente nos dados disponíveis, principalmente considerando o volume desconcertante de informações encontradas na literatura, às vezes sobrecarregadas por mensagens contraditórias<sup>1</sup>. Nossas recomendações permitem preferências pessoais e participação ativa de pacientes com informações completas, em conjunto com a avaliação do médico (com base em conhecimento, experiência, perspicácia

e intuição) para resolver de forma racional as ambiguidades que inevitavelmente cercam as decisões de tratamento para uma doença diferenciada como a CMH, o que depende em grande parte de dados não randomizados de registros observacionais.

### PREVENÇÃO DE MORTE SÚBITA

*Antes considerada a causa mais comum de morte súbita em jovens, a prevenção desses eventos é hoje uma realidade em virtude de um algoritmo de risco aprimorado com marcadores preditivos e penetração do uso de cardioversores-desfibriladores implantáveis (CDIs) nessa população de pacientes.*

FIGURA 1 Estratégias de manejo da CMH

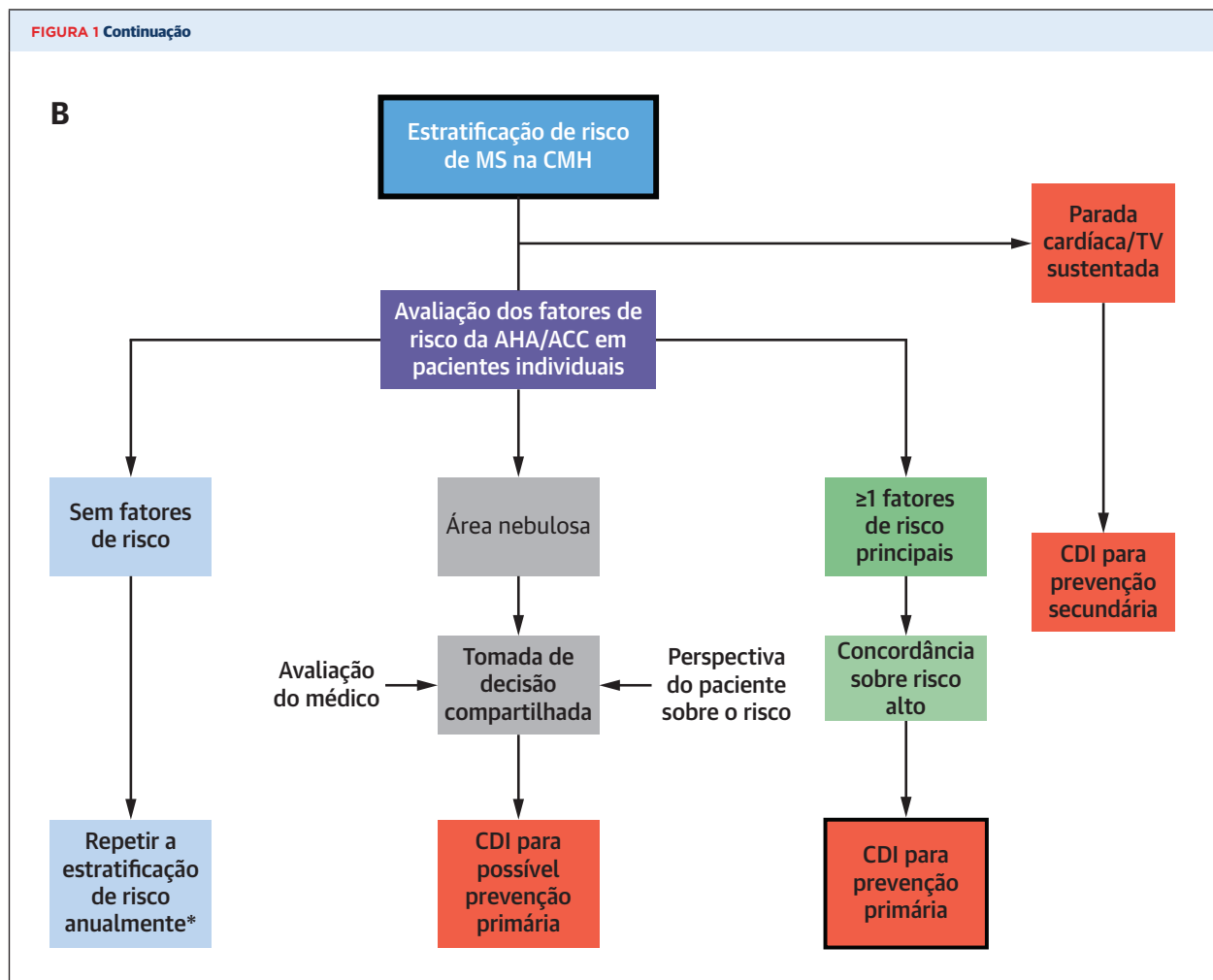


Continua na próxima página

**CONTEXTO.** Historicamente, o espectro da morte súbita inesperada é a complicação mais visível e devastadora da CMH em pacientes jovens, embora seja relativamente incomum (0,9%/ano) e >3 vezes menos prevalente do que a IC progressiva ou fibrilação atrial (FA) em coortes de CMH<sup>1,11,15,23,24</sup>. Os CDIs, vale ressaltar, foram introduzidos para prevenção primária da CMH há 20 anos, após um estudo clínico de referência<sup>25</sup> demonstrar que o dispositivo foi eficaz em encerrar taquiarritmias ventriculares sustentadas provavelmente desencadeadas por circuitos de reentrada<sup>11,15</sup>. Seu mecanismo subjacente é muito diferente daquele da doença arterial coronariana, isto é, o paciente está sujeito a obstrução da via de saída

do ventrículo esquerdo (VE), hipertrofia acentuada, disfunção diastólica e isquemia microvascular<sup>1</sup> (Figura 4).

Posteriormente, a disseminação dos CDIs para milhares de pacientes com CMH resultou em um paradigma de manejo<sup>11</sup> no qual há um consenso de que esses dispositivos são altamente eficazes na prevenção de morte súbita em pacientes de alto risco e reduziram o número desses eventos. Houve, assim, uma diminuição significativa da taxa de mortalidade da CMH (hoje em 0,5%/ano), incluindo subconjuntos de pacientes de baixo risco com doença benigna e estável<sup>1,10,13-15,17</sup>. A eficácia dos CDIs em populações hospitalares de CMH, juntamente com a aparente raridade de eventos na



Continua na próxima página

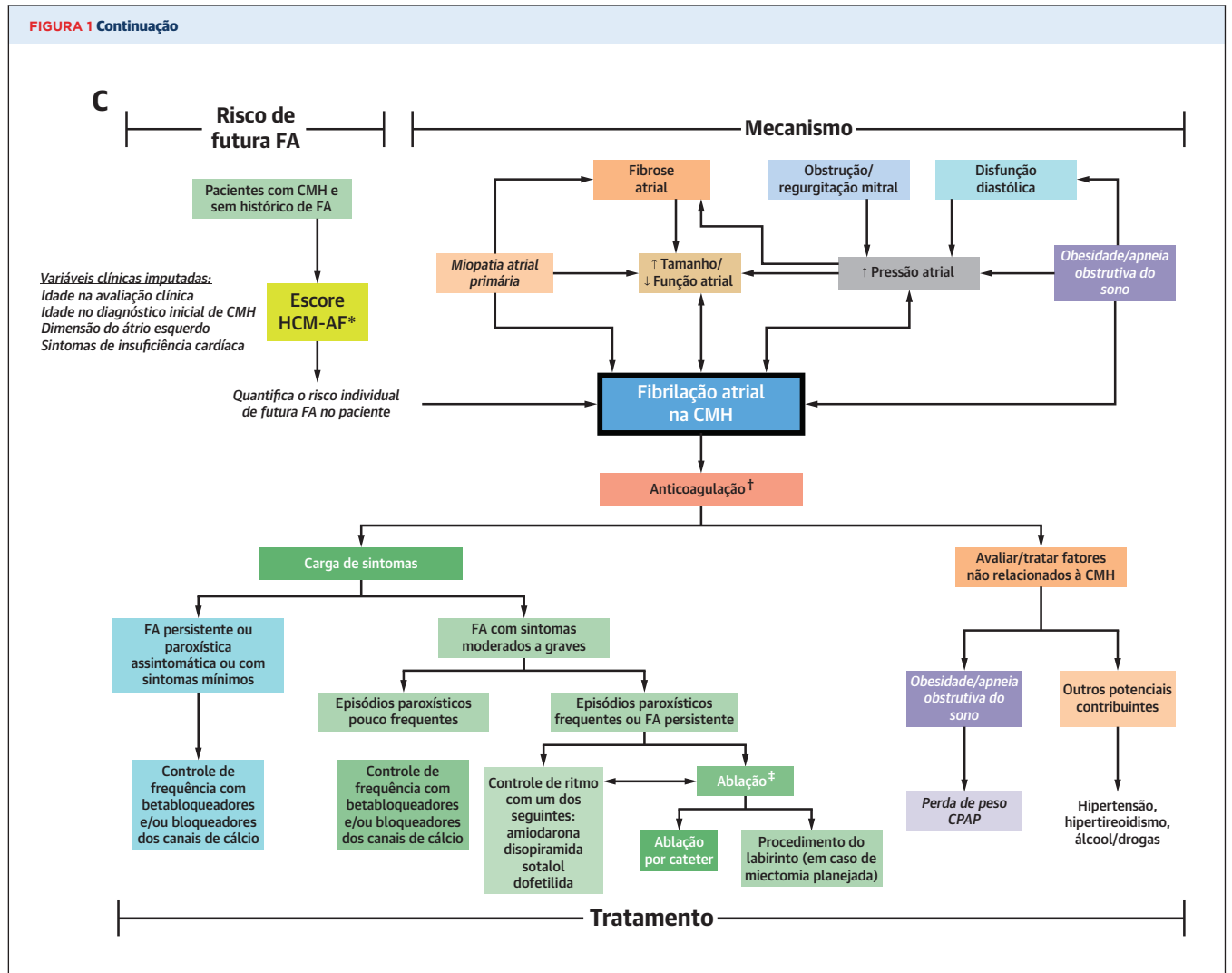
comunidade sem diagnóstico prévio<sup>26</sup>, sugere que a morte súbita relacionada à CMH pode não ser tão comum quanto considerado anteriormente.

**ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO.** Foram realizados estudos de estratificação de risco em diversas coortes em várias partes do mundo, com uso da estratégia de marcadores de risco individuais da AHA/ACC, a saber, a identificação de  $\geq 1$  marcadores de risco convencionais considerados relevantes e primários dentro do perfil clínico individual do paciente e suficientes para justificar a forte consideração de implante de CDI para prevenção primária (Ilustração Central, Figura 1B, Tabelas 1 e 2). Os marcadores de risco de morte súbita mais comumente associados à terapia com CDI em pacientes adultos com CMH foram recomendados repetidas vezes na literatura e nas diretrizes de CMH (American College of Cardiology [ACC]/European Society of Cardiology [ESC] 2003, ACC/American Heart Association [AHA] 2011 e AHA/ACC 2020, AHA/ACC/Heart Rhythm Society

[HRS] 2017, algoritmo aprimorado da ACC/AHA 2019 e AHA/ACC 2020)<sup>4-6,27</sup> (Tabela 1). Estão incluídos síncope inexplicada recente com ou sem obstrução da via de saída; histórico familiar de morte súbita relacionada à CMH em parente próximo; aneurisma apical acinético ou discinético da parede fina do VE com tecido cicatricial regional<sup>28</sup>; episódios repetitivos e/ou prolongados de taquicardia ventricular não sustentada no monitoramento ambulatorial; realce tardio com gadolínio (RTG) extenso (fibrose)<sup>29</sup>, incluindo progressão para estágio terminal; e hipertrofia ventricular esquerda (HVE) maciça (espessura da parede  $\geq 30$  mm) (Figura 5), embora os padrões individuais de distribuição da espessura da parede do VE não sejam exatamente preditores de morte súbita (ou IC). Nenhum marcador de risco se aplica a todos os pacientes suscetíveis a morte súbita.

Não raramente, os cenários de estratificação de risco podem envolver um grau de ambiguidade quando os dados são insuficientes para permitir recomendações definitivas. Em tais “zonas nebulosas” inevitáveis, a



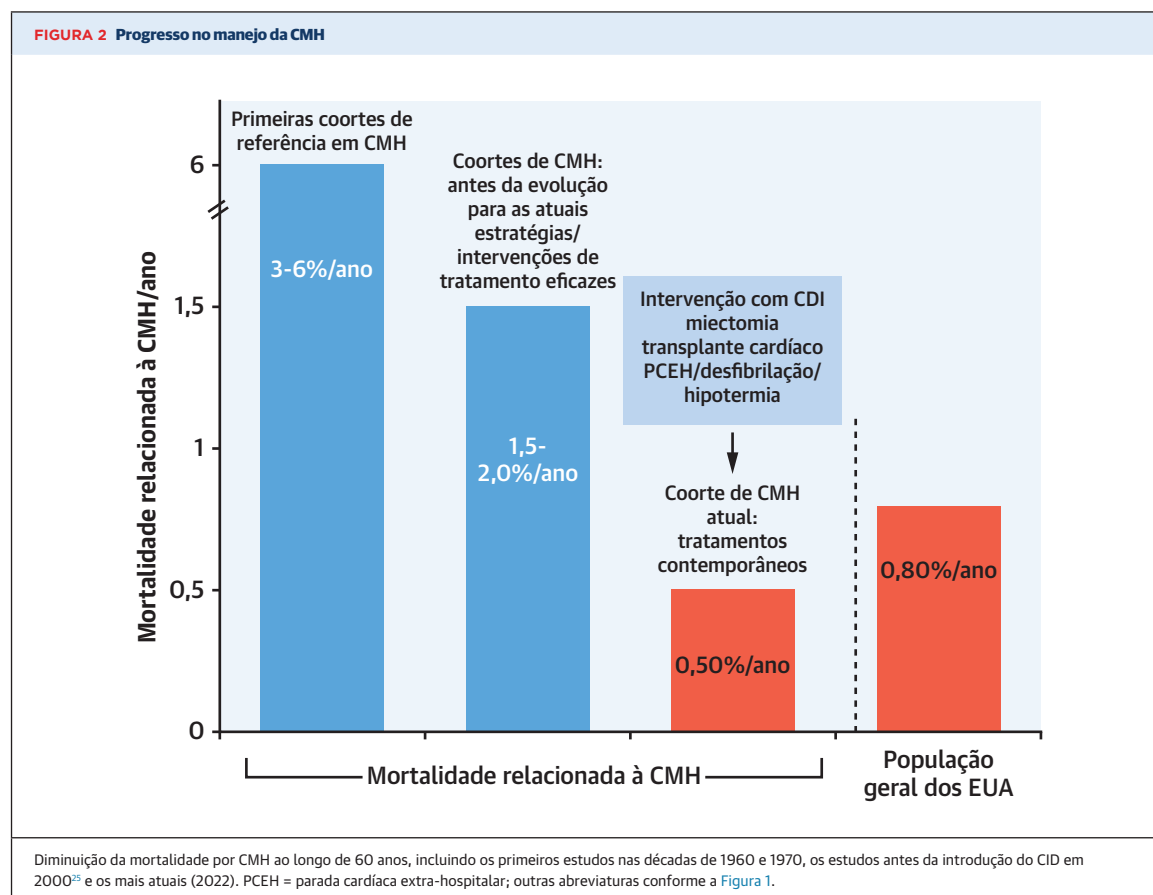


tomada de decisão relacionada ao CDI pode depender de mediadores, incluindo RTG extenso, doença cardíaca isquêmica coexistente, alcoolização septal (AS) prévia ou gradiente de repouso acentuado na via de saída<sup>1,11,13,15,17,29,30</sup> (Tabela 1). O poder preditivo dos fatores de risco individuais de morte súbita também é influenciado pela idade, isto é, há marcadores de risco mais relevantes em pacientes jovens e de meia-idade, mas substancialmente menos relevantes em adultos estáveis com sobrevida >60 anos (taxa de morte súbita de 0,2%/ano)<sup>31</sup>, para quem os CDIs profiláticos são desaconselhados ou recomendados caso a caso<sup>11</sup>.

**DECISÕES E TERAPIA COM CDI.** Em estudos multicêntricos realizados em vários países, as intervenções com CDI para prevenção primária que encerram taquiarritmias malignas sustentadas (taquicardia ventricular [TV]/fibrilação ventricular [FV] rápidas) ocorrem a

uma taxa de 3-4%/ano (com média de idade de 45 anos) e 10%/ano para prevenção secundária (após parada cardíaca ressuscitada), com múltiplas intervenções ocorrendo em um terço dos pacientes (Figura 6, Tabela 2)<sup>1,15,16,25,32</sup>. Ao contrário da cardiopatia isquêmica, as intervenções com dispositivo na CMH não estão associadas a morbimortalidade posterior relacionada à doença, como IC, múltiplas hospitalizações, morte súbita e disfunção psicológica<sup>33</sup>.

É importante ressaltar que o momento apropriado da terapia com CDI é altamente imprevisível, o que pode ser atribuído ao substrato eletrofisiológico único da CMH (Figura 4), isto é, o tempo decorrido desde o implante (reconhecimento do status de risco alto) até o primeiro tratamento com CDI é variável, incluindo períodos prolongados ≥10 anos em mais de um terço dos pacientes (chegando a 17 anos), e sem evidência objetiva de aumento do risco ao longo desse intervalo<sup>32</sup>. Uma

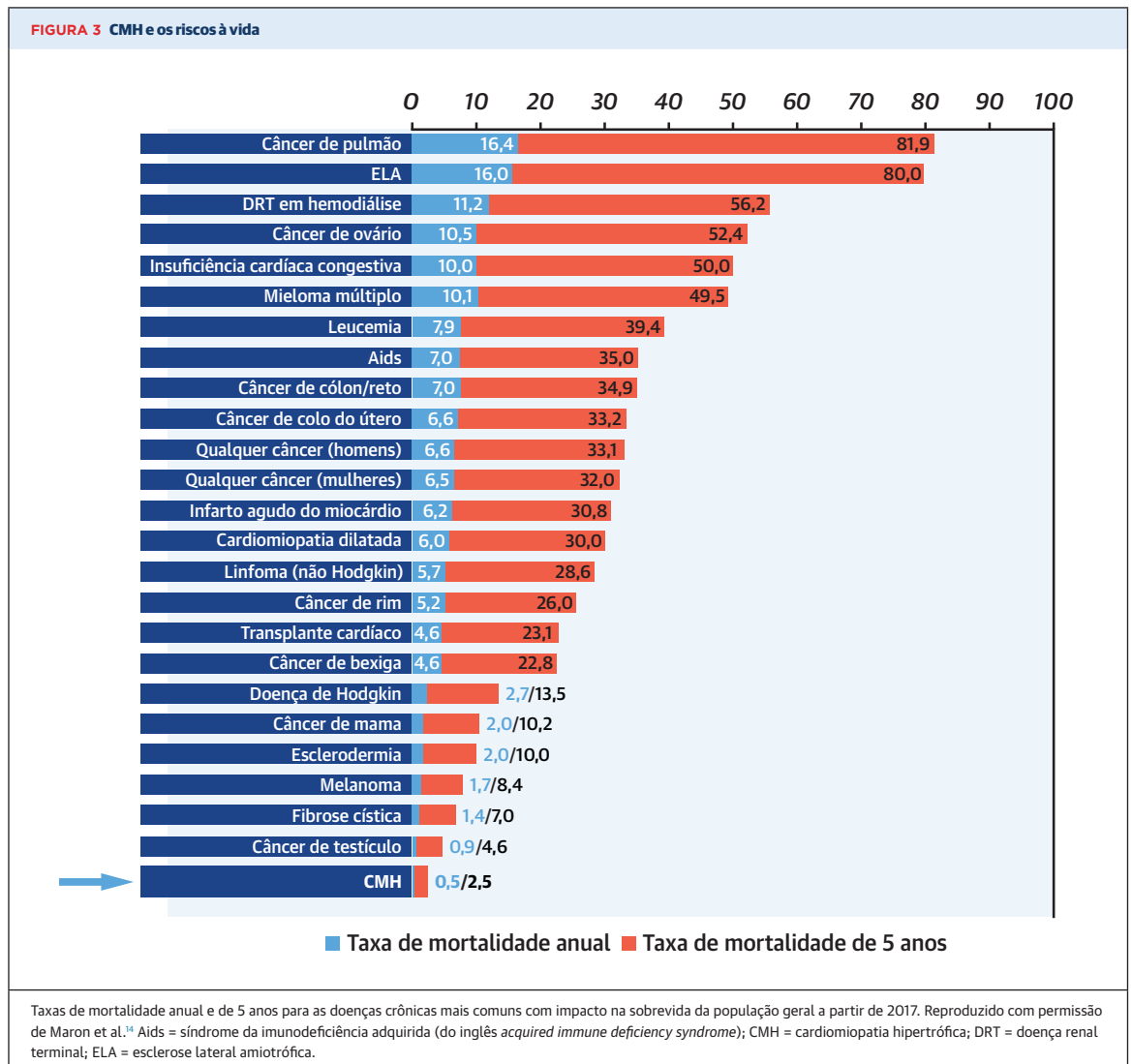


iniciativa compreendendo 17 anos de prática clínica, realizada em uma grande coorte de mais de 2.000 pacientes consecutivos<sup>13</sup>, utilizou marcadores de risco (em conjunto com as diretrizes de 2020 da AHA/ACC)<sup>6</sup> para tomar decisões prospectivas em relação ao uso de CDI em pacientes individuais. Com uma sensibilidade de 95%, essa estratégia identificou de forma confiável uma alta proporção de candidatos a CDI em risco que posteriormente se beneficiaram da terapia com dispositivo profilático, com encerramento de taquiarritmias ventriculares letais a uma taxa 50 vezes maior do que aquela do pequeno subgrupo que sofreu morte súbita sem CDI<sup>13</sup>, dos quais 40% receberam recomendação de CDI com marcadores de risco, mas recusaram (Figura 6). O número de implantes de CDI necessários para encerrar a TV/FV em 1 paciente foi de 6:1, semelhante ao de ensaios randomizados sobre uso do desfibrilador em pacientes comprometidos com cardiopatia isquêmica<sup>15</sup>.

As decisões de implante de CDIs podem ser desafiadoras, principalmente quando as evidências disponíveis são insuficientes para definir com segurança o nível de risco. A ambiguidade pode ser resolvida a partir da intuição/avaliação clínica abrangente do médico e do

raciocínio clínico, bem como de interações transparentes com pacientes e familiares que tenham acesso a todas as informações necessárias, incluindo benefícios e limitações da estratificação de risco e dos CDIs<sup>34</sup>. Esse processo leva em consideração as atitudes pessoais variadas dos pacientes em relação ao risco de morte súbita e aos dispositivos implantados, incluindo perspectivas em diferentes países e culturas. O risco de morte súbita na CMH não se difere por sexo ou raça, embora os CDIs sejam implantados com menos frequência em minorias<sup>35,36</sup>.

Para prevenção primária, há preferência pelos dispositivos de câmara única para diminuir a probabilidade de problemas com cabo-eletrodo a longo prazo. De fato, as considerações sobre o uso de CDIs devem sempre ponderar a possibilidade de complicações relacionadas ao dispositivo, incluindo choques inapropriados geralmente desencadeados por taquicardias supraventriculares ou sinusais, mais comuns em pacientes mais jovens<sup>11,15</sup>. No entanto, houve diminuição dos choques inapropriados (hoje a taxa é de 1%/ano) devido a ajustes conservadores padronizados na programação do dispositivo após 2012, com base em pontos de corte/limites de frequência mais altos e intervalos de



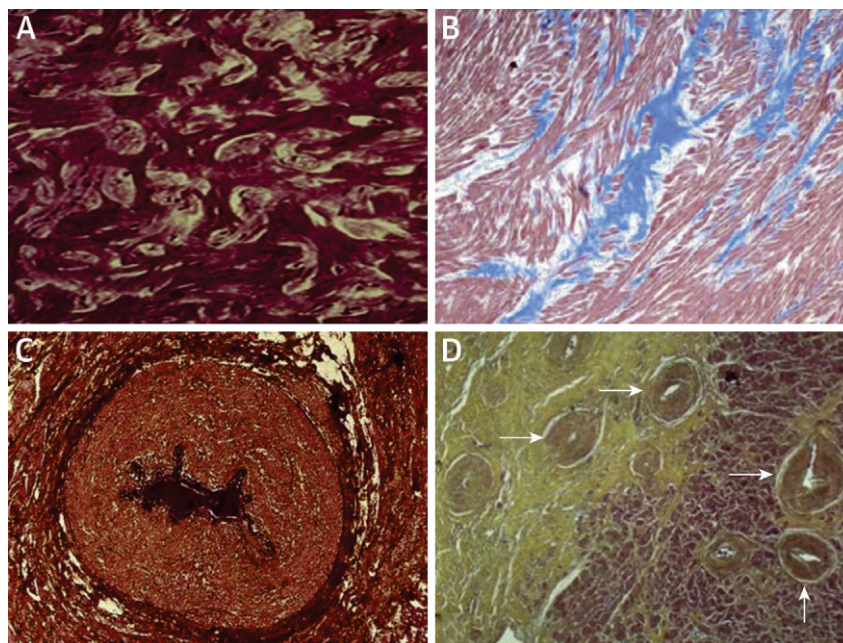
deteção mais longos de acordo com as recomendações de consenso<sup>11,15,32</sup>. Cerca de 10% dos pacientes apresentam outras complicações significativas relacionadas ao dispositivo, incluindo fraturas e deslocamento de cabo-eletrodo e infecções de loja ou cabo-eletrodo, ou à extração de cabo-eletrodo (taxa de 1%/ano)<sup>32</sup>.

Apesar das possíveis complicações do dispositivo, o benefício líquido dos CDIs profiláticos favorece as estratégias de prevenção de morte súbita para preservação da vida<sup>1,11,15-17,28,32,37</sup>. Potenciais consequências adversas do cabo-eletrodo permanente para o sistema venoso em pacientes jovens com CMH de alto risco levaram ao interesse pelo CDI subcutâneo. Esse sistema demonstrou ser confiável em um pequeno grupo de pacientes com CMH com diversos fenótipos da doença (taxa de intervenções de 5%/ano)<sup>38</sup>. As limitações incluem ausência de função de estimulação, o que tornaria os implantes transvenosos

mais aconselháveis em alguns subgrupos, como aneurisma apical do VE, e, não raro, choques inapropriados causados por sensibilidade excessiva da onda T.

**CDIs EM CRIANÇAS.** A estratificação de risco em crianças com CMH foi dificultada pela falta de consenso geral para definição de marcadores de risco e por relatos de populações de pacientes heterogêneas e relativamente pequenas que podem incluir outras doenças com HVE. A abordagem da AHA/ACC envolvendo  $\geq 1$  marcadores de risco individuais também tem sido mais eficaz na seleção de pacientes jovens para implantes de prevenção primária e prevenção eficaz de morte súbita<sup>5,13,39,40</sup>. Como em adultos com CMH, a terapia apropriada em crianças ocorre a uma taxa de 3,5%-5%/ano<sup>11,15,39-42</sup>, sendo que um estudo relatou sensibilidade particularmente alta e nenhuma morte súbita com

**FIGURA 4** Histopatologia



Mecanismo subjacente envolvendo miocárdio e CMH. **(A)** Arquitetura desorganizada com miócitos dispostos em ângulos oblíquos e perpendiculares, possivelmente responsável pela arritmogenicidade. **(B)** Fibrose intersticial (matriz, em azul) responsável em parte pela espessura do VE. **(C)** Vasculopatia: arteríola coronária intramural de lúmen estreito e paredes espessas (doença de pequenos vasos), provavelmente a base da isquemia microvascular. **(D)** Arteríolas intramurais dentro e nas proximidades da fibrose de substituição mostrada em menor aumento (setas).

CDIs<sup>40</sup>. Nessa faixa etária, os marcadores preditivos de morte súbita predominantes foram síncope inexplicada, histórico familiar de morte súbita relacionada à CMH, HVE maciça e, possivelmente, TV não sustentada<sup>46</sup>. Cabe ressaltar, no entanto, que o escore de risco da ESC não pode ser usado em pacientes abaixo de 16 anos para identificar alto risco, mesmo que as mortes súbitas ocorram com alguma frequência nessa faixa etária<sup>4,47</sup>.

Devido à escassez de dados sobre desfechos relevantes em pacientes jovens em crescimento rápido e com tamanho corporal pequeno, recomenda-se cautela no uso do escore Z como estratégia primária em vez da espessura absoluta da parede para definir HVE extrema como um marcador de morte súbita. Isso pode levar a um excesso de implantes em pacientes jovens de baixo risco, uma vez que as intervenções terapêuticas em crianças/adolescentes ocorrem com mais frequência no limiar absoluto de  $\geq 30$  mm de espessura da parede do VE<sup>40</sup>.

**ESCORE DE RISCO DA ESC.** A ESC criou um escore de risco para tomada de decisão disponível on-line e derivado de um modelo de regressão logística multivariável que estima o risco de morte súbita com base em uma fórmula complexa composta de 7 variáveis binárias ou contínuas (apenas 4 delas são associadas a morte súbita na literatura)<sup>4,47</sup>.

Utilizando a estatística C (concordância), o escore de risco da ESC busca distinguir entre pacientes de alto e de baixo risco que apresentarão (ou não) eventos de morte súbita ao longo de 5 anos. Entretanto, esse instrumento de risco é associado a uma baixa sensibilidade para predição de eventos de morte súbita tanto em adultos quanto em crianças (isto é, sensibilidade de apenas 33% em comparação com 95% para a estratégia de marcadores de risco da AHA/ACC), o que, na teoria, deixa muitos pacientes desprotegidos sem CDIs<sup>11,13,15,45</sup>.

O escore de risco da ESC não foi testado em estudo prospectivo com população de CMH externa independente para avaliação de desfechos individuais e eficácia do CDI. No entanto, o instrumento tem sido aplicado repetidas vezes em coortes retrospectivas de adultos e crianças com desfecho clínico conhecido (nos Estados Unidos [EUA], Canadá, China e Coreia), com baixa sensibilidade, mostrando-se incapaz de identificar a maioria dos pacientes que apresentam eventos arrítmicos<sup>15,45</sup>.

As limitações do escore de risco estatístico da ESC emanam da dificuldade de aplicar um modelo matemático rígido para predição de morte súbita em pacientes individuais afetados por uma doença cardíaca heterogênea, com a inevitabilidade de restringir a avaliação do médico ou sem a flexibilidade de evoluir à medida

**TABELA 1 Principais marcadores clínicos recomendados para a atual estratificação de risco de CMH<sup>a</sup>**

Histórico familiar de morte súbita <sup>b</sup>	Morte súbita causada definitivamente ou provavelmente por CMH, em geral quando ocorre em ≥1 parentes de primeiro grau, ou outros parentes próximos, com <50 anos.
Hipertrofia extrema do VE <sup>b</sup>	Espessura da parede ≥30 mm em qualquer segmento do VE por ecocardiografia e/ou RMC; esse marcador morfológico também é considerado se houver valores limítrofes de 28 ou 29 mm em pacientes individuais, a critério do cardiologista responsável <sup>c</sup> .
Síncope recente inexplicável <sup>b</sup>	Um ou mais eventos recentes e inexplicáveis envolvendo perda de consciência que, pelo histórico, dificilmente seriam uma síncope neuromediada (vasovagal) <sup>d</sup> .
Taquicardia ventricular não sustentada (TVNS) <sup>e</sup>	Três ou mais episódios curtos de batimentos ventriculares consecutivos e/ou ≥1 ocorrências prolongadas de ≥10 batimentos, a uma frequência de >130/min, geralmente ao longo de 24-48 h de monitoramento ambulatorial contínuo com eletrocardiograma (ECG).
RTG (fibrose)	Distribuição difusa e extensa de RTG representando fibrose, quantificada ou estimada por inspeção visual em cerca de ≥15% da massa do VE, isoladamente ou em associação com outros marcadores de risco, e uma provável fonte de taquiarritmias ventriculares <sup>f</sup> .
CMH em estágio terminal	Disfunção sistólica com fração de ejeção <50% por ecocardiografia ou RMC, geralmente em pacientes sintomáticos sem obstrução da via de saída que podem ser considerados potenciais candidatos a transplante cardíaco.
Aneurisma apical do VE	De tamanho variável e caracterizado por segmento acinético ou discinético de parede fina. Geralmente identificado por RMC (ou ecocardiografia com contraste), com tecido cicatricial miocárdico contíguo à "zona limítrofe", muitas vezes associado a hipertrofia apical e taquiarritmias ventriculares malignas.

Recomendação de Ommen et al.<sup>6</sup> e Maron et al.<sup>13</sup> <sup>a</sup> Duas outras variáveis, resposta anormal da pressão arterial ao exercício e obstrução da via de saída do VE (gradiente de repouso ≥50 mmHg), podem ser usadas para apoiar de forma seletiva decisões relacionadas ao cardioversor-desfibrilador implantável em alguns pacientes com ≥1 outros marcadores de risco, mas, quando isolados, não costumam ser considerados evidências suficientes para apoiar as recomendações de uso do cardioversor-desfibrilador implantável. <sup>b</sup> Mais importante fator na estratificação de risco de crianças e adolescentes. <sup>c</sup> A relação entre a espessura do VE e o risco de morte súbita é linear, embora a HVE leve não exclua necessariamente o risco de morte súbita; o padrão de HVE não prediz o desfecho da CMH, incluindo o desenvolvimento de insuficiência cardíaca. <sup>d</sup> Episódios de quase síncope também podem ser considerados, se houver provável origem arritmica. <sup>e</sup> O poder prognóstico da TVNS como fator de risco é provavelmente maior quando associada a outros marcadores, em especial o RTG acentuado, que pode ser responsável por taquiarritmias ventriculares; também se considera que a duração longa de TVNS (≥10 batimentos) apresente maior risco que a duração curta.<sup>15</sup> É necessária cautela quando as avaliações prognósticas se baseiam apenas na TVNS como fator de risco isolado devido à sua variabilidade e também à dificuldade em padronizar o tempo de monitoramento. Períodos prolongados e frequentes de palpitações podem representar taquiarritmias ventriculares importantes, principalmente quando associados ao comprometimento da consciência, mas requerem documentação por monitoramento com ECG. <sup>f</sup> Além do corte arbitrário de ≥15% da massa do VE (excluindo as áreas de inserção do ventrículo direito), demonstra-se uma relação linear entre o risco de morte súbita e a extensão do RTG, sugerindo que RTG de 10%-15% pode ser clinicamente relevante em alguns pacientes; RTG ausente ou focal (<5% da massa do VE) costuma ser considerado de baixo risco.

RMC = ressonância magnética cardíaca; RTG = realce tardio por gadolínio; VE = ventrículo esquerdo.

que surgem novas informações<sup>34</sup>. A ausência de dados de ressonância magnética cardíaca (RMC) na fórmula da ESC é um dos principais determinantes da baixa sensibilidade do escore, uma vez que marcadores baseados em RMC são associados a 20% das terapias com dispositivo apropriadas<sup>15</sup>.

O painel também questiona o valor dos escores da ESC para estimar quantitativamente o nível de risco

nas interações com os pacientes<sup>6</sup>, dada a imprecisão das estimativas de mortalidade anual e a dificuldade dos pacientes em entender e incorporar esses valores numéricos em suas circunstâncias clínicas pessoais.

Contudo, a especificidade atribuível ao escore da ESC sugere que ele poderia reduzir de forma modesta o número de implantes em pacientes de baixo risco, o que diminuiria o uso excessivo de CDI, embora ao custo

**TABELA 2 Experiência global com CDIs na CMH**

Primeiro autor	País	Ano	Estudo	Pacientes com CDI, n	Média de idade no implante, anos	Prevenção de morte súbita Intervencções de CDI apropriadas/ano		
						Primária	Secundária	Todas
Maron et al. <sup>25</sup>	Estados Unidos, Itália	2000	Multicêntrico	128	40	5	11	7
Jayatilke et al. <sup>101</sup>	Austrália	2004	Unicêntrico	22	N/A	10	17	11
Maron et al. <sup>16</sup>	Itália, Austrália, Estados Unidos	2007	Registro	506	42	3,6	10	—
Woo et al. <sup>102</sup>	Canadá	2007	Unicêntrico	61	46	4	—	—
Kiernan et al. <sup>103</sup>	Estados Unidos	2008	Unicêntrico	69	43	4,3	—	—
Lin et al. <sup>104</sup>	Estados Unidos	2009	Unicêntrico	181	44	4	—	—
Bos et al. <sup>105</sup>	Estados Unidos	2010	Dois centros	177	45	2,2-4,5	—	—
Syska et al. <sup>106</sup>	Polônia	2010	Unicêntrico	104	35	4	—	—
Prinz et al. <sup>107</sup>	Alemanha	2010	Unicêntrico	50	43	—	—	4-5
Schinkel et al. <sup>12</sup>	Países Baixos	2012	Metanálise	2.190	42	3,3	—	—
Vriesendorp et al. <sup>19</sup>	Países Baixos	2013	Unicêntrico	134	44	5,1	—	6,8
Maron et al. <sup>41</sup>	Itália, Grécia, Estados Unidos, Austrália (crianças)	2013	Registro	224	14	3,1	14	4,5
Konstantinou et al. <sup>108</sup>	Grécia	2016	Unicêntrico	37	49	—	—	7,2
Maron et al. <sup>33</sup>	Itália, Estados Unidos, Austrália	2018	Multicêntrico	486	44	3,7	—	10
Maron et al. <sup>13</sup>	Estados Unidos	2019	Unicêntrico	527	51	3,2	10	—
Rowin et al. <sup>32</sup>	Estados Unidos (seguimento de longo prazo)	2019	Unicêntrico	217	38	3,4	—	3,4
Rowin et al. <sup>42</sup>	Estados Unidos (crianças)	2020	Unicêntrico	146	15	3,4	—	3,4
Weissler-Snir et al. <sup>109</sup>	Canadá	2020	Unicêntrico	302	53	2,3 <sup>a</sup>	—	—

<sup>a</sup> 3,2%/ano em pacientes com idade ≤40 anos no implante.  
CDI = cardioversor-desfibrilador implantável.

de menor sensibilidade para identificação de pacientes de alto risco elegíveis para CDIs<sup>4,47</sup>. É impraticável combinar o escore da ESC com uma estratégia de marcadores de risco individuais no mesmo paciente para tomar decisões.

#### GUIA DE MANEJO CLÍNICO.

- 1. Todos os pacientes com parada cardíaca prévia ou TV sustentada devem receber CDIs para prevenção secundária.**
- 2. A estratificação não invasiva do risco de morte súbita é recomendada na avaliação inicial e a cada 1-3 anos após (ou quando houver mudança relevante no perfil clínico) para avaliar a elegibilidade relativa aos CDIs para prevenção primária: histórico pessoal/familiar, ecocardiografia, RMC com contraste, eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações e monitoramento ambulatorial com ECG.**
- 3. A identificação de candidatos a CDIs profiláticos baseia-se na documentação de 1 ou mais fatores de risco convencionais considerados importantes e relevantes dentro do perfil clínico individual do paciente (Tabela 1).**
- 4. Marcadores mais recentes baseados em RMC fazem parte de um algoritmo de estratificação de risco aprimorado, isto é, aneurisma apical do VE com tecido cicatricial regional, RTG quando extenso e/ou associado a disfunção sistólica.**
- 5. CDIs para prevenção primária são desaconselhados em pacientes clinicamente estáveis com idade  $\geq 60$  anos, dada a baixa taxa de eventos nessa faixa etária, mas podem ser considerados caso a caso (por exemplo, com aneurisma apical).**
- 6. CDIs subcutâneos podem ser recomendados, principalmente para pacientes mais jovens, a critério do eletrofisiologista responsável de acordo com os desejos do paciente, considerando que a necessidade de estimulação antitaquicardia e antibradicardia seja improvável.**
- 7. O teste eletrofisiológico com estimulação ventricular programada não é preditivo de morte súbita e não faz parte da estratificação de risco padrão da CMH.**
- 8. Escores de risco matemático (como o proposto pela ESC) não são recomendados como critério único para selecionar pacientes com CMH para uso de CDIs profiláticos, pois essa estratégia é associada a baixa sensibilidade (e excluiria alguns pacientes de alto risco).**

## CMH OBSTRUTIVA E REVERSÃO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

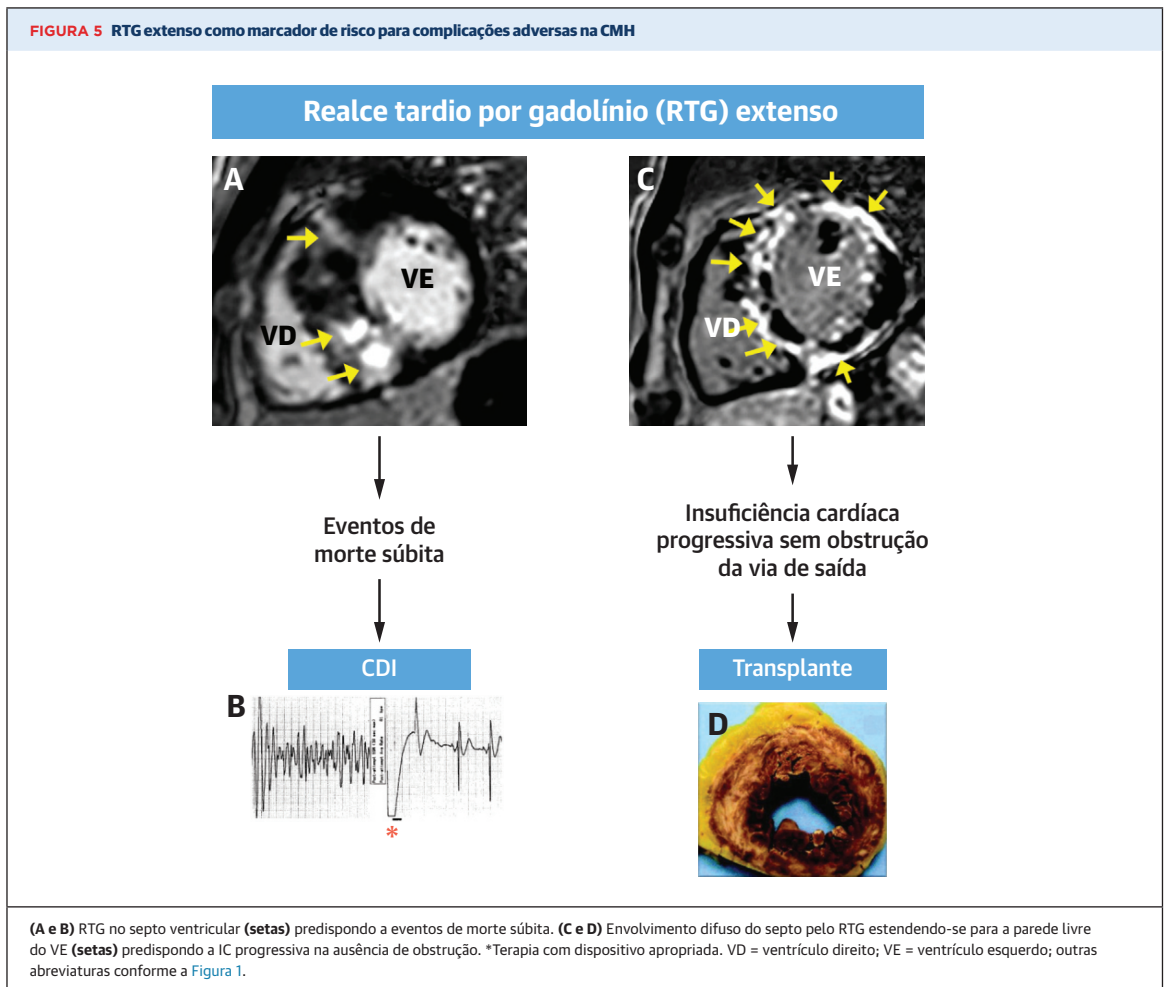
***Os sintomas da IC, geralmente causados por obstrução da via de saída do VE, podem ser progressivos, mas reversíveis por miectomia septal (ou por AS percutânea em pacientes selecionados).***

A obstrução dinâmica da via de saída do VE (gradiente de  $\geq 30$  mmHg), associada à regurgitação mitral, ocorre em repouso e/ou com provocação fisiológica (exercício) em 70% dos pacientes com CMH avaliados em centros de referência<sup>1,23,30</sup>. De fato, gradientes subaórticos (e altas pressões intracavitárias do VE) são um forte determinante independente da IC, o mecanismo responsável em 90% dos pacientes com CMH que progride para limitação funcional grave (classes funcionais III/IV da *New York Heart Association* [NYHA])<sup>23,48-54</sup>.

Os sintomas predominantes da obstrução da via de saída do VE são dispneia de esforço e fadiga com ou sem dor torácica (às vezes típica de angina) e síncope/pré-síncope. Menos comuns são ortopneia, dispneia paroxística noturna, retenção de líquidos com edema periférico/pulmonar e disfunção renal. Na maioria dos pacientes, a obstrução da via de saída do VE é causada pelo movimento sistólico anterior da valva mitral com contato septal prolongado. Porém, a obstrução pode surgir também na ausência de movimento sistólico anterior a partir da aposição muscular da cavidade média, em geral causada por inserção anômala do músculo papilar diretamente no folheto anterior da valva mitral na ausência de cordas interposicionadas<sup>53</sup>.

Embora a CMH não seja uma doença com progressão uniforme, os sintomas da IC podem ocorrer ou se tornar mais graves em qualquer idade, mais frequentemente na meia-idade, causados pelo efeito acumulado da obstrução da via de saída de longa data e pressões elevadas do VE, sendo mais avançados em mulheres<sup>1,23,30,35,48</sup> (Figura 7). Os sintomas da IC costumam ser variáveis e sensíveis à carga e à contratilidade ventriculares, muitas vezes com diferenças de magnitude a cada dia (“dias bons e dias ruins”) ou em um mesmo dia, e não raramente após refeições e consumo de álcool<sup>5,23</sup>. A deficiência funcional pode ser avaliada de forma confiável com anamnese direcionada, mas o exame de esteira ou o teste de esforço cardiopulmonar podem ser informativos na avaliação da limitação em alguns pacientes com histórico pessoal ambíguo ou enganoso<sup>48</sup>.

Comorbidades relacionadas ao estilo de vida, como a obesidade, podem piorar a obstrução da via de saída e a IC, com resposta clínica insatisfatória<sup>55</sup>. Em mulheres e minorias, pode ocorrer atraso no reconhecimento ou subestimação dos sintomas de IC, bem como subutilização da cirurgia ou demora no encaminhamento<sup>35,36</sup>. Raramente, o histórico natural



de CMH em pacientes com gradientes dinâmicos da via de saída pode ser pontuado por balonamento regional do VE remanescente da síndrome de Takotsubo, com exacerbação abrupta da IC<sup>56</sup>.

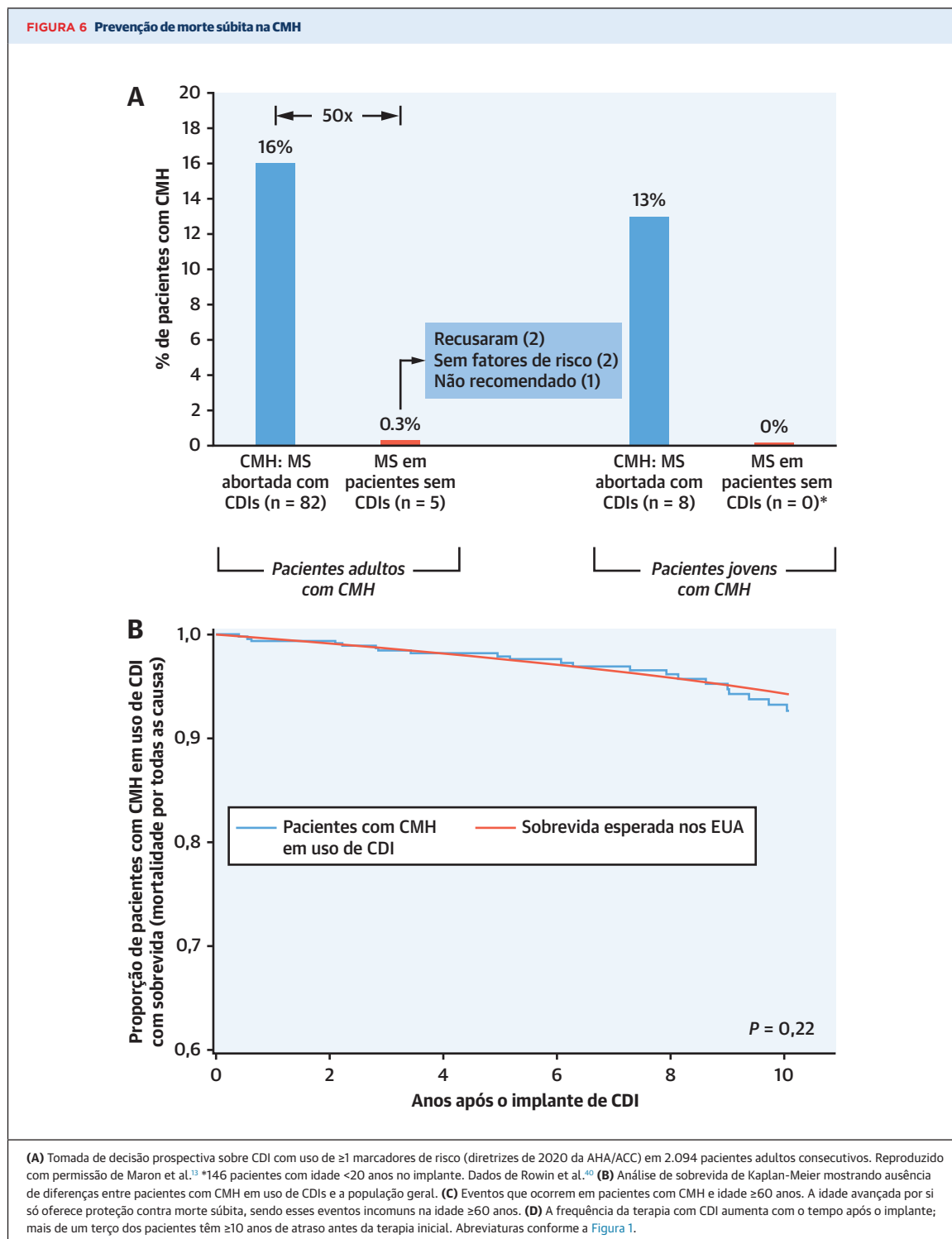
#### ESTRATÉGIAS FARMACOLÓGICAS EM PACIENTES COM OBSTRUÇÃO DA VIA DE SAÍDA. Fármacos estabelecidos.

Em pacientes com obstrução, os objetivos da terapia farmacológica são a palição, a mitigação e o controle dos sintomas de IC, embora haja pouca evidência de que os fármacos previnam com segurança a progressão da doença a longo prazo ou reduzam o risco de morte súbita<sup>1,57,58</sup>. Administrados em doses padrão, os inotrópicos negativos (betabloqueadores, verapamil, disopirâmida) representam a terapia tradicional e podem ser titulados conforme os sintomas de IC<sup>57,58</sup>. Em geral, os betabloqueadores são a primeira escolha para intervir nos sintomas, embora ainda sejam administrados de forma profilática por alguns cardiologistas pediátricos a pacientes assintomáticos para melhorar o enchimento do VE e a evolução clínica, mas com pouca

evidência direta de benefício. É necessária cautela na administração de verapamil a pacientes com CMH com altos gradientes de repouso e IC avançada<sup>57</sup>.

Em pacientes com obstrução da via de saída, estratégias farmacológicas paliativas com inotrópicos negativos tradicionais podem controlar os sintomas a curto prazo. No entanto, betabloqueadores e verapamil são agentes inconsistentes e/ou fracos para reduzir os gradientes de repouso, embora os betabloqueadores possam atenuar os gradientes provocados pelo exercício<sup>3,48</sup> e, em doenças não obstrutivas, possam ser benéficos por reduzir a frequência cardíaca e melhorar a disfunção diastólica, prolongando o enchimento do VE. A disopirâmida é o inotrópico negativo mais forte, sendo usada na CMH há 40 anos para reduzir o gradiente da via de saída e os sintomas (sem pró-arritmia significativa), como opção para retardar a miectomia eletiva (ou a AS)<sup>58</sup>.

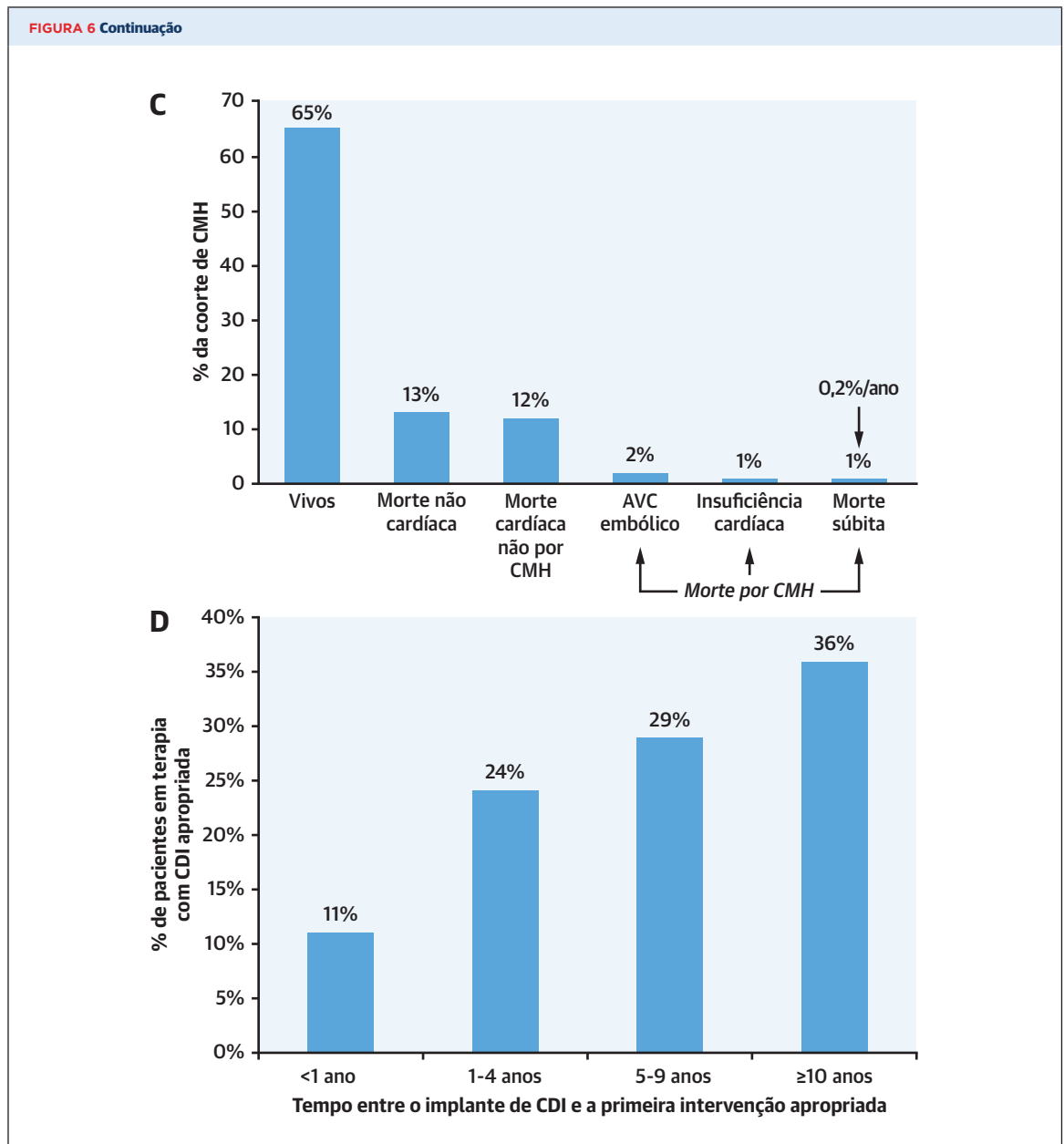
**Fármacos mais novos.** O painel reconhece que o cenário da terapia medicamentosa da CMH está evoluindo com novas opções farmacológicas para CMH obstrutiva,



incluindo outro inotrópico negativo forte semelhante à disopirâmida, o mavacamten (MyoKardia, Bristol Myers Squibb)<sup>59</sup>. Ainda não aprovado pela agência norte-americana *Food and Drug Administration* para

uso na CMH, o mavacamten é um modulador alostérico de moléculas pequenas que atua na miosina cardíaca, além de um forte inotrópico negativo que reduz a contratilidade do VE e, assim, o gradiente da via de saída





e, possivelmente, os sintomas de IC. No entanto, em um estudo randomizado de fase 3 relativamente pequeno e de curta duração, composto em grande parte por pacientes com sintomas leves (EXPLORER-HCM, *Clinical Study to Evaluate Mavacamten (MYK-461) in Adults With Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy*), apenas 37% alcançaram o desfecho benéfico combinado de melhora subjetiva da capacidade funcional (isto é, classe funcional da NYHA) e aumento de  $VO_2$  pico. Houve alívio incompleto dos sintomas e do gradiente em cerca de metade dos pacientes<sup>59</sup>. Cabe ressaltar que o risco de eventos clínicos adversos e disfunção sistólica associada à remodelação do VE<sup>60</sup> ou IC se aproximou

de 10%. Considerações futuristas relativas à CMH se concentram em técnicas de edição de genoma em embriões humanos, como CRISPR/Cas9, para corrigir genes mutantes subjacentes considerados causadores de doenças<sup>1,6</sup>.

**Endocardite bacteriana.** Em 2007/2017, as diretrizes da AHA/ACC para prevenção de endocardite infecciosa excluíram os pacientes com CMH das recomendações de profilaxia antimicrobiana antes de procedimentos odontológicos. No entanto, a falta de consenso entre os especialistas em CMH sobre essa questão permite liberdade para decisões individuais do médico, principalmente em pacientes com CMH e obstrução.

## GUIA DE MANEJO CLÍNICO.

1. *A magnitude dos sintomas de IC e a limitação da qualidade de vida podem ser avaliadas com segurança, em geral, por meio de anamnese padrão, embora o teste de esforço cardiopulmonar possa ser informativo quando houver incerteza quanto à tolerância ao exercício.*
2. *A terapia medicamentosa deve ser iniciada primeiro para controlar os sintomas de IC causados por obstrução da via de saída, incluindo betabloqueadores (primeira escolha em geral), verapamil ou disopirâmida.*
3. *A combinação de betabloqueadores com verapamil costuma ser desaconselhada, pois pode levar a bradicardia excessiva e hipotensão.*
4. *A disopirâmida, um potente inotrópico negativo, pode reduzir o gradiente da via de saída em repouso (e os sintomas) e pode ser uma opção importante.*
5. *A administração profilática de betabloqueadores a pacientes assintomáticos não costuma ser recomendada devido à falta de evidência de benefício.*
6. *Fármacos a serem evitados devido aos potenciais efeitos adversos sobre os sintomas e o gradiente da via de saída: vasodilatadores, nitroglicerina, amlodipina, nifedipina, enzima conversora da angiotensina/bloqueadores dos receptores da angiotensina II; agonistas dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos, por exemplo, dobutamina e dopamina; e medicamentos estimulantes usados no transtorno do déficit de atenção com hiperatividade.*
7. *Pacientes com obstrução da via de saída devem ser aconselhados a manter hidratação adequada e peso corporal saudável, bem como a evitar excesso de caféina e álcool.*

**CIRURGIA. Estratégias cirúrgicas.** A miectomia septal transaórtica é a opção de tratamento preferencial para a maioria dos pacientes com sintomas limitantes de IC refratários à terapia medicamentosa (classes funcionais III/IV da NYHA) secundários à obstrução mecânica da via de saída do VE, isto é, gradiente instantâneo de pico  $\geq 50$  mmHg em repouso e/ou com provocação por exercício<sup>4-6,27,49-52,61-66</sup> (Ilustração Central). No entanto, a limitação dos sintomas, que é usada como justificativa para a cirurgia, tem um limiar geralmente mais baixo para crianças<sup>61</sup>.

A miectomia resulta com segurança na abolição imediata e permanente da obstrução da via de saída (com normalização das pressões do VE e preservação da função sistólica). Também pode ser responsável por remodelação reversa do átrio esquerdo e regressão modesta da hipertrofia do VE, com possível redução do risco de morte súbita e FA<sup>51,63,65</sup>. Em pacientes com

obstrução em repouso ( $>30$  mmHg), a progressão da classe funcional I/II para a classe III da NYHA ocorre a uma taxa de 7%/ano<sup>48</sup> (Figura 7).

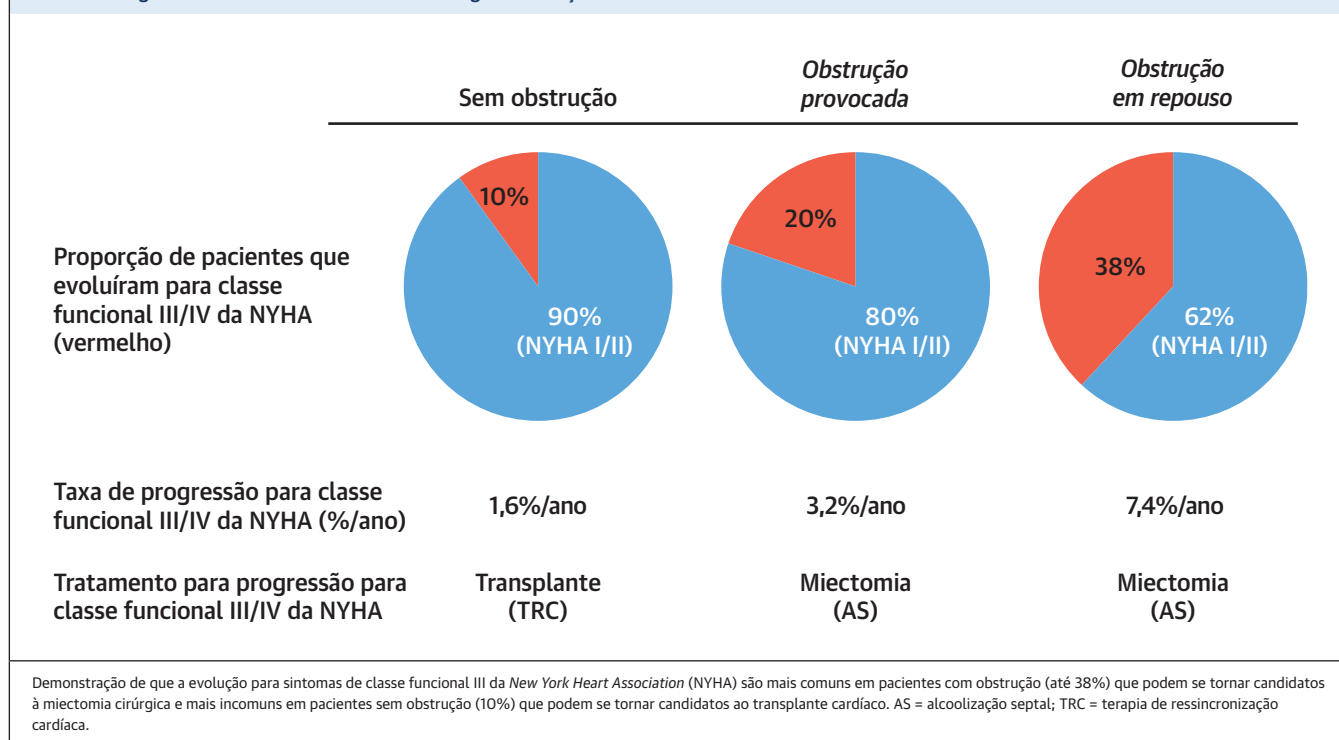
A cirurgia alcança os resultados mais favoráveis e a menor morbimortalidade perioperatória quando realizada em centros de referência em CMH por cirurgiões altamente especializados na doença e na anatomia diversificada da via de saída. Alguns centros de CMH estenderam a miectomia, de forma seletiva, a pacientes com sintomas que limitam a qualidade de vida sem atingir o limiar convencional da classe funcional III/IV da NYHA<sup>64,67</sup>.

A miectomia alivia a obstrução aumentando a área transversal da via de saída do VE e redirecionando o fluxo para longe da valva mitral posicionada anteriormente, a fim de eliminar a força de impulsão do arrasto do fluxo diretamente nos folhetos expostos, que é responsável pelo movimento sistólico anterior e pela regurgitação mitral<sup>68</sup>. O clássico procedimento de Morrow, introduzido na década de 1960<sup>3</sup> (resseção do músculo a partir do septo anterior basal), evoluiu para uma excisão septal que se estende bem além do ponto de contato entre valva mitral e septo e envolve o septo médio-ventricular até o nível dos músculos papilares e para dentro da parede livre posterolateral.

Em associação com a miectomia, alguns cirurgiões confiam na remodelação ou no reparo do aparelho valvar mitral e das estruturas subalternas para aliviar de forma mais eficaz o gradiente da via de saída e a regurgitação mitral, inclusive em pacientes com somente um leve espessamento septal<sup>66,69</sup>. Essa remodelação pode incluir plicatura ou remendo de pericárdio para endurecer e encurtar um folheto mitral anterior acen-tuadamente alongado, ou ressecção de tecido residual do folheto; mobilização/reposicionamento do aparelho mitral fora da corrente da via por meio de corte das cordas tendíneas fibróticas secundárias; e/ou estruturas musculares e fibrosas acessórias que ligam os músculos papilares ao septo ou à parede livre.

As anormalidades intrínsecas da valva mitral, como valvas mixomatosas com prolapso e/ou cordas rompidas ou calcificação do anel e dos folhetos, podem, em muitos casos, ser corrigidas pelo reparo da valva mitral, embora a substituição da valva mitral seja provável em pacientes com estenose/regurgitação mitral mista ou, às vezes, com hipertrofia septal leve. O bloqueio cardíaco completo com necessidade de marcapasso definitivo, como complicação da miectomia, ocorre em 1%-5% dos pacientes<sup>50,70</sup>. Os CDIs podem ser implantados nesses pacientes com base no perfil de risco geral.

**Resultados.** A miectomia evoluiu consideravelmente nos últimos  $>50$  anos. A mortalidade relacionada à cirurgia diminuiu de 6%-8% há 30 anos para cerca de 0,5%<sup>62</sup> atualmente, e a miectomia pode ser considerada

**FIGURA 7** Progressão dos sintomas de insuficiência cardíaca grave em relação ao estado hemodinâmico na CMH

hoje uma das cirurgias cardíacas abertas mais seguras e um procedimento de baixo risco e alto benefício em centros de referência em CMH. No entanto, a miectomia realizada por conveniência em hospitais comunitários com cirurgiões menos experientes geralmente resulta em alta mortalidade perioperatória ( $\geq 6\%$ ) envolvendo técnica inadequada atribuível a ressecção muscular insuficiente<sup>71</sup>.

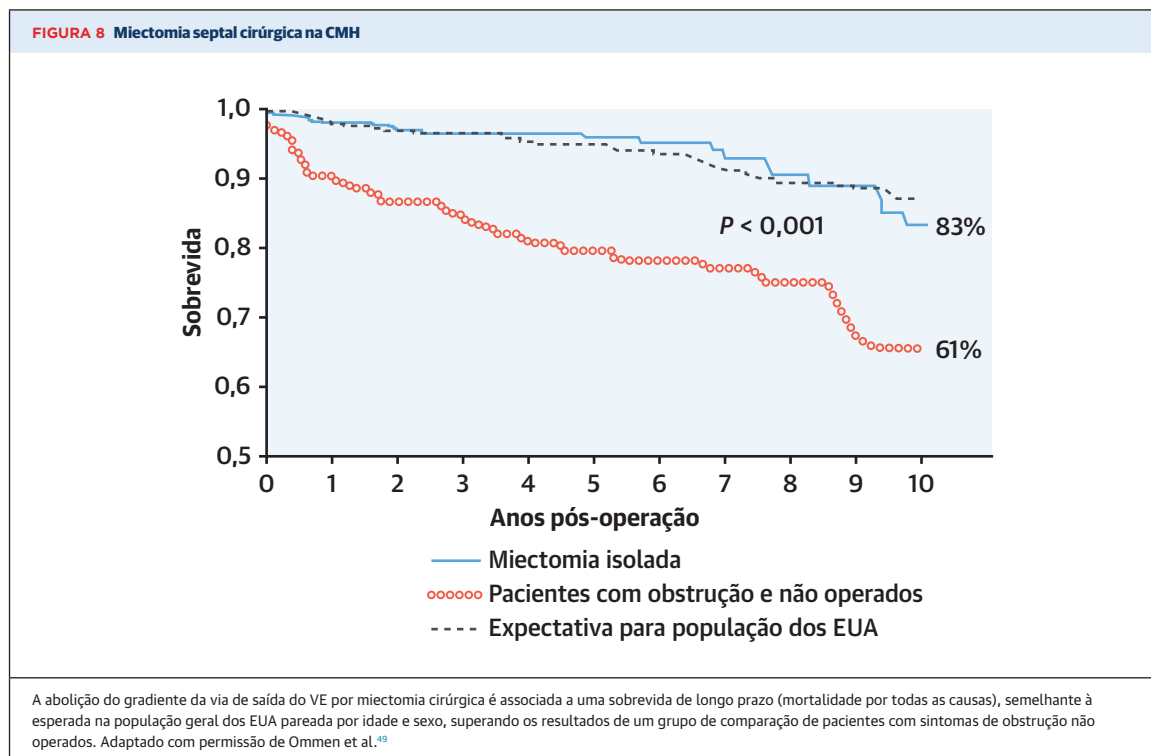
De fato, há uma necessidade contínua de mais cirurgiões com experiência em miectomia nos EUA, na Europa e em outros lugares para permitir maior acessibilidade a essa opção<sup>72</sup>. Embora o volume de operações seja um determinante importante do desfecho (como no reparo da válvula mitral isolada), definir o número mínimo de pacientes necessário para garantir a segurança e a eficácia operatória continua sendo um desafio<sup>5,6,27</sup>.

A miectomia cirúrgica tem sido consistente em aliviar os sintomas de IC e melhorar a qualidade de vida em  $\geq 1$  classes funcionais da NYHA em  $\geq 90\%$  dos pacientes, com restauração da atividade normal em 75% dos pacientes de todas as idades<sup>42</sup>, independentemente da duração da IC pré-operatória. Em geral, o estado clínico pós-operatório é avaliado subjetivamente por anamnese, mas também se baseia em dados objetivos, como o aumento da duração do exercício e  $VO_2$  pico (em 3-7 mL/kg/min). Atribui-se, ainda, um benefício de sobrevida a longo prazo à miectomia, semelhante à longevidade na população geral, além de um possível risco reduzido

de morte súbita<sup>63</sup>: 98%, 96% e 83% de sobrevida para mortalidade por todas as causas; e 99%, 98% e 95% de sobrevida para mortalidade relacionada à CMH em 1, 5 e 10 anos<sup>49,52</sup> (Figura 8).

Os desfechos clínicos pós-miectomia (incluindo a sobrevida) não diferem entre homens e mulheres. Os casos de pacientes não responsivos com sintomas recorrentes ou persistentes após miectomia hemodinamicamente adequada são incomuns (cerca de 5% nos centros de CMH) e estão mais frequentemente relacionados a comorbidades (por exemplo, obesidade), HVE maciça ou disfunção diastólica<sup>55,73</sup>. Não há evidências convincentes para se estabelecer uma relação causal entre miectomia e progressão para disfunção sistólica/IC em estágio terminal<sup>1,22</sup>. Alguns cirurgiões associaram com sucesso a miectomia septal ao procedimento de labirinto, reduzindo tanto os sintomas de IC quanto os episódios de FA<sup>74</sup>.

**Outros subgrupos.** A cirurgia provou ser eficaz em uma ampla gama de espessuras septais, incluindo hipertrofia maciça<sup>40</sup>. Em um subgrupo emergente com espessamento septal mínimo (isto é,  $\leq 15$  mm), os sintomas de IC causados por obstrução subaórtica dinâmica podem ser revertidos associando miectomia superficial e remodelação do aparelho valvar mitral<sup>69</sup>, geralmente sem substituição da valva mitral. Um procedimento de redução distal do VE via miectomia apical foi realizado por alguns cirurgiões experientes em pacientes sem



obstrução selecionados com IC refratária e cavidade distal do VE anormalmente pequena, a fim de melhorar o enchimento com o aumento do tamanho da cavidade<sup>75</sup>.

A substituição da valva mitral, empregada principalmente fora dos centros de CMH, costuma ser desaconselhada como tratamento primário para aliviar a obstrução. Pacientes com gradientes musculares da cavidade média causados por inserção anômala do músculo papilar na valva mitral se beneficiam de miectomia estendida e mobilização do músculo papilar<sup>53</sup>. Apesar do entusiasmo inicial pela estimulação com câmara dupla há 30 anos, essa estratégia foi amplamente abandonada<sup>76</sup>. Uma experiência preliminar para alívio de gradientes da via de saída em casos de CMH usando MitraClip como uma alternativa à redução septal produziram resultados inconsistentes até o momento<sup>6</sup>.

A hipertensão pulmonar não é incomum na CMH obstrutiva e pode contribuir para os sintomas antes da miectomia cirúrgica<sup>77</sup>. Em um relato publicado, a hipertensão pulmonar na CMH foi associada à mortalidade por todas as causas, exceto em pacientes submetidos a miectomia<sup>78</sup>. A hipertensão pulmonar também foi uma preocupação para o desfecho em candidatos a transplante sem obstrução.

#### GUIA DE MANEJO CLÍNICO (CIRURGIA).

1. **Pacientes com sintomas de IC refratários a medicamentos (classe funcional III/IV da NYHA) e gradiente de via de saída  $\geq 50$  mmHg em repouso ou**

**com provocação fisiológica (exercício) devem ser considerados candidatos a miectomia cirúrgica como intervenção terapêutica preferencial.**

2. **Em pacientes incapazes de se exercitar de forma adequada, é razoável empregar manobras não fisiológicas para provocar gradientes, como manobra de Valsalva, inalação de nitrito de amila ou possível infusão de fármacos simpaticomiméticos.**
3. **A miectomia septal é realizada de forma segura e eficaz em centros de referência em CMH por cirurgiões especializados especificamente nessa doença, nessa operação e no amplo espectro morfológico (incluindo espessuras septais de leve a maciça), pois é associada a diversas anormalidades do aparelho valvar mitral.**
4. **A miectomia não deve ser realizada em centros não especializados em CMH (incluindo hospitais comunitários) por cirurgiões com pouca experiência em miectomia.**
5. **Nos centros de CMH, a miectomia também pode ser considerada em pacientes com obstrução selecionados e com sintomas menos graves, equivalentes à classe funcional II da NYHA.**
6. **A ecocardiografia transesofágica fornece orientação anatômica vital na sala de cirurgia para avaliar a extensão da ressecção muscular e a conveniência de reparo/remodelação da valva mitral.**

7. *A substituição da valva mitral não deve ser uma opção de tratamento primário na CMH obstrutiva, a menos que não seja possível corrigir a regurgitação mitral grave causada por anormalidades valvares intrínsecas através de reparo.*
8. *Após miectomia bem-sucedida, os pacientes devem continuar recebendo monitoramento ambulatorial para CMH.*

## ALCOOLIZAÇÃO SEPTAL

A AS percutânea tornou-se a alternativa mais frequente à miectomia para reduzir o gradiente da via de saída e os sintomas de IC na CMH<sup>4-6,79-82</sup> (Ilustração Central, Figura 1A). De maneira semelhante à cirurgia, a AS também deve ser realizada por uma equipe especializada nesse procedimento intervencionista e na variabilidade morfológica característica da doença em um centro de referência em CMH.

A AS tem como vantagens a curta hospitalização e a rápida recuperação, com mortalidade relacionada ao procedimento e risco de complicações semelhantes aos da miectomia. Entretanto, em comparação com a miectomia, a AS é associada a uma redução menos uniforme e mais lenta do gradiente (>3 meses *versus* imediata na miectomia); uma alta taxa de bloqueio cardíaco completo com necessidade de estimulação definitiva (10%-15% *versus* <5% após miectomia); resultados inconsistentes com hipertrofia septal extrema ou leve ou com anormalidades associadas do aparelho valvar mitral; e preocupação persistente com taquiarritmias ventriculares do tecido cicatricial septal induzido por álcool em pacientes suscetíveis<sup>5,6,79-82</sup>.

Em caso de anatomia coronariana adequada da perfurante septal e ausência de anormalidades estruturais do aparelho mitral, a AS pode ser apropriada em pacientes com idade avançada e/ou com comorbidades importantes que podem aumentar de forma significativa o risco cirúrgico ou em pacientes com forte aversão à cirurgia cardíaca aberta<sup>5,6</sup>. A AS não deve ser considerada em crianças e jovens adultos ou em pacientes com outras anormalidades cardíacas com necessidade de operação (por exemplo, reparo ou substituição de valva ou cirurgia de revascularização do miocárdio) ou ressecção da membrana subaórtica.

### GUIA DE MANEJO CLÍNICO (ALCOOLIZAÇÃO SEPTAL).

1. *Os candidatos à intervenção para alívio da obstrução da via de saída do VE devem receber todas as informações necessárias sobre a disponibilidade de cirurgia e AS, incluindo habilidade/experiência do operador e vantagens/limitações dos dois métodos.*
2. *A AS é a principal alternativa à miectomia em pacientes com sintomas graves que não são*

*candidatos ideais à operação, desde que a anatomia da perfurante septal seja apropriada para servir a área-alvo do infarto, anormalidades importantes da valva mitral estejam ausentes e a hipertrofia septal basal não seja excessivamente espessa nem fina.*

3. *A AS não deve ser realizada em crianças, adolescentes e jovens adultos.*
4. *A AS deve ser realizada por operadores altamente experientes nesse procedimento intervencionista.*
5. *O CDI profilático pode ser considerado caso a caso após a AS, com base em evidências sobre taquiarritmias ventriculares causadas pelo tecido cicatricial septal ou marcadores de risco de morte súbita preexistentes.*
6. *A ecocardiografia com contraste é necessária para orientar a AS, isto é, determinar a adequação da perfurante septal.*
7. *A estimulação de câmara dupla com retardo atrioventricular curto não é recomendada como tratamento primário para aliviar a obstrução e os sintomas de IC, mas pode ser considerada em pacientes idosos selecionados que não são candidatos ideais a miectomia ou AS.*
8. *CDIs não são oferecidos rotineiramente para prevenção primária em pacientes submetidos a miectomia ou AS, a menos que sejam avaliados como de alto risco de morte súbita com base em marcadores convencionais.*

## CMH NÃO OBSTRUTIVA

*A CMH não obstrutiva é comum e geralmente bem tolerada, mas uma pequena minoria de pacientes desenvolve IC refratária em estágio terminal, exigindo consideração para transplante.*

**CONTEXTO.** A grande maioria dos pacientes com CMH não obstrutiva (sem/pequeno gradiente tanto em repouso quanto com provocação por exercício) é assintomática ou apresenta sintomas leves (classes funcionais I-II da NYHA) e geralmente tem baixa probabilidade de IC avançada ou outras consequências adversas, sem a necessidade de intervenções mais significativas<sup>20</sup>. Na maioria desses pacientes, é provável que a dispneia de esforço resulte principalmente da disfunção diastólica, em geral controlável por tratamento medicamentoso (betabloqueadores/verapamil), embora sem evidências rigorosas de estudos randomizados.

Cabe ressaltar que os pacientes sem obstrução têm baixo risco de IC progressiva (2-4 vezes menos que pacientes com obstrução), com uma minoria (5%-10%) apresentando deficiência funcional grave (classes funcionais III/IV da NYHA) refratária ao manejo farmacológico, muitas vezes com pressões de enchimento

do VE elevadas e consumo reduzido de oxigênio. Esse subgrupo inclui alguns pacientes considerados para transplante cardíaco como solução definitiva para restaurar uma qualidade de vida aceitável (cerca de 2% de uma coorte de referência)<sup>20-23,83</sup>.

**IC AVANÇADA.** A IC avançada com progressão em estágio terminal é definida por sintomas limitantes refratários compatíveis com as classes funcionais III/IV da NYHA. Em geral, manifesta-se pela transformação de um VE hipercontrátil não dilatado para um com disfunção sistólica (fração de ejeção [FE] global 10%-50%; 25% com FE <35%) e com remodelação, incluindo aumento da cavidade ventricular e/ou afinamento da parede do VE causado por fibrose de substituição difusa, envolvendo até 30% do miocárdio do VE<sup>20-23,29,83</sup> (Ilustração Central, Figura 5). Pacientes com FE limítrofe (50%-60%) e RTG, mas ainda sem sintomas acentuadamente limitantes ou remodelação, podem estar predispostos à disfunção progressiva do VE<sup>84</sup>. Algumas famílias de pacientes com CMH têm parentes com IC terminal e outros com eventos de morte súbita.

A progressão para classe funcional III/IV da NYHA também pode ocorrer com função sistólica preservada (FE >50%) em até 50% dos pacientes com IC refratária avançada, provavelmente causada por disfunção diastólica com fisiologia restritiva e sem remodelação substancial do VE ou tecido cicatricial miocárdico<sup>85</sup>. Esse subconjunto de pacientes se assemelha fenotipicamente àqueles com IC congestiva não relacionada à CMH com FE preservada.

Quando o estágio terminal se associa à disfunção sistólica, converte-se o manejo para inibidores da enzima conversora da angiotensina/bloqueadores dos receptores da angiotensina II, betabloqueadores, espirolactona e diuréticos<sup>5,6,22</sup>. No entanto, embora esses fármacos geralmente reduzam os sintomas e revertam a remodelação do VE em pacientes com IC congestiva e disfunção sistólica (sem CMH), tais resultados não foram relatados na CMH. A terapia de ressinronização cardíaca pode prolongar o tempo até o transplante, reduzindo os sintomas e aumentando a FE em alguns pacientes com atraso na condução intraventricular<sup>86</sup>.

Embora incomum em uma coorte de referência com CMH (2%-3%), o estágio terminal, paradoxalmente, é a complicação mais desfavorável da CMH e responsável pela maioria (dois terços) das mortes relacionadas à doença<sup>83,87</sup>. Porém, o desfecho não é uniformemente progressivo, e muitos pacientes hoje apresentam estabilidade estendida com terapias avançadas e uma taxa de mortalidade 4 vezes menor do que a relatada anteriormente, isto é, 85% de sobrevida em 10 anos com ou sem transplante cardíaco<sup>22</sup>.

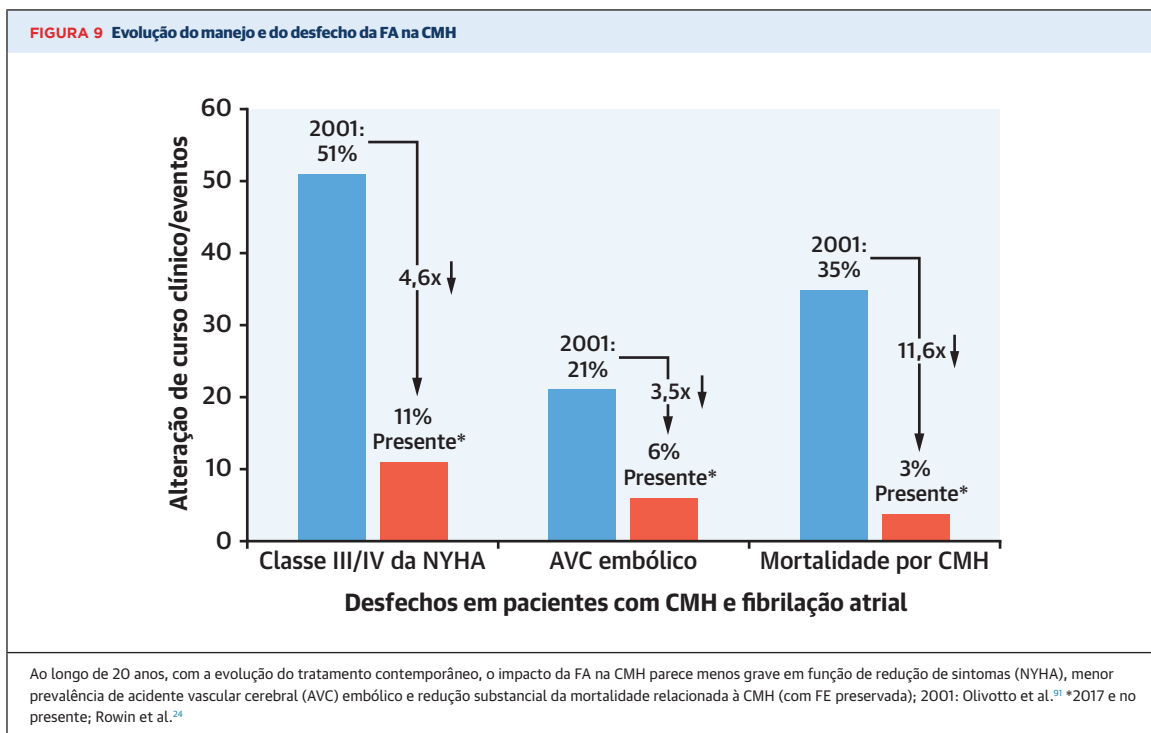
Uma necessidade não atendida na CMH é interromper a progressão da IC para a classe funcional III da NYHA e,

assim, alterar a história natural da CMH não obstrutiva, potencialmente levando à consideração de transplante. A progressão da IC e a disfunção sistólica na CMH não obstrutiva podem ser previstas combinando medidas de *strain* longitudinal global e FE<sup>88</sup>.

**TRANSPLANTE.** O transplante cardíaco para pacientes com IC terminal não obstrutiva refratária (com ou sem disfunção sistólica) é considerado quando o estilo de vida é inaceitável e na ausência de outras opções. Embora o transplante seja capaz de prolongar a longevidade e restaurar uma qualidade de vida satisfatória para muitos pacientes<sup>20-23,83,89,88</sup>, os pacientes com CMH foram prejudicados por sistemas e listas seletivas de transplante cardíaco. É importante ressaltar que a dependência arbitrária do consumo de oxigênio de pico  $\leq 14$  mL/kg/min (ou  $\leq 50\%$  do previsto para a idade) com o teste de esforço cardiopulmonar como critério principal para a candidatura ao transplante pode excluir de forma injusta alguns pacientes com CMH e deficiência. Nos dados do registro da *United Network for Organ Sharing* (UNOS), a sobrevida após o transplante cardíaco para CMH é de 85%, 75% e 61% em 1, 5 e 10 anos, respectivamente. Esses resultados são superiores aos de pacientes transplantados por outras cardiomiopatias em estágio terminal, provavelmente devido a idades menores e menos comorbidades na CMH<sup>87</sup>. Centros de CMH relataram maior sobrevida em 5 anos, de >90%<sup>21,22</sup>. Os pacientes listados sobrevivem ao transplante com apoio de inotrópicos (milrinona), CDIs profiláticos e, em alguns casos, dispositivos de assistência ventricular<sup>22</sup>.

#### GUIA DE MANEJO CLÍNICO.

1. *Pacientes sintomáticos sem obstrução em repouso devem fazer ecocardiografia com estresse para identificar gradientes provocados fisiologicamente que podem ser tratados com intervenção de redução septal.*
2. *Pacientes com CMH não obstrutiva devem receber terapia medicamentosa (betabloqueadores ou verapamil) no início dos sintomas de IC e ser monitorados atentamente com anamnese e exames de imagem, com foco em alterações nos sintomas, morfologia do VE ou FE.*
3. *Pacientes com FE global <50% devem ser avaliados em relação à elegibilidade e à motivação para lista de transplante, mesmo que os sintomas não sejam graves, dado o potencial de rápida deterioração clínica.*
4.  *$VO_2$  pico  $\leq 14$  mL/kg/min (ou <50% do previsto para a idade) no teste de esforço cardiopulmonar não deve ser o único critério para elegibilidade ao transplante.*



5. Em pacientes identificados como CMH em estágio terminal, os CDIs devem ser ponte para o transplante.
6. É razoável oferecer um teste de terapia de ressincronização cardíaca para pacientes em estágio terminal com atraso na condução intraventricular (duração do QRS >120 ms) para melhorar os sintomas e a FE, bem como potencialmente postergar o momento do transplante.
7. Recomenda-se alto índice de suspeita de hipertensão pulmonar, principalmente em pacientes sem obstrução e com IC progressiva que podem se tornar candidatos ao transplante.

## FIBRILAÇÃO ATRIAL

A FA apresenta baixo risco de mortalidade na CMH, embora episódios paroxísticos possam prejudicar a qualidade de vida. O controle é feito através de medicamentos, ablação por cateter e cirurgia de labirinto. A morte por acidente vascular cerebral (AVC) embólico pode ser prevenida pela profilaxia com anticoagulação iniciada após o primeiro episódio de FA.

**DEMOGRAFIA.** A FA é a arritmia sustentada mais comum em pacientes adultos com CMH e um componente importante do perfil clínico e da história natural<sup>17,24,73,90-94</sup> (Ilustração Central, Figuras 1C e 9). Episódios paroxísticos sintomáticos ocorrem em cerca de 20% dos pacientes avaliados em centros de referência, 6 vezes mais comuns

do que em uma população geral pareada por idade, com início em uma média de idade de 57 anos (e raramente <30 anos). Episódios de FA paroxística podem evoluir para FA permanente em muitos pacientes com CMH para os quais as estratégias de tratamento se concentram no controle farmacológico da frequência. O início da FA pode ser previsto com base no aumento e na disfunção do átrio esquerdo como substrato predisponente; a miopatia atrial primária não foi excluída como determinante de FA.

**CONSIDERAÇÕES PARA O MANEJO.** Episódios frequentes de FA paroxística podem prejudicar a qualidade de vida e exigir intervenção aguda com cardioversão elétrica. Os episódios de FA podem ser suprimidos ao longo do tempo por antiarrítmicos (isto é, amiodarona, disopiramida, sotalol e dofetilida) e/ou por ablação por cateter realizada quando a FA paroxística não é controlada e interfere na qualidade de vida. Atualmente, tal intervenção é associada à ausência de FA sintomática a curto prazo (1 ano) em cerca de 50% dos pacientes, e uma proporção menor em seguimento mais longo. A técnica biatrial (Cox-Maze IV), quando realizada por cirurgiões altamente experientes (com miectomia para abolir a obstrução), também pode resultar em ausência significativa de FA (1 ano, 85%; 3 anos, 69%; 5 anos, 64%)<sup>74</sup>. Pacientes assintomáticos ou com sintomas mínimos de FA geralmente são tratados com sucesso com controle de frequência.

**PRINCÍPIOS EVOLUTIVOS DA FA.** Grande parte da literatura da CMH mais antiga caracteriza a FA como uma

complicação crucial, um momento decisivo inevitável e um marcador de morbimortalidade excessiva, principalmente quando associada à obstrução da via de saída, dada a perda da contribuição atrial para o enchimento do VE<sup>90-92</sup>. Entretanto, muitos desses dados incluem eras anteriores de tratamento mais rudimentar em que a anticoagulação era subutilizada e a amiodarona era o único antiarrítmico, e antes da introdução da ablação por cateter, da cirurgia do labirinto e dos anticoagulantes orais diretos (AODs). Cabe ressaltar que análises recentes de pacientes com CMH na era contemporânea do tratamento não mostraram a FA como um determinante independente de morbidade relacionada à IC ou a eventos arrítmicos de morte súbita, estando associada a baixa mortalidade relacionada à doença (0,7%/ano)<sup>24</sup> (Figura 9).

Um baixo limiar da anticoagulação profilática agressiva para prevenir tromboembolismo é justificado na CMH, em geral após o primeiro episódio de FA clinicamente evidente<sup>4-6,24,90,93,94</sup>. A administração do antagonista da vitamina K varfarina e, mais recentemente, dos novos AODs (dabigatrana, rivaroxabana, apixabana e edoxabana) reduziu de forma substancial o AVC embólico e a morte por AVC (hoje em <1%/ano). O escore CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>2</sub>, amplamente utilizado para identificar pacientes em risco para anticoagulação, não é confiável na CMH<sup>24,94</sup>. Surgiram, então, estratégias para rastrear prospectivamente a probabilidade de progressão da CMH para FA, amplamente dependente do aumento do tamanho do átrio esquerdo, incluindo um novo escore da universidade de Tufts<sup>93</sup>.

Como episódios de FA assintomáticos (subclínicos) detectados por acaso no monitoramento ambulatorial são comuns (em 25% dos pacientes com dispositivos implantados)<sup>94</sup>, é provável que a carga geral de FA em uma população de CMH seja subestimada. No entanto, as implicações clínicas de episódios curtos de FA assintomática ainda não estão elucidadas, embora eles sejam preditivos de futura FA sintomática. Os dados da CMH são insuficientes para justificar a anticoagulação profilática para episódios curtos de FA subclínica<sup>94</sup>, e as decisões são tomadas caso a caso quando os episódios são repetitivos e/ou prolongados.

## GUIA DE MANEJO CLÍNICO.

- 1. Baixo limiar de 1 ou mais episódios sintomáticos de FA é suficiente para recomendar a anticoagulação profilática com AODs (ou varfarina) após equilibrar os riscos individuais do paciente em relação a esses medicamentos; antiplaquetários por si só não fornecem prevenção adequada de AVC na CMH.**
- 2. O escore CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>2</sub>, amplamente utilizado na medicina cardiovascular para decisões relacionadas a anticoagulação, não é relevante para CMH.**

- 3. É razoável administrar antiarrítmicos (por exemplo, sotalol, disopiramida, dofetilida ou amiodarona) como primeira escolha em pacientes com FA paroxística.**
- 4. Quando o paciente e o cardiologista concordam que episódios repetitivos de FA interferem de maneira inaceitável na qualidade de vida, a ablação por cateter é uma opção razoável após considerar antiarrítmicos.**
- 5. Em pacientes com histórico de episódios de FA submetidos a miectomia para aliviar a obstrução e os sintomas de IC, a técnica biatrial (Cox-Maze IV) concomitante pode reduzir a recorrência de FA.**
- 6. Anticoagulantes profiláticos para FA assintomática (cl clinicamente silenciosa) são decididos caso a caso após considerar o perfil clínico geral e a duração da arritmia.**
- 7. A estratégia de controle de frequência é apropriada na maioria dos pacientes assintomáticos com FA, com uso de betabloqueadores ou bloqueadores dos canais de cálcio.**
- 8. Raramente, a FA paroxística pode causar descompensação aguda da IC com necessidade de atendimento de emergência para restaurar o ritmo sinusal e/ou reverter o choque cardiogênico.**

## CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Após mais de meio século, a narrativa em torno da CMH mudou substancialmente. Os avanços na terapêutica, no diagnóstico e na compreensão do espectro da doença e de seus mecanismos relevantes, perseguidos incansavelmente por investigadores e profissionais clínicos através de estratégias de tratamento personalizado baseadas em evidências e direcionadas por diretrizes, transformaram a CMH em uma entidade totalmente diferente (Ilustração Central, Figuras 1, 2, 3 e 6).

Antes considerada uniformemente progressiva com prognóstico desfavorável e poucas opções de tratamento, a CMH é hoje uma doença contemporânea que pode ser tratada e apresenta baixa morbimortalidade, oferecendo potencial para longevidade normal/prolongada<sup>1,14,15,17,24</sup>. A evolução de um tratamento principalmente farmacológico para intervenções com dispositivos e terapias com a capacidade de interromper e alterar a história natural da CMH reduziu a mortalidade >10 vezes, de 6%/ano para 0,5%/ano atualmente (e sobrevida de 95% 10 anos após o diagnóstico), com melhora substancial da qualidade de vida.

Além disso, os algoritmos podem prever progressão futura para IC com classe funcional III/IV da NYHA causada por gradientes provocados ou de repouso na via de saída, eventos arrítmicos de morte súbita ou FA inicial. Em conjunto, esses paradigmas contestam a percepção



errônea histórica da CMH como uma doença implacável e uniformemente progressiva.

Esse progresso significativo foi alcançado através dos seguintes fatores: imagens de RMC contemporâneas para diagnóstico; miectomia septal cirúrgica de baixo risco e alto benefício; AS percutânea como alternativa seletiva à cirurgia; prevenção farmacológica de AVC embólico, bem como técnicas de ablação para reduzir episódios de FA; e prevenção de eventos de morte súbita com base em um algoritmo de estratificação de risco preditivo aprimorado e implementação de CDIs profiláticos.

Em pacientes avaliados em centros de referência, tornou-se extremamente incomum a morte causada especificamente por CMH, em grande parte restrita a pacientes sem obstrução com IC terminal ou relacionada a comorbidades. Paradoxalmente, alguns centros europeus e de outros lugares continuam relatando taxas de mortalidade de CMH mais altas. Esses locais parecem confiar em estratégias de manejo mais antigas e/ou dados históricos reunidos antes do advento das estratégias de tratamento contemporâneas<sup>95,96</sup>.

A CMH é uma doença crônica com várias opções de manejo, embora ainda haja necessidades não atendidas, incluindo tratamento médico eficaz para IC progressiva em pacientes sem obstrução com FE preservada ou disfunção sistólica, ou ainda para FA refratária. Novos medicamentos para pacientes com CMH não surgiram desde o verapamil e a disopirâmida há 40 anos. Desde 2010, os pacientes com CMH foram sobrecarregados pelo fracasso de 8 ensaios clínicos que testaram uma variedade de medicamentos para aliviar os sintomas da IC principalmente em pacientes com doença não obstrutiva, isto é, losartana, diltiazem, valsartana, atorvastatina, trimetazidina, antioxidantes e ranolazina.

Um agente inotrópico negativo e inibidor da miosina (mavacamten) não demonstrou eficácia clínica para CMH não obstrutiva, isto é, sem benefício significativo medido por  $VO_2$  pico e classe funcional da NYHA em um estudo de fase 2. No entanto, no estudo de fase 3

EXPLORER-HCM<sup>59</sup>, o mavacamten resultou em palição promissora dos sintomas de IC a curto prazo em alguns pacientes com CMH obstrutiva, embora tenha reduzido o gradiente da via de saída em menor grau do que o demonstrado com miectomia septal ou AS. Não há evidências de que se possa esperar que novos inibidores da miosina modifiquem o processo básico geral da CMH, e há dúvidas iniciais sobre custo-eficácia.

Nem todos os pacientes com CMH têm o mesmo acesso aos avanços no diagnóstico e no manejo da doença, e as desigualdades no cuidado podem ser baseadas em sexo, raça, etnia, cultura e país de residência. Por exemplo, o diagnóstico de CMH em mulheres geralmente é atrasado e a IC é sub-reconhecida, enquanto minorias (como os afro-americanos) são menos propensas a serem encaminhadas para miectomia ou implante de CDI<sup>35,36,97</sup>. Portanto, embora as opções de tratamento capazes de estender de forma substancial a sobrevida com boa qualidade de vida estejam agora disponíveis para CMH, a implementação mais ampla desses avanços fora dos centros de referência em CMH, em populações regionais e comunidades locais<sup>98</sup>, e também em todo o mundo, incluindo países populosos (como China e Índia)<sup>99</sup>, continua sendo um desafio importante para esta doença que emergiu da escuridão<sup>100</sup>.

## APOIO FINANCEIRO E DECLARAÇÕES DOS AUTORES

O Dr. Desai atuou como consultor da Bristol Myers Squibb, Medtronic e Caristo Diagnostics. O Dr. Rowin recebeu uma bolsa de pesquisa da Pfizer. O Dr. Martin Maron atuou como membro do comitê diretor da Cytokinetics e da Imbria Pharmaceuticals; e atuou como consultor e tem uma bolsa de pesquisa da Takeda Pharmaceuticals. O Dr. Sherrid atuou como consultor da Celltrion. Todos os demais autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

**CORRESPONDÊNCIA:** Dr. Barry J. Maron, HCM Institute, Tufts Medical Center, 200 Washington Street, Box 70, Boston, Massachusetts 02111, EUA. E-mail: [Barrymaron1@gmail.com](mailto:Barrymaron1@gmail.com). Twitter: [@tuftsmedicalctr](https://twitter.com/tuftsmedicalctr).

## REFERÊNCIAS

1. Maron BJ. Clinical course and management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379:655-668.
2. Maron BJ, Rowin EJ, Maron MS. Global burden of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol Heart Fail*. 2018;6:376-378.
3. Braunwald E, Lambrew E, Rockoff D, et al. Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis I. A description of the disease based upon an analysis of 64 patients. *Circulation*. 1964;30(Suppl 1V):1-217.
4. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2014;35:2733-2779.
5. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(25):e212-e260.
6. Ommen SR, Mital S, Burke MA, et al. 2020 AHA/ACC guideline for the diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:e159-e240.
7. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. *Circulation*. 1995;92:785-789.
8. Semsarian C, Ingles J, Maron MS, Maron BJ. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1249-1254.
9. Maron MS, Hellawell JL, Lucove JC, Farzaneh-Far R, Olivetto I. Occurrence of clinically diagnosed hypertrophic cardiomyopathy in the United States. *Am J Cardiol*. 2016;117:1651-1654.
10. Maron BJ, Casey SA, Poliac LC, Gohman

- TE, Almqvist AK, Aepli DM. Clinical course of hypertrophic cardiomyopathy in a regional United States cohort. *JAMA*. 1999;281:650-655.
11. Maron BJ, Rowin EJ, Maron MS. Paradigm of sudden death prevention in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Res*. 2019;125:370-378.
12. Schinkel AF, Vriesendorp PA, Sijbrands EJ, Jordaens LJ, ten Cate FJ, Michels M. Outcome and complications after implantable cardioverter defibrillator therapy in hypertrophic cardiomyopathy: systematic review and meta-analysis. *Circ Heart Fail*. 2012;5:552-559.
13. Maron MS, Rowin EJ, Wessler BS, et al. Enhanced ACC/AHA strategy for prevention of sudden cardiac death in high risk patients with hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA Cardiol*. 2019;4:644-657.
14. Maron BJ, Maron MS, Rowin EJ. Perspectives on the overall risks of living with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2017;135:2317-2319.
15. Maron BJ, Rowin EJ, Maron MS. Evolution of risk stratification and sudden death prevention in hypertrophic cardiomyopathy: 20 years with the implantable cardioverter-defibrillator. *Heart Rhythm*. 2021;18:1012-1023.
16. Maron BJ, Spirito P, Shen WK, et al. Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA*. 2007;298:405-412.
17. Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, Maron MS. How hypertrophic cardiomyopathy became a contemporary treatable genetic disease with low mortality: shaped by 50 years of clinical research and practice. *JAMA Cardiol*. 2016;1:98-105.
18. Rowin EJ, Maron MS, Chan RH, et al. Interaction of adverse disease-related pathways in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2017;120:2256-2264.
19. Vriesendorp PA, Schinkel AF, Van Cleemput J, et al. Implantable cardioverter-defibrillators in hypertrophic cardiomyopathy: patient outcomes, rate of appropriate and inappropriate interventions, and complications. *Am Heart J*. 2013;166:496-502.
20. Maron MS, Rowin EJ, Olivetto I, et al. Contemporary natural history and management of nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1399-1409.
21. Kato TS, Takayama H, Yoshizawa S, et al. Cardiac transplantation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2012;110:568-574.
22. Rowin EJ, Maron BJ, Carrick RT, et al. Outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:3033-3043.
23. Maron BJ, Rowin EJ, Udelson JE, Maron MS. Clinical spectrum and management of heart failure in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2018;6:353-363.
24. Rowin EJ, Hausvater A, Link MS, et al. Clinical profile and consequences of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2017;136:2420-2436.
25. Maron BJ, Shen W-K, Link MS, et al. Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for the prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2000;342:365-373.
26. Weissler-Snir A, Allan K, Cunningham K, et al. Hypertrophic cardiomyopathy-related sudden cardiac death in young people in Ontario. *Circulation*. 2019;140:1706-1716.
27. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1687-1713.
28. Rowin EJ, Maron BJ, Haas TS, et al. Hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular apical aneurysm: implications for risk stratification and management. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:761-773.
29. Chan RH, Maron BJ, Olivetto I, et al. Prognostic value of quantitative contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance for the evaluation of sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2014;130:484-495.
30. Maron MS, Olivetto I, Zenovich AG, et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation*. 2006;114:2232-2239.
31. Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, et al. Risk stratification and outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy  $\leq 60$  years of age. *Circulation*. 2013;127:585-593.
32. Rowin EJ, Burrows A, Madias C, Estes NAM, Link MS, Maron MS, Maron BJ. Long-term outcome in high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy after primary prevention defibrillator implants. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2020;13:e008123.
33. Maron BJ, Casey SA, Olivetto I, et al. Clinical course and quality of life in high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy and implantable cardioverter-defibrillators. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018;11:e005820.
34. Maron MS, Brush J, Rowin EJ, Maron BJ. Back to the future: predicting sudden death in hypertrophic cardiomyopathy relying on individual risk markers and physician judgment without mathematical scoring. *Heart Rhythm*. 2021;18:148-150.
35. Rowin EJ, Maron MS, Wells S, Patel PP, Koethe BC, Maron BJ. Impact of sex on clinical course and survival in the contemporary treatment era for hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e012041.
36. Eberly LA, Day SM, Ashley EA, et al. Association of race with disease expression and clinical outcomes among patients with hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA Cardiol*. 2019;5:83-91.
37. Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in adulthood associated with low cardiovascular mortality with contemporary management strategies. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1915-1928.
38. Maron MS, Steiger N, Burrows A, et al. Evidence that subcutaneous implantable cardioverter-defibrillators are effective and reliable in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol EP*. 2020;6:1019-1021.
39. Norrish G, Chubb H, Field E, et al. Clinical outcomes and programming strategies of implantable cardioverter-defibrillator devices in paediatric hypertrophic cardiomyopathy: UK National Cohort Study. *Europace*. 2021;23:400-408.
40. Rowin EJ, Sridharan A, Madias C, et al. Prediction and prevention of sudden death in young patients (< 20 years) with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2020;128:75-88.
41. Maron BJ, Spirito P, Ackerman MJ, et al. Prevention of sudden cardiac death with implantable cardioverter-defibrillators in children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1527-1535.
42. Rowin EJ, Maron BJ, Romashko M, et al. Impact of effective management strategies on patients with the most extreme phenotypic expression of hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2019;124:113-121.
43. Miron A, Lafreniere-Roula M, Fan CPS, et al. A validated model for sudden cardiac death risk prediction in pediatric hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2020;142:217-229.
44. Norrish G, Ding T, Field E, et al. Development of a novel risk prediction model for sudden cardiac death in childhood hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-Kids). *JAMA Cardiol*. 2019;4:918-927.
45. Norrish G, Ding T, Field E, et al. A validation study of the European Society of Cardiology guidelines for risk stratification of sudden cardiac death in childhood hypertrophic cardiomyopathy. *Europace*. 2019;21:1559-1565.
46. Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in children, adolescents, and young adults associated with low cardiovascular mortality with contemporary management strategies. *Circulation*. 2016;133:62-73.
47. O'Mahony C, Jichi F, Ommen SR, et al. International external validation study of the 2014 European Society of Cardiology Guidelines on Sudden Cardiac Death Prevention in Hypertrophic Cardiomyopathy (EVIDENCE-HCM). *Circulation*. 2018;137:1015-1023.
48. Rowin EJ, Maron BJ, Olivetto I, Maron MS. Role of exercise testing in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol Img*. 2017;10:1374-1386.
49. Ommen SR, Maron BJ, Olivetto I, et al. Long-term effects of surgical septal myectomy on survival in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:470-476.
50. Rastegar H, Boll G, Rowin EJ, et al. Results of surgical septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: the Tufts experience. *Ann Cardiothorac Surg*. 2017;6:353-363.
51. Desai MY, Bhonsale A, Smedira NG, et al. Predictors of long-term outcomes in symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy patients undergoing surgical relief of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation*. 2013;128:209-216.
52. Vanderlaan RD, Woo A, Ralph-Edwards A. Isolated septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: an update on the Toronto General Hospital experience. *Ann Cardiothorac Surg*. 2017;6:364-368.
53. Klues HG, Roberts WC, Maron BJ. Anomalous insertion of papillary muscle directly into anterior mitral leaflet in hypertrophic cardiomyopathy. Significance in producing left ventricular outflow obstruction. *Circulation*. 1991;84:1188-1197.
54. Hodges K, Rivas CG, Aguilera J, et al. Surgical management of left ventricular outflow tract obstruction in a specialized hypertrophic obstructive cardiomyopathy center. *J Cardiovasc*

- Surg. 2019;157:2289-2299.
55. Fumagalli C, Maurizi N, Day SM, et al. Association of obesity with adverse long-term outcomes in hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA Cardiol.* 2020;5:65-72.
  56. Sherrid MV, Riedy K, Rosenzweig B, et al. Distinctive hypertrophic cardiomyopathy anatomy and obstructive physiology in patients admitted with takotsubo syndrome. *Am J Cardiol.* 2020;125:1700-1709.
  57. Sherrid MV, Shetty A, Winson G, et al. Treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy symptoms and gradient resistant to first-line therapy with b-blockade or verapamil. *Circ Heart Fail.* 2013;6:694-702.
  58. Sherrid MV, Barac I, McKenna WJ, et al. Multicenter study of the efficacy and safety of disopyramide in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1251-1258.
  59. Olivetto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomized, double-blind, placebo controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2020;396:759-769.
  60. Saberi S, Cardim N, Yamani M, et al. Mavacamten favorably impacts cardiac structure in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: EXPLORER-HCM cardiac magnetic resonance substudy analysis. *Circulation.* 2021;143:606-608.
  61. Zhu C, Wang S, Ma Y, et al. Childhood hypertrophic obstructive cardiomyopathy and its relevant surgical outcomes. *Ann Thorac Surg.* 2020;110:207-213.
  62. Maron BJ, Dearani JA, Ommen SR, et al. Low operative mortality achieved with surgical septal myectomy: role of dedicated hypertrophic cardiomyopathy centers in the management of dynamic subaortic obstruction. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:1307-1308.
  63. McLeod CJ, Ommen SR, Ackerman MJ, et al. Surgical septal myectomy decreases the risk of appropriate implantable cardioverter-defibrillator discharges in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2007;28:2583-2588.
  64. Alashi A, Smedira NG, Hodges K, et al. Outcomes in guideline-based class I indication versus earlier referral for surgical myectomy in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc.* 2020:e016210.
  65. Vriesendorp PA, Liebrechts M, Steggerda RC, et al. Long-term outcomes after medical and invasive treatment in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol HF.* 2014;2:630-636.
  66. Ferrazzi P, Spirito P, Iacovoni A, et al. Transaortic chordal cutting: mitral valve repair for obstructive hypertrophic cardiomyopathy with mild septal hypertrophy. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:1687-1696.
  67. Maron MS, Spirito P, Maron BJ. Case for earlier surgical myectomy in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2018;138:2076-2078.
  68. Sherrid MV, Balaram S, Kim B, Axel L, Swistel DG. The mitral valve in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a test in context. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:1846-1858.
  69. Rowin EJ, Maron BJ, Chokshi A, et al. Clinical spectrum and management implications of left ventricular outflow obstruction with mild ventricular septal thickness in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2018;122:1409-1420.
  70. Kotkar KD, Said SM, Dearani JA, Schaff HV. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy: the Mayo Clinic experience. *Ann Cardiothorac Surg.* 2017;6:329-336.
  71. Panaich SS, Badheka AO, Chothani A, et al. Results of ventricular septal myectomy and hypertrophic cardiomyopathy (from Nationwide Inpatient Sample [1998-2010]). *Am J Cardiol.* 2014;114:1390-1395.
  72. Iacovoni A, Spirito P, Simon C, et al. A contemporary European experience with surgical septal myectomy in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2012;33:2080-2087.
  73. Wells S, Rowin EJ, Boll G, Rastegar H, Wang W, Maron MS, Maron BJ. Clinical profile of non-responders to surgical myectomy with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Med.* 2018;131:e235-e239.
  74. Boll G, Rowin EJ, Maron BJ, Wang W, Rastegar H, Maron MS. Efficacy of combined Cox-Maze IV and ventricular septal myectomy for treatment of atrial fibrillation in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2020;125:120-126.
  75. Nugyen A, Schaff HV, Nishimura RA, et al. Apical myectomy for patients with hypertrophic cardiomyopathy advanced heart failure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;159:145-152.
  76. Maron BJ, Nishimura RA, McKenna WJ, Rakowski H, Josephson ME, Keival RS. Assessment of permanent dual-chamber pacing as a treatment for drug-refractory symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a randomized double-blind crossover study. (MPATHY). *Circulation.* 1999;99:2927-2933.
  77. Covella M, Rowin EJ, Hill NS, et al. Mechanism of progressive heart failure and significance of pulmonary hypertension in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 2017;10:e003689.
  78. Cui H, Schaff HV, Nishimura RA, et al. Conduction abnormalities and long-term mortality following septal myectomy in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:645-655.
  79. Sorajja P. Alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a word of balance. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:489-494.
  80. Nagueh SF, Groves BM, Schwartz L, et al. Alcohol septal ablation for the treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a multicenter North American registry. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:2322-2338.
  81. Batzner A, Pfeiffer B, Neugebauer A, Aicha D, Blank C, Seggewiss H. Survival after alcohol septal ablation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:3087-3094.
  82. Maron BJ, Nishimura RA. Surgical septal myectomy versus alcohol septal ablation: assessing status of the controversy in 2014. *Circulation.* 2014;130:1617-1624.
  83. Harris KM, Spirito P, Maron MS, et al. Prevalence, clinical profile, and significance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2006;114:216-225.
  84. Olivetto I, Maron BJ, Appelbaum E, et al. Spectrum and clinical significance of systolic function and myocardial fibrosis assessed by cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2014;113:1394-1400.
  85. Rowin EJ, Maron BJ, Kiernan MS, et al. Advanced heart failure with preserved systolic function in nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy: under-recognized subset of candidates for heart transplant. *Circ Heart Fail.* 2014;7:967-975.
  86. Cappelli F, Morini S, Pieragnoli P, et al. Cardiac resynchronization therapy for end-stage hypertrophic cardiomyopathy: the need for disease-specific criteria. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:464-466.
  87. Rowin EJ, Maron BJ, Wells S, et al. Usefulness of global longitudinal strain to predict heart failure progression in patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2021;151:86-92.
  88. Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, Gerberich RF, Maron MS. What do patients with hypertrophic cardiomyopathy die from? *Am J Cardiol.* 2016;117:434-435.
  89. Maron MS, Kalsmith BM, Udelson JE, Li W, DeNofrio D. Survival after cardiac transplantation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 2010;3:574-579.
  90. Siontis KC, Geske JB, Ong K, Nishimura RA, Ommen SR, Gersh BJ. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, clinical correlations, and mortality in a large high-risk population. *JAMA.* 2014;3:e001002.
  91. Olivetto I, Cecchi F, Casey SA, Dolara A, Traverse JH, Maron BJ. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2001;104:2517-2524.
  92. Guttman OP, Pavlou M, O'Mahony C, et al. Predictors of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart.* 2017;103:672-678.
  93. Carrick RT, Maron MS, Adler A, et al. Development and validation of a clinical predictive model for identifying hypertrophic cardiomyopathy patients at risk for atrial fibrillation: The HCMAF score. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2021;14:009796.
  94. Rowin EJ, Orfanos A, Estes NAM, et al. Occurrence and natural history of clinically silent episodes of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2017;119:1862-1865.
  95. Lorenzini M, Anastasiou Z, O'Mahoney C, et al. Mortality among referral patients with hypertrophic cardiomyopathy vs. the general European population. *JAMA Cardiol.* 2020;5:73-80.
  96. Maurizi N, Passantino S, Spaziani G, et al. Long-term outcomes of pediatric-onset hypertrophic cardiomyopathy and age-specific risk factors for lethal arrhythmic events. *JAMA Cardiol.* 2018;3:520-525.
  97. Wells S, Rowin EJ, Bhatt V, Maron MS, Maron BJ. Association between race and clinical profile of patients referred for hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2018;137:1973-1975.
  98. Shirani J, Aushiya R, Elshaiikh A, et al. Low risk of hypertrophic cardiomyopathy implemented in a non-referral and regional community-based

center. *Am J Cardiol.* 2021;142:130-135.

**99.** Maron BJ. Importance and feasibility of creating hypertrophic cardiomyopathy centers in developing countries: the experience in India. *Am J Cardiol.* 2015;116:332-334.

**100.** Maron BJ, Maron MS, Maurer MS, Rowin EJ, Maron BA, Galiè N. Cardiovascular diseases that have emerged from the darkness. *J Am Heart Assoc.* 2021;10:e021095.

**101.** Jayatileke I, Doolan A, Ingles J, et al. Long-term follow-up of implantable cardioverter defibrillator therapy for hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2004;93(9):1192-1194.

**102.** Woo A, Monakier D, Harris L, et al. Determinants of implantable defibrillator discharges in high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart.* 2007;93(9):1044-1045.

**103.** Kiernan TJ, Weivoda PL, Somers VK, Ommen SR, Gersh BJ. Circadian rhythm of appropriate implantable cardioverter defibrillator discharges in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol.*

2008;31(10):1253-1258.

**104.** Lin G, Nishimura RA, Gersh BJ, et al. Device complications and inappropriate implantable cardioverter defibrillator shocks in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart.* 2009;95(9):709-714.

**105.** Bos JM, Maron BJ, Ackerman MJ, et al. Role of family history of sudden death in risk stratification and prevention of sudden death with implantable defibrillators in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2010;106(10):1481-1486.

**106.** Syska P, Przybylski A, Chojnowska L, et al. Implantable cardioverter-defibrillator in patients with hypertrophic cardiomyopathy: efficacy and complications of the therapy in long-term follow-up. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2010;21(8):883-889.

**107.** Prinz C, Vogt J, Bitter T, et al. Incidence of adequate ICD interventions in patients with hypertrophic cardiomyopathy supposed to be at high risk for sudden cardiac death. *Acta Cardiol.* 2010;65:521-525.

**108.** Konstantinou DM, Efthimiadis GK, Vassilikos

V, et al. Implantable cardioverter defibrillators for primary prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2016;17(6):433-439.

**109.** Weissler-Snir A, Dorian P, Rakowski H, Care M, Spears D. Primary prevention implantable cardioverter-defibrillators in hypertrophic cardiomyopathy-are there predictors of appropriate therapy? *Heart Rhythm.* 2021;18(1):63-70.

---

**PALAVRAS-CHAVE** fibrilação atrial, desfibrilação, insuficiência cardíaca, cardiomiopatia hipertrófica, acidente vascular cerebral, morte súbita, cirurgia



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

## COMENTÁRIO EDITORIAL



## Descomplicando a cardiomiopatia hipertrófica

Aginaldo F. Freitas Jr\*

Nessa completa e didática revisão sobre cardiomiopatia hipertrófica publicada em fevereiro de 2022 no JACC, Maron BJ e cols (1) conseguiram descomplicar o manejo de uma doença que até há pouco tempo era considerada rara, maligna e com poucas opções de tratamento. Os autores, que têm ampla experiência no assunto e várias outras publicações de impacto (2), mostraram que a cardiomiopatia hipertrófica é relativamente comum, apesar de subdiagnosticada e que a correta estratificação de risco e o tratamento disponível atualmente podem reduzir a mortalidade e prolongar a expectativa de vida.

Os autores elaboraram modelos de atenção à cardiomiopatia hipertrófica baseados nos cenários clínicos mais comumente encontrados na prática do dia a dia. Dessa forma, estabeleceram perfis personalizados que ditam prognóstico e estratégias eficazes no gerenciamento desses pacientes: (a) prevenção de morte súbita, (b) manejo da insuficiência cardíaca obstrutiva, (c) manejo da insuficiência cardíaca não obstrutiva e (d) manejo da fibrilação atrial. Para cada um desses perfis é tomada uma conduta clínica e/ou invasiva específica cujo resultado tem sido a redução da mortalidade por complicações da doença a níveis inferiores às taxas de mortalidade de diversos tipos de câncer.

Apesar de nem sempre conseguirmos contemplar todos os pacientes nos perfis clínicos descritos, em vista da heterogeneidade fenotípica e genotípica da doença, os autores destacam que o objetivo é personalizar as condutas e guiar as decisões médicas com base na possibilidade de desfechos. A estratificação do risco de morte

súbita na cardiomiopatia hipertrófica é importante ferramenta em todas as idades e o implante preventivo de cardiodesfibrilador implantável tem forte impacto na sobrevida dos pacientes, fazendo com que eles tenham a mesma taxa de sobrevivência que aqueles sem doença cardíaca estrutural, como também observaram outros autores (3-5). Entretanto, a indicação desse dispositivo como prevenção primária em pacientes com risco de morte súbita intermediário ainda é um desafio, bem como nas crianças (6,7) e adolescentes (8), nos quais as evidências são menos robustas.

O tratamento cirúrgico da cardiomiopatia hipertrófica contempla, historicamente, a miectomia e, como alternativa com resultados semelhantes, a alcoolição septal. Ao contrário do que muitos imaginam, o procedimento de primeira escolha como demonstrado pelos autores é a miectomia em centro especializado, mas a depender de comorbidades associadas e risco cirúrgico, o procedimento percutâneo tem resultados semelhantes.

Em conclusão, vários autores ao redor do mundo têm apresentado dados e condutas semelhantes, desde Albanesi (9) a Storino (10), mas nessa revisão Maron e col. conseguiram de forma didática descomplicar a abordagem da cardiomiopatia hipertrófica e tornar seu tratamento prático, eficaz e alcançável para médicos que estão fora de grandes e especializados centros. Personalizar a abordagem do paciente com cardiomiopatia hipertrófica com base no perfil clínico e nas possibilidades de desfechos torna a revisão em questão uma singular contribuição para a prática clínica.

\*Professor Associado de Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás.

---

## REFERÊNCIAS

1. Maron BJ et al. Management of Hypertrophic Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2022; 79:390-414.
2. Maron BJ et al. Hypertrophic Cardiomyopathy: New Concepts and Therapies. *Annual Review of Medicine* 2022; 73:363-375
3. Bazan SZG e col. Cardiomiopatia Hipertrófica - Revisão. *Arq Bras Cardiol* 2020; 115:
4. Gersh BJ et al. ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58(25): e212-e260.
5. Epstein AE et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices): developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2008; 117(21): e350-408.
6. Norrish G et al. Clinical outcomes and programming strategies of implantable cardioverter-defibrillator devices in paediatric hypertrophic cardiomyopathy: a UK National Cohort Study. *Europace*, 23 (2021), pp. 400-408
7. Lima LF e col. Cardiomiopatia hipertrófica na infância e adolescência: experiência de um serviço de referência. *Arq Bras Cardiol* 2019; 113(Supl. 2): 5-5.
8. Rowin EJ et al. Prediction and prevention of sudden death in young patients (< 20 years) with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2020; 128: 75-88.
9. Albanesi FM. Cardiomiopatia Hipertrófica Apical. *Arq Bras Cardiol* 1996; 66(2):91-95.
10. Storino AF et al. Tratamento farmacológico da cardiomiopatia hipertrófica em adultos - uma revisão narrativa. *Brazilian Journal of health Review* 2020; 3 (4): 11855-11871.

## O PRESENTE E O FUTURO

### REVISÃO DO ESTADO DA ARTE DO JACC

# Intervenções para fragilidade em idosos com doença cardiovascular



## Revisão do Estado da Arte do JACC

Naila Ijaz, MD,<sup>a</sup> Brian Buta, MHS,<sup>b</sup> Qian-Li Xue, PHD,<sup>c</sup> Denise T. Mohess, MD,<sup>a,d</sup> Archana Bushan, MD,<sup>a,d</sup> Henry Tran, MD,<sup>a</sup> Wayne Batchelor, MD, MHS,<sup>a</sup> Christopher R. deFilippi, MD,<sup>a</sup> Jeremy D. Walston, MD,<sup>b,c</sup> Karen Bandeen-Roche, PHD,<sup>b</sup> Daniel E. Forman, MD,<sup>e</sup> Jon R. Resar, MD,<sup>f</sup> Christopher M. O'Connor, MD,<sup>a</sup> Gary Gerstenblith, MD,<sup>b,f</sup> Abdulla A. Damluji, MD, PHD<sup>a,b,f</sup>

### RESUMO

Com o envelhecimento da população mundial, grande parte dos pacientes atendidos na prática clínica cardiovascular são idosos, mas muitos pacientes também apresentam sinais de fragilidade física. A doença cardiovascular e a fragilidade são interdependentes e têm a mesma base fisiológica que predispõe à progressão dos dois processos patológicos. A fragilidade pode ser definida como um fenômeno de maior vulnerabilidade a estressores devido à diminuição das reservas fisiológicas em pacientes idosos e, portanto, leva a desfechos clínicos ruins após eventos cardiovasculares. Existem vários mecanismos fisiopatológicos para o desenvolvimento da fragilidade: declínio cognitivo, inatividade física, má nutrição e falta de suporte social; esses fatores de risco oferecem oportunidade para vários tipos de intervenções que visam a prevenir, melhorar ou reverter o desenvolvimento da síndrome da fragilidade no contexto da doença cardiovascular. Não há nenhum estudo convincente que demonstre uma intervenção bem-sucedida para melhorar uma medida global de fragilidade. Dados emergentes de pacientes internados com insuficiência cardíaca indicam que as intervenções associadas a desfechos positivos na fragilidade e na função física são multidimensionais e incluem reabilitação cardíaca personalizada. A prática clínica cardiovascular contemporânea deve identificar ativamente pacientes com fragilidade física que poderiam se beneficiar de intervenções para fragilidade e ter como objetivo fornecer essas terapias em um modelo centrado no paciente para otimizar a qualidade de vida, principalmente após intervenções cardiovasculares. (J Am Coll Cardiol 2022;79:482-503) © 2022 Os autores. Publicado por Elsevier em nome da American College of Cardiology Foundation. Este é um artigo de acesso aberto sob a licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Nos Estados Unidos, como no resto do mundo desenvolvido, há uma população de idosos em rápido crescimento, com adultos de 65 anos ou mais representando 16,5% da população em 2019<sup>1</sup>. Esse número deve aumentar para 20,3% até 2030, quando todos os *baby boomers* atingirem 65 anos de idade. Em 2034, os idosos superarão as crianças, e quase um em cada quatro americanos terá mais de 65 anos em 2060<sup>2</sup>.

Isso tem muitas implicações para a prática da medicina cardiovascular, visto que os idosos são desproporcionalmente afetados por doenças cardiovasculares (DCVs). A prevalência de DCV aumenta com a idade, e os desfechos são piores para aqueles com mais de 75 anos com síndromes geriátricas coexistentes<sup>3</sup>. Entre 2015 e 2018, a prevalência de DCV foi de 75% a 77% na faixa de 60 a 79 anos e de 89% a 90% na faixa de 80 anos ou



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

<sup>a</sup>The Inova Center of Outcomes Research, Inova Heart and Vascular Institute, Falls Church, Virgínia, EUA; <sup>b</sup>Johns Hopkins Older Americans Independence Center e o Center on Aging and Health, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland, EUA; <sup>c</sup>Divisão de Geriatria e Gerontologia, Departamento de Medicina, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, Maryland, EUA; <sup>d</sup>Divisão de Medicina Geriátrica, Departamento de Medicina, Inova Health, Falls Church, Virgínia, EUA; <sup>e</sup>Seção de Cardiologia Geriátrica, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, Pensilvânia, EUA; e <sup>f</sup>Divisão de Cardiologia, Departamento de Medicina, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, Maryland, EUA.

George Taffet, 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 *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos, incluindo o consentimento dos pacientes quando apropriado. Para obter mais informações, acesse o [Author Center](#).

Recebido em 24 de setembro de 2021; aceito em 3 de novembro de 2021.

**DESTAQUES**

- A síndrome da fragilidade física está associada a desfechos ruins após eventos cardiovasculares.
- A etiologia da fragilidade em idosos é multifatorial e específica de cada paciente.
- Intervenções multimodais, incluindo reabilitação cardíaca, podem reduzir a fragilidade.

mais<sup>4</sup>. Pacientes muito idosos apresentam maior mortalidade<sup>5</sup> e maior risco de incapacidade após internações<sup>6</sup>. Eles também são mais propensos a ter mais tempo de internação hospitalar e são menos propensos a receber alta para seus locais de residência originais<sup>4</sup>. Esse fenômeno de maior vulnerabilidade a estressores devido à diminuição das reservas fisiológicas em idosos é denominado fragilidade, que recentemente ganhou grande interesse entre os cardiologistas devido às mudanças demográficas da população norte-americana<sup>7</sup>.

A síndrome da fragilidade tem sido descrita em um espectro que varia desde a ausência de fragilidade, denominado de estado robusto/não frágil, passando para pré-frágil e, em seguida, fisicamente frágil<sup>8</sup>. O estado pré-frágil aumenta o risco de progressão para fragilidade, e a fragilidade aumenta o risco de incapacidade, um estado distinto da fragilidade<sup>9</sup>. Dependendo

do instrumento utilizado para avaliar a fragilidade, a prevalência de fragilidade entre idosos da comunidade varia de 4,0% a 59,1%, e a prevalência de pré-fragilidade varia de 18,7% a 53,1%<sup>10</sup>, mas as maiores estimativas são observadas em pacientes idosos com DCV. Há uma forte associação bidirecional entre DCV e fragilidade, com uma resposta dependente da dose de não frágil a frágil. A pré-fragilidade e a fragilidade estão independentemente associadas a um maior risco de desenvolver DCV<sup>11</sup>.

O ambiente hospitalar, com imobilização, jejum, privação de sono e desorientação, pode piorar drasticamente a fragilidade física, com perda rápida e severa de massa e função muscular. O resultado é a “síndrome pós-hospitalar”, com altas taxas de reinternação, mortalidade e internações em casas de repouso; incapacidade física prolongada; má qualidade de vida; e altos custos de saúde<sup>12</sup>. Assim, intervenções destinadas a prevenir, retardar ou reverter a fragilidade podem influenciar a saúde cardiovascular em pacientes idosos. Nesta revisão do estado da arte, discutimos as várias definições de fragilidade, os instrumentos usados para medir a fragilidade na prática clínica e as intervenções propostas para prevenir, reverter ou retardar a progressão da fragilidade em pacientes com DCV.

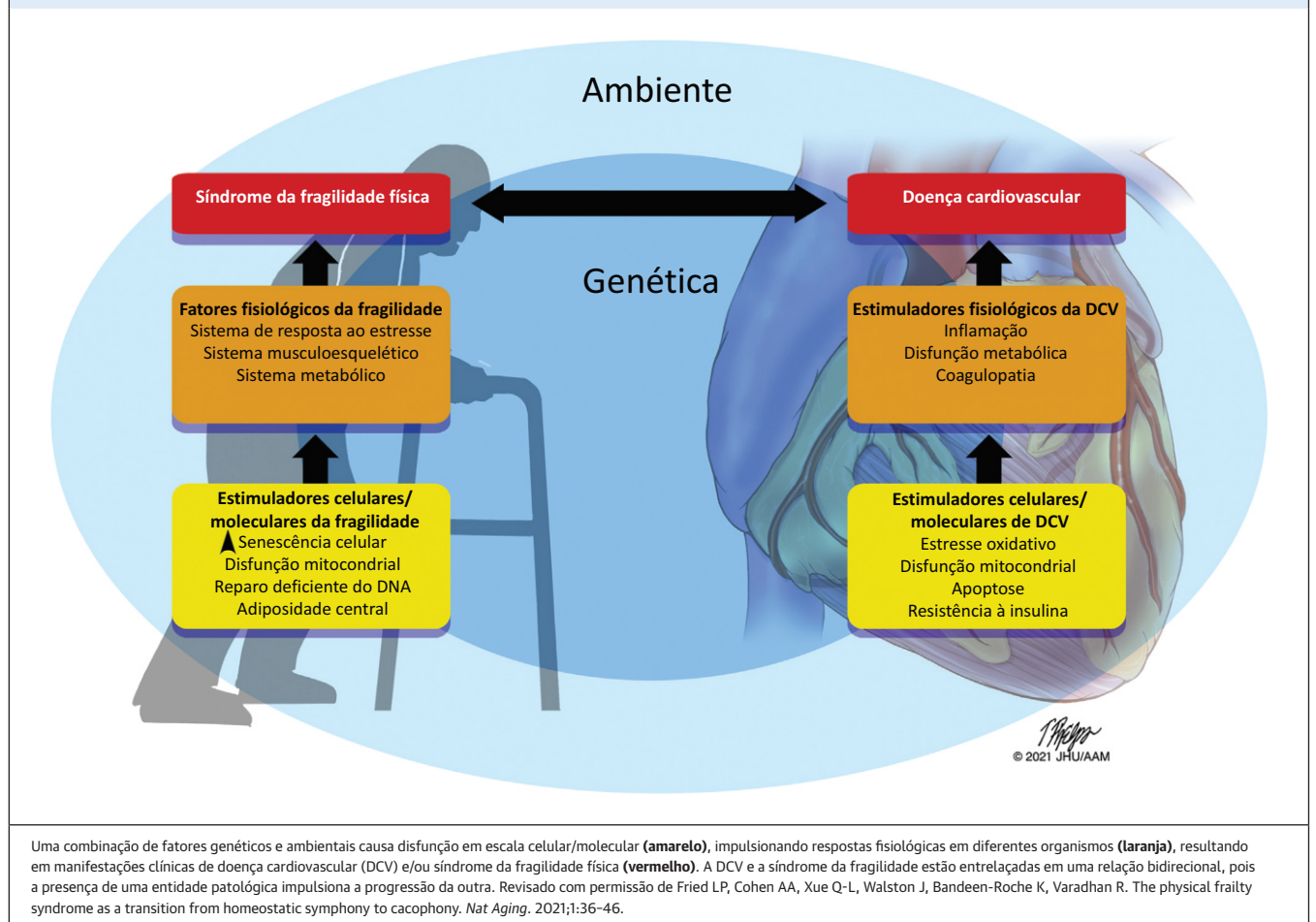
**ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS**

- CRM** = cirurgia de revascularização miocárdica
- DCV** = doença cardiovascular
- EFC** = Escala de Fragilidade Clínica
- EFT** = *Essential Frailty Toolset* (conjunto de ferramentas essenciais de fragilidade)
- HMB** = beta-hidroxi-beta-metilbutirato
- IC** = insuficiência cardíaca
- MEEM** = Miniexame do Estado Mental
- mTOR** = alvo da rapamicina em mamíferos
- NHATS** = *National Health and Aging Trends Study*
- SPPB** = *Short Physical Performance Battery* (Bateria de Desempenho Físico de Curta Duração)
- TAVR** = substituição da valva aórtica transcaterter
- TCGM** = teste de caminhada de 6 minutos
- TUG** = teste *Timed Up and Go*

TABELA 1 Definições conceituais das síndromes de fragilidade em pacientes com doença cardiovascular	
Tipo de fragilidade	Definição
<b>Fragilidade física</b>	
Fenótipo de fragilidade de Fried	Síndrome clínica de vulnerabilidade aumentada resultante do declínio associado à idade em termos de reserva e função em vários sistemas fisiológicos, de modo que a capacidade de lidar com o estresse agudo diário fica comprometida.
Definição de consenso (JAMDA)	Uma síndrome clínica com múltiplas causas e contribuintes que é caracterizada por diminuição da força, resistência e função fisiológica, o que aumenta a vulnerabilidade de um indivíduo para desenvolver maior dependência e/ou leva ao óbito.
Definição da OMS	Um estado clinicamente reconhecível em que a capacidade dos idosos de lidar com estressores diários ou agudos é comprometida por uma vulnerabilidade aumentada causada por declínios da reserva fisiológica e da função associados à idade em vários organismos.
<b>Fragilidade cognitiva</b>	
Síndrome de fragilidade cognitiva/ pré-demência	Estado de vulnerabilidade cognitiva exposto a fatores de risco vascular com maior probabilidade de progressão para demência manifesta.
Definição da IANA/IAGG	Manifestação clínica heterogênea caracterizada pela presença simultânea de fragilidade física e comprometimento cognitivo.
Definição de Ruan	Uma síndrome clínica heterogênea de comprometimento cognitivo (CDR $\leq$ 0,5) que se desenvolve em pacientes idosos e é causada por fatores físicos (como fragilidade física e fragilidade pré-física). Não é considerada uma forma de demência resultante da DA ou outros quadros clínicos. Os dois subtipos são: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fragilidade cognitiva reversível: DCS e/ou biomarcadores positivos resultantes de fatores físicos quando não relacionados a um evento agudo ou diagnóstico clínico de doenças neurodegenerativas e mentais</li> <li>• Fragilidade cognitiva potencialmente reversível: CCL (CDR = 0,5)</li> </ul>
<b>Fragilidade psicossocial</b>	
Definição conceitual integral de fragilidade	Um estado dinâmico que afeta um indivíduo que sofre perdas em um ou mais domínios do funcionamento humano (físico, psicológico, social), causado pela influência de uma série de variáveis e que aumenta o risco de desfechos adversos. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Psicológico: declínio na cognição, no humor e na habilidade de enfrentar dificuldades</li> <li>• Social: declínio nas relações sociais e no apoio social</li> </ul>
Fragilidade social	Um estado constante de estar em risco de perder, ou ter perdido, recursos sociais e gerais, atividades ou habilidades que são importantes para satisfazer uma ou mais necessidades sociais básicas durante a vida.
<b>Fragilidade nutricional</b>	
Fragilidade nutricional	Estado (sarcopenia) visto em idosos vulneráveis, caracterizado por perda súbita e significativa de peso e perda de massa e força muscular (com copenia), ou uma perda essencial de reservas fisiológicas, tornando o indivíduo suscetível à incapacidade.
CCL = comprometimento cognitivo leve; CDR = escala de avaliação clínica da demência; DA = doença de Alzheimer; DCS = declínio cognitivo subjetivo; IAGG = Associação Internacional de Gerontologia e Geriatria; IANA = Academia Internacional de Nutrição e Envelhecimento; JAMDA = <i>Journal of the American Medical Directors Association</i> ; OMS = Organização Mundial da Saúde.	



FIGURA 1 Modelo teórico dos impulsionadores de síndrome da fragilidade e DCV



## DOMÍNIOS E DEFINIÇÕES

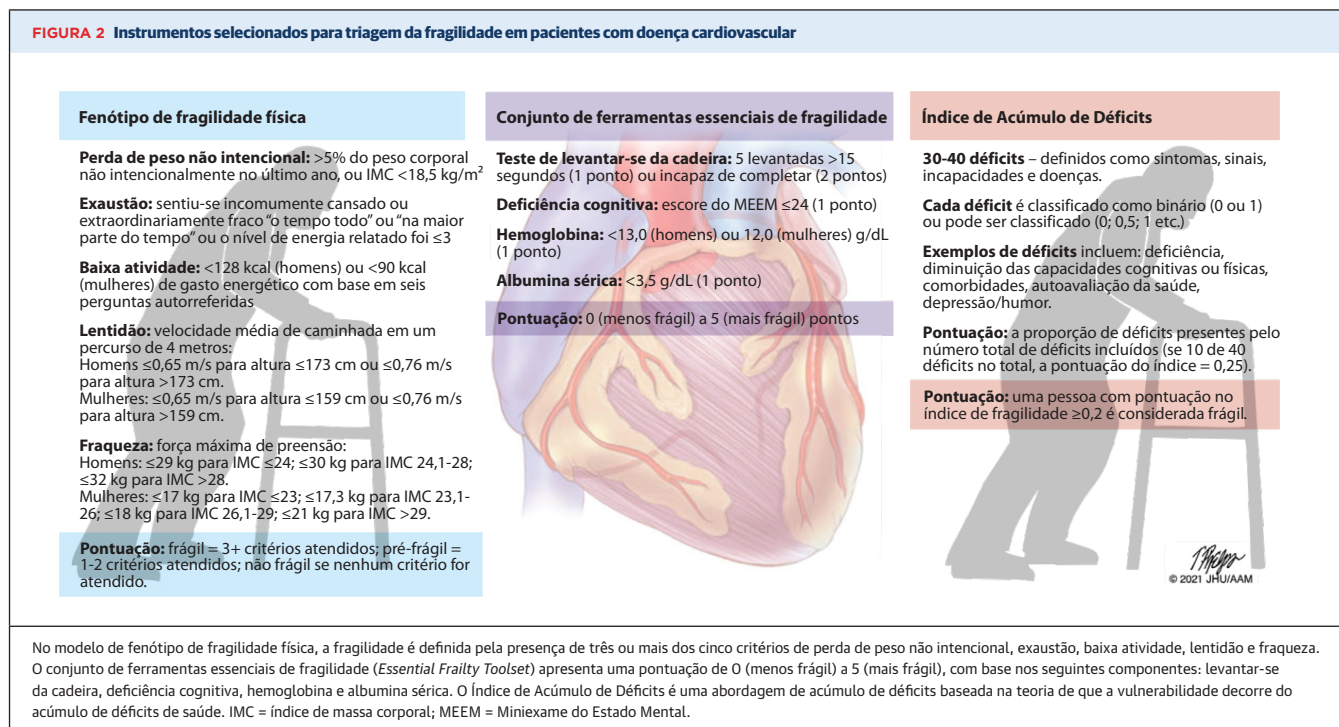
Há diversas definições e estruturas conceituais propostas para a fragilidade. Como a fragilidade envolve desregulação em muitos sistemas fisiológicos<sup>13</sup>, com etiologias multifatoriais, há uma ampla gama de fenótipos clínicos. Portanto, a fragilidade foi categorizada em diferentes domínios funcionais: físico, cognitivo, psicossocial e nutricional (Tabela 1).

A fragilidade física foi definida por Fried et al.<sup>8</sup> como “uma síndrome clínica de vulnerabilidade aumentada resultante do declínio associado à idade em termos de reserva e função em vários sistemas fisiológicos, de modo que a capacidade de lidar com o estresse agudo diário fica comprometida”. Essa definição usa a presença dos seguintes componentes para estabelecer o diagnóstico de fragilidade: encolhimento, fraqueza, baixa resistência e energia, lentidão e baixo nível de atividade física. O encolhimento é definido pela perda de peso não intencional e alude à presença de sarcopenia, contribuindo para o desenvolvimento da fragilidade.

A disfunção cognitiva leva ao aumento da vulnerabilidade; portanto, muitos pesquisadores propuseram adicionar a cognição à definição de fragilidade. A fragilidade cognitiva foi definida pela primeira vez por Panza et al.<sup>14</sup> como “um estado particular de vulnerabilidade cognitiva no comprometimento cognitivo leve e em outras entidades clínicas semelhantes expostas a fatores de risco vascular e com subsequente progressão aumentada para demência, particularmente demência vascular”. Um *workshop* sobre fragilidade cognitiva foi conduzido por um grupo de consenso internacional que definiu fragilidade cognitiva como “uma manifestação clínica heterogênea caracterizada pela presença simultânea de fragilidade física e comprometimento cognitivo”<sup>15</sup>. Ruan et al.<sup>16</sup> refinaram a definição, propondo subtipos de fragilidade cognitiva potencialmente reversível e irreversível para que as intervenções pudessem ser divididas com precisão em prevenção primária e prevenção secundária<sup>16</sup>.

Com o objetivo de desenvolver uma estrutura conceitual de fragilidade, foram realizadas duas reuniões

**FIGURA 2** Instrumentos selecionados para triagem da fragilidade em pacientes com doença cardiovascular



adicionais de especialistas que resultaram em um modelo conceitual integral de fragilidade, incluindo fragilidade psicológica e fragilidade social. O documento de consenso definiu fragilidade como “um estado dinâmico que afeta um indivíduo que sofre perdas em um ou mais domínios do funcionamento humano (físico, psicológico, social), causado pela influência de uma série de variáveis e que aumenta o risco de desfechos adversos”<sup>17</sup>. A fragilidade psicológica foi definida como declínio na cognição, no humor e na habilidade de enfrentar dificuldades, e a fragilidade social foi definida como declínio nas relações sociais e no apoio social. Reconhecendo que a fragilidade social é o mais inexplorado de todos os domínios da fragilidade, Bunt et al.<sup>18</sup> a definiram como “um estado constante de estar em risco de perder, ou ter perdido, recursos que são importantes para satisfazer uma ou mais necessidades sociais básicas durante a vida” e sugeriram que não apenas a ausência de recursos seja incluída no conceito de fragilidade social, mas também a ausência de comportamentos sociais, atividades sociais e habilidades de autogestão.

A fragilidade nutricional foi definida por Bales e Ritchie<sup>19</sup> como “perda rápida e não intencional de peso corporal e incapacidade concomitante que muitas vezes sinaliza o início de um declínio terminal em um indivíduo idoso”. A partir dessa estrutura conceitual, inúmeras intervenções nutricionais para reverter a fragilidade têm sido propostas.

A fragilidade pode ser resultado de vulnerabilidades físicas, cognitivas, nutricionais e/ou psicossociais, porém, ainda não existe uma definição abrangente que incorpore todos os componentes de todos os domínios, mas vários desses domínios não podem ser abordados na prática cardiovascular. Como a fragilidade física pode ser medida objetivamente, os pesquisadores argumentam que os fatores físicos devem ser identificados pelos médicos, pois são mais propensos a serem tratáveis clinicamente<sup>20</sup>. Semelhante a outros consórcios acadêmicos em medicina cardiovascular, é necessária uma definição universal de fragilidade por meio de um “consórcio de pesquisa acadêmica de fragilidade” para melhorar a qualidade da pesquisa na área e interpretar com precisão os resultados das intervenções destinadas a prevenir e reverter a fragilidade como parte da avaliação e do manejo cardiovascular abrangentes em idosos.

## FRAGILIDADE E DCV: UMA ASSOCIAÇÃO BIDIRECIONAL

Considerando que a DCV pode levar ao agravamento da fragilidade devido a hospitalização, debilitação e imobilidade, a desregulação sistêmica, metabólica ou hormonal subjacente, como inflamação crônica de baixo grau, adiposidade central e resistência à insulina, pode explicar os fundamentos moleculares e fisiológicos da fragilidade física e DCV (Figura 1)<sup>21,22</sup>.

**TABELA 2 Instrumentos clínicos e administrativos utilizados para medir a fragilidade em pacientes com doença cardiovascular**

Tipo	Instrumento	Crítérios
Fragilidade física	Fenótipo de fragilidade de Fried	Três ou mais dos seguintes componentes do ciclo hipotético de fragilidade: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Encolhimento/perda de peso</li> <li>• Fraqueza</li> <li>• Baixa resistência e energia</li> <li>• Lentidão</li> <li>• Nível baixo de atividade física</li> </ul>
	Estudo dos Critérios de Fragilidade das Fraturas Osteoporóticas ( <i>Study of Osteoporotic Fractures frailty criteria</i> )	Um índice de fragilidade que usa três componentes: perda de peso, incapacidade de se levantar de uma cadeira 5 vezes sem usar os braços e nível de energia reduzido.
	Escala de Fragilidade Simplificada ( <i>Simplified Frailty Scale</i> )	Uma escala composta por cinco componentes: lentidão medida pela velocidade da marcha, fraqueza medida pela força de preensão manual, exaustão, baixo nível de atividade e perda de peso.
	Escore FIFA	Uma pontuação de fragilidade com base em dados coletados de um dispositivo de monitoramento de saúde, incluindo frequência cardíaca, estresse pré-procedimento e caminhada.
Fragilidade de acúmulo de déficit	Questionário de Triagem de Fragilidade ( <i>Frailty Screening Questionnaire</i> )	Uma ferramenta de medição de fragilidade de autorrelato com base nos componentes de fragilidade de Fried modificados usada para identificar idosos com maior risco de desfechos de saúde adversos.
	Breve Identificação de Riscos da Ferramenta de Saúde Geriátrica ( <i>Brief Risk Identification for Geriatric Health Tool</i> )	Um questionário de 11 itens composto por questões sobre estado de saúde, independência, risco de queda, depressão e limitações cognitivas. Uma pontuação de 3 ou mais identifica aqueles com necessidades relacionadas à incapacidade.
	PRISMA-7	Um questionário de sete itens sobre idade, sexo, problemas de saúde, limitações, dependência, apoio social e mobilidade. Uma pontuação de 4 ou mais indica fragilidade.
	Questionário de fragilidade geriátrica 8 ( <i>Geriatric 8 frailty questionnaire</i> )	Uma ferramenta de triagem de oito perguntas para identificar pacientes que poderiam se beneficiar de uma avaliação geriátrica abrangente. Avalia apetite, perda de peso, mobilidade, problemas neuropsicológicos, IMC, medicamentos, estado de saúde relativo e idade.
	Escore de Risco de Fragilidade Hospitalar ( <i>Hospital Frailty Risk Score</i> )	Um escore de risco baseado em dados administrativos hospitalares (códigos CID-10) usado para identificar o risco de fragilidade.
	Índice Eletrônico de Fragilidade ( <i>Electronic Frailty Index</i> )	Um escore de risco derivado de dados coletados rotineiramente e preenchidos automaticamente no registro eletrônico de saúde da atenção primária no Reino Unido.
	O Indicador de Fragilidade baseado em Alegações da Johns Hopkins ( <i>The Johns Hopkins Claims-Based Frailty Indicator</i> )	Um indicador de fragilidade derivado de alegações do Medicare que usa dados administrativos para classificar os pacientes como frágeis.
	Índice de fragilidade baseado em alegações ( <i>Claims-based frailty index</i> )	Um índice calculado a partir de dados do Medicare usando a abordagem de acúmulo de déficit.
	Índice de fragilidade do CSHA ( <i>CSHA frailty index</i> )	Composto por avaliações em 10 domínios padrão: estado cognitivo, humor e motivação, comunicação, mobilidade, equilíbrio, função intestinal, função da bexiga, AIVDs e AVDs, nutrição e recursos sociais. Uma contagem de 70 déficits, incluindo a presença e gravidade de doenças atuais, capacidade em AVDs e sinais físicos obtidos de exames clínicos e neurológicos.
Índice de Fragilidade de Déficits Acumulados ( <i>Frailty Index of Accumulated Deficits</i> )	A proporção de déficits presentes em um indivíduo no momento de sua avaliação de saúde.	
Índice de fragilidade de Schoenberger ( <i>Schoenberger Frailty Index</i> )	Uma pontuação resumida do desempenho em vários componentes, incluindo MEEM, teste TUG, Miniavaliação Nutricional, AVDs básicas e AIVDs. Também inclui uma avaliação da incapacidade de mobilidade pré-clínica.	

Continua na próxima página

Há uma forte associação entre fragilidade e desfechos cardiovasculares adversos, que foi explorada em profundidade em outros estudos<sup>23</sup>. Entre os pacientes submetidos a intervenção coronariana percutânea, o estado de fragilidade foi independentemente associado ao aumento da mortalidade e a eventos cardiovasculares adversos<sup>24</sup>. Em pacientes com infarto do miocárdio sem supradesnívelamento do segmento ST, uma estratégia invasiva foi associada a melhores desfechos em pacientes não frágeis, mas também foi associada a uma maior incidência de complicações do procedimento em pacientes frágeis<sup>25</sup>. Em pacientes com infarto do miocárdio com supradesnívelamento

do segmento ST submetidos a intervenção coronariana percutânea, a fragilidade foi associada a maior mortalidade hospitalar mesmo com estratégias de revascularização imediata<sup>26</sup>. Em pacientes com síndromes coronarianas agudas, a fragilidade foi associada a menor adesão às métricas de qualidade, incluindo maior tempo porta-balão, maior tempo de internação e maior mortalidade em 30 dias e 1 ano<sup>27</sup>. A fragilidade é altamente prevalente em pacientes com insuficiência cardíaca (IC), variando de 36,2% a 52,8%<sup>28</sup>, sendo um forte preditor de desfechos. O estudo FRAILTY-AVR (*Frailty Assessment Before Cardiac Surgery & Transcatheter Interventions*) mostrou que a prevalência de

**TABELA 2** Continuação

Tipo	Instrumento	Crítérios
Fragilidade de pré-incapacidade	Escala de função do CSHA ( <i>CSHA function scale</i> )	Baseada na <i>Older American Resources Survey</i> , com 12 itens de AIVDs e AVDs. Classifica os pacientes em cada uma das 12 AVDs como 0 (o paciente é independente na realização desta AVD), 1 (precisa de assistência) ou 2 (é incapaz).
	Instrumento Frágil sem Deficiência ( <i>Frail Non-Disabled Instrument</i> )	Um questionário de 5 itens que avalia mobilidade, incapacidade, perda de peso, exaustão e comportamento sedentário e que categoriza os pacientes como incapazes, frágeis ou robustos.
	Escala de Fragilidade de Edmonton	Questionário de triagem que avalia nove domínios de fragilidade: cognição, desempenho funcional, estado geral de saúde, independência funcional, suporte social, condição farmacológica, aspecto nutricional, condição mental e continência. Os pacientes são classificados nas seguintes categorias: sem fragilidade, aparentemente vulnerável e fragilidade grave.
	Escala de Bern ( <i>Bern scale</i> )	Um escore de fragilidade de oito elementos, incluindo os domínios de cognição, atividades instrumentais de vida, nutrição, nível de energia, perda de peso, força dos membros, comorbidades e fatores psicológicos, pontuando os pacientes em uma escala de 0 (menos frágil) a 9 (mais frágil).
	Índice de Fragilidade Simplificado de 11 Itens ( <i>11-Item Simplified Frailty Index</i> )	Um índice composto por 11 itens sobrepostos do índice de fragilidade do CSHA e do ACS NSQIP: DM, problemas pulmonares, ICC, IM, problemas cardíacos, hipertensão, comprometimento cognitivo, problemas cerebrovasculares, história de acidente vascular cerebral e DVP.
	Indicador de fragilidade de Groningen ( <i>Groningen Frailty Indicator</i> )	Um instrumento de triagem composto por 15 itens de autorrelato em múltiplos domínios de fragilidade. Uma pontuação de 4 ou mais indica fragilidade.
	Índice de Déficits de Saúde ( <i>Health Deficits Index</i> )	Derivado de um questionário autoadministrado de déficits de saúde, essa ferramenta foi associada a desfechos adversos à saúde.
	Índice Avaliativo de Fragilidade para Atividade Física ( <i>Evaluative Frailty Index for Physical Activity</i> )	Um questionário multidomínio de 50 itens que avalia o funcionamento físico, funcionamento psicológico, funcionamento social e a saúde geral.
	Escore de Risco de Fragilidade ( <i>Frailty Risk Score</i> )	Um escore de risco baseado em 16 fatores derivados do prontuário eletrônico, incluindo sintomas, síndromes, condições e biomarcadores séricos.
	Pesquisa de Idosos Vulneráveis ( <i>Vulnerable Elders Survey</i> )	Uma ferramenta de autoavaliação baseada em função que consiste em idade, autoavaliação de saúde, independência e desempenho físico para triagem de adultos residentes na comunidade para identificar os vulneráveis, definida como uma pontuação >3.
	Índice de Katz	Uma escala simples composta por seis itens que avaliam as atividades básicas da vida diária para fornecer uma medida de independência.
	Índice de Barthel	Uma escala que avalia a mobilidade e o desempenho nas AVDs, sendo que um número maior indica maior independência e um número menor indica que um grau maior de assistência é necessário.
	Velocidade da marcha	A velocidade da marcha <0,8 m/s apresenta alta sensibilidade (0,99) e especificidade moderada (0,64) para identificar fragilidade.
	Força de prensão	A redução da força de prensão está associada a declínio funcional, mortalidade, incapacidade e complicações clínicas.
	Tempo para levantar-se do leito	O tempo para levantar-se do leito, medido em até 2 dias após a internação, é um preditor independente de fragilidade na alta hospitalar em pacientes idosos hospitalizados por insuficiência cardíaca.
	Bateria de desempenho físico de curta duração ( <i>Short Physical Performance Battery</i> )	Uma medida da função dos membros inferiores que pode prever o risco futuro de internação em casa de repouso e mortalidade. Consiste em três subtestes individuais: equilíbrio em pé, velocidade da marcha de 4 m e cinco repetições de sentar-se e levantar.
	Teste de caminhada de 6 minutos	Uma distância percorrida $\leq 300$ m é um preditor significativo de fragilidade em pacientes com ICC.
	Teste de velocidade de marcha de 5 metros	A velocidade da marcha $\geq 6$ s em uma distância de 5 m provou ser um preditor de mortalidade e morbidade importante em pacientes idosos submetidos a cirurgia cardíaca.
	Teste de Poma-Brasil	Um teste orientado por tarefas composto por várias manobras que medem as habilidades de marcha e equilíbrio.
	Avaliação da força de extensão do joelho	Uma medida de força dos membros inferiores que é medida na posição sentada com quadris e joelhos a 90°, por um transdutor de força montado em uma cadeira.
Massa magra apendicular	Quantificada usando análise de bioimpedância de medidas corporais, é uma medida que se correlaciona com a mortalidade em adultos pré-frágeis e frágeis.	

Continua na próxima página

fragilidade foi de 26% a 68% em pacientes submetidos a troca valvar aórtica, o que aumentou o risco de mortalidade, declínio funcional e incapacidade em médio prazo<sup>29</sup>. Um estudo com pacientes submetidos a plastia mitral percutânea mostrou que 45,5% dos pacientes eram frágeis, e a fragilidade foi associada a maior risco

de mortalidade e descompensação da IC durante o seguimento<sup>30</sup>.

Os mesmos fundamentos biológicos que causam DCV também podem levar ao desenvolvimento de outras condições cardiovasculares e não cardiovasculares crônicas em populações de pacientes idosos, as quais

TABELA 2 Continuação

Tipo	Instrumento	Crítérios
Avaliações mistas	Escala de Fried+	Consiste nos componentes do fenótipo de fragilidade de Fried, além de uma avaliação da cognição avaliada pelo MEEM e do humor avaliado pela Escala de Depressão Geriátrica de formato curto.
	A Escala de Fragilidade Clínica do CSHA ( <i>The CSHA Clinical Frailty Scale</i> )	Usa informações de uma consulta clínica para resumir a saúde de uma pessoa em uma escala de 1 (muito apto) a 7 (seriamente frágil).
	Definição de fragilidade baseada nas regras do CSHA ( <i>CSHA rules-based definition of frailty</i> )	Classifica os sujeitos em 0 (sem comprometimento cognitivo ou funcional), 1 (incontinência urinária isolada), 2 (dependente em uma AVD ou com diagnóstico de CCSD) ou 3 (dependente em pelo menos duas AVDs, com comprometimento da mobilidade ou com diagnóstico de demência).
	Sistema de Estadiamento de Fragilidade ( <i>Frailty Staging System</i> )	Avalia o estado funcional dos pacientes usando testes cuidadosamente selecionados de visão, audição, função de braços e pernas, incontinência urinária, estado mental, AVDs instrumentais e básicas, riscos ambientais e sistema de suporte social, os quais são realizados usando um questionário breve e tarefas facilmente observáveis.
	Escala de Colúmbia ( <i>Columbia scale</i> )	Uma escala de fragilidade composta por quatro itens: velocidade da marcha, força de preensão, albumina sérica e incapacidade de realizar AVDs.
	Escore de Green ( <i>Green score</i> )	Um escore de fragilidade baseado na albumina sérica, independência nas AVDs, velocidade da marcha e força de preensão.
	Conjunto de ferramentas essenciais de fragilidade ( <i>Essential Frailty Toolset</i> )	Uma breve escala de fragilidade de quatro itens com base na avaliação da cadeira, cognição, hemoglobina e albumina sérica.
	Avaliação Abrangente da Fragilidade ( <i>Comprehensive Assessment of Frailty</i> )	Um escore composto por diferentes itens para quantificar o desempenho físico e as habilidades de coordenação do paciente, além de biomarcadores e escores que já são utilizados para definir fragilidade, como os critérios de Fried.
	Ferramenta de Triagem de Fragilidade de Gérontopôle ( <i>Gérontopôle Frailty Screening Tool</i> )	Questionário de oito itens que avaliam o estado do paciente (morar sozinho, perda de peso involuntária, fadiga, dificuldades de mobilidade, problemas de memória e velocidade da marcha), além da visão pessoal do clínico geral sobre o estado de fragilidade do indivíduo.
	A Escala de Traços de Fragilidade ( <i>The Frailty Trait Scale</i> )	Uma avaliação multidimensional de 12 itens sobre equilíbrio energético-nutrição, atividade física, sistema nervoso, sistema vascular, força, resistência e velocidade da marcha.
	O Indicador de Fragilidade Holandês de Tilburg ( <i>The Dutch Tilburg Frailty Indicator</i> )	Consiste em duas subescalas, uma composta por dados sociodemográficos e dados sobre eventos de vida e doenças crônicas. Já a outra consiste em fatores físicos, sociais e psicológicos. Uma pontuação de 5 ou mais está associada a fragilidade.
	Instrumento SHARE de Fragilidade ( <i>SHARE Frailty Instrument</i> )	Um instrumento de avaliação composto por força de preensão e quatro itens autorreferidos (fadiga, perda de apetite e/ou comer menos do que o habitual, dificuldades para subir escadas e/ou caminhar 100 m e atividade física de baixo nível) usado para triagem de moradores adultos da comunidade para a fragilidade. Baseia-se na primeira onda da Pesquisa de Saúde, Envelhecimento e Aposentadoria na Europa.
	Avaliação Geriátrica Abrangente ( <i>Comprehensive Geriatric Assessment</i> )	Uma avaliação interdisciplinar e multidimensional de vários domínios da saúde, incluindo doenças, saúde mental, funcionamento, circunstâncias sociais e meio ambiente.
	Escala FRAIL	Um questionário composto por autoavaliação de cinco componentes (fadiga, resistência, deambulação, doença e perda de peso), que categoriza os pacientes como robustos, pré-frágeis ou frágeis.
	SARC-F	Um questionário de cinco componentes que consiste em autoavaliação de força, marcha assistida, levantar-se de uma cadeira, subir escadas e quedas.
	Questionário Postal de Sherbrooke ( <i>Sherbrooke Postal Questionnaire</i> )	Um questionário simples enviado por correio composto por seis itens em vários domínios de fragilidade. Aqueles que pontuam 2 ou mais, ou aqueles que não respondem ao questionário, são considerados frágeis.
	Lista de verificação de Kihon ( <i>Kihon checklist</i> )	Um questionário de 25 itens incluindo sete categorias: vida diária, capacidade física, nutrição, condição bucal, grau de confinamento domiciliar, estado cognitivo e risco de depressão.

ACS = American College of Surgeons; AIVD = atividade instrumental de vida diária; AVD = atividade de vida diária; CCSD = comprometimento cognitivo sem demência; CID-10 = Classificação Internacional de Doenças-Décima Revisão; CSHA = Canadian Study of Health and Aging; DM = diabetes melito; DVP = doença vascular periférica; FIFA = Fitness-Tracker Assisted Frailty-Assessment; FRAIL = fadiga, resistência, deambulação, doenças e perda de peso; ICC = insuficiência cardíaca congestiva; IM = infarto do miocárdio; IMC = índice de massa corporal; MEEM = Miniexame do Estado Mental; NSQIP = National Surgical Quality Improvement Program; SARC-F = força, marcha assistida, levantar da cadeira, subir escadas e quedas; TUG = teste *Timed Up and Go*.

devem ser cuidadosamente tratadas. Essas múltiplas condições crônicas, também conhecidas como multimorbidade, resultam na introdução de vários medicamentos concomitantes, ou polifarmácia, que há muito tem sido associado a um risco aumentado de fragilidade, quedas e piora do comprometimento cognitivo<sup>31</sup>. Além de mais dados sobre a farmacoterapia ideal em idosos, cuidados individualizados baseados em princípios geriátricos podem reduzir o risco de fragilidade nessa população de pacientes. Devido ao reconhecimento de

que várias farmacoterapias em pacientes frágeis com DCV podem resultar em efeitos adversos (como terapia antiplaquetária aumentando o risco de sangramento em pacientes frágeis ou polifarmácia secundária a terapia médica direcionada por diretrizes aumentando o risco de eventos adversos)<sup>32</sup>, a fragilidade está se tornando um precursor do subtratamento ou do tratamento desnecessário entre as populações geriátricas. Portanto, a fragilidade pode piorar os desfechos cardiovasculares,

sendo que os esforços para abordar e prevenir a síndrome da fragilidade no cenário da DCV são críticos.

Em conjunto, as evidências cumulativas mostraram que a alta prevalência de fragilidade em pacientes com diferentes formas de DCV está fortemente associada a desfechos clínicos adversos, mas a associação entre fragilidade e DCV é bidirecional. Dados recentes do NHATS (*National Health and Aging Trends Study*) mostraram que, entre os pacientes sem doença arterial coronariana conhecida, a fragilidade foi fortemente associada a uma alta incidência de desfechos de DCV, incluindo mortalidade, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e doença vascular, durante acompanhamento de 5 anos<sup>11</sup>. Fragilidade e DCV estão interligadas e, portanto, é necessária a integração da fragilidade na prática clínica cardiovascular.

## INSTRUMENTOS PARA MEDIR A FRAGILIDADE DURANTE A DCV

A mensuração da fragilidade é importante para o prognóstico e planejamento de um plano de tratamento adequado em pacientes com DCV. No entanto, inúmeras ferramentas foram desenvolvidas para medir a fragilidade, algumas com foco na fragilidade física como um construto e outras incorporando domínios cognitivos e psicossociais da fragilidade. A definição de fragilidade mais citada é o fenótipo de fragilidade física de Fried, que foi desenvolvido a partir de dois grandes estudos epidemiológicos: o *Cardiovascular Health Study* e o *Women's Health and Aging Study*. Esse instrumento mediu a fragilidade como a presença de  $\geq 3$  dos seguintes domínios anormais: encolhimento ou perda de peso, fraqueza, baixa resistência e energia (exaustão), lentidão e baixo nível de atividade física (Figura 2)<sup>8</sup>. No entanto, outros instrumentos detectam fragilidade física medindo um ou mais componentes do fenótipo de Fried combinados com outras métricas de declínio funcional. Por exemplo, o escore de Green é composto pela velocidade da marcha e pela força de preensão, além da independência nas atividades da vida diária e um biomarcador, a albumina sérica<sup>33</sup>. Existem outras escalas que incluem componentes para avaliar não apenas a fragilidade física, mas também cognitiva, psicossocial e nutricional.

A fragilidade cognitiva pode ser mensurada pela escala de Fried+, que é composta pelos critérios do fenótipo de fragilidade de Fried, além de uma avaliação cognitiva medida pelo Miniexame do Estado Mental (MEEM) e do humor avaliado pela Escala de Depressão Geriátrica de formato curto<sup>29</sup>. Da mesma forma, a escala de Edmonton inclui avaliações de cognição, suporte social e nutrição, além da função<sup>34</sup>. Algumas ferramentas usam uma abordagem de acúmulo de déficit para formular um índice

de fragilidade, um dos quais é o índice de fragilidade do CSHA (*Canadian Study of Health and Aging*). Ele se baseia no acúmulo de déficits, uma lista de 70 itens que engloba os domínios físico, cognitivo e psicológico (Figura 2)<sup>35</sup>.

Além do grande número de instrumentos utilizados para mensurar a fragilidade, também há variabilidade devido à natureza subjetiva de alguns desses instrumentos. A Escala de Fragilidade Clínica (EFC) do CSHA é baseada exclusivamente no julgamento de um médico sobre o estado funcional e a independência de um paciente<sup>36</sup>. Em contraste, existem muitos questionários, incluindo a escala FRAIL (fadiga, resistência, deambulação, doença, perda de peso)<sup>37</sup>, que se baseiam apenas nas respostas de um sujeito a um questionário. Para abordar limitações relacionadas a ferramentas subjetivas ou instrumentos complexos, o conjunto de ferramentas essenciais de fragilidade (EFT, do inglês *Essential Frailty Toolset*) foi desenvolvido por Afalilo et al.<sup>29</sup>. O EFT é um instrumento objetivo e parcimonioso usado para medir a fragilidade em pacientes idosos com DCV. Os componentes do instrumento incluem biomarcadores, como albumina sérica e hemoglobina, combinados com avaliação da 1) função cognitiva, usando o MEEM ou a escala Mini-Cog; e da 2) função física, usando o teste de levantar-se da cadeira (isto é, o tempo necessário para realizar cinco repetições de sentar e levantar sem usar os braços) (Figura 2). O EFT foi comparado com a escala de Fried, a escala de Fried+, a EFC, a bateria de desempenho físico de curta duração (SPPB, do inglês *Short Physical Performance Battery*), a escala de Bern e escala de Colúmbia e demonstrou habilidade superior em prever piora da incapacidade em 1 ano de pós-operatório e morte em 30 dias<sup>29</sup>. Também tem sido aplicado em pacientes submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) e mostrou-se altamente prognóstico para desfechos de curto e médio prazo<sup>38</sup>. Devido à facilidade de uso e à natureza objetiva dessa ferramenta, o EFT foi incorporada à pesquisa e à prática.

A implementação de escalas de fragilidade pode ser um desafio devido ao tempo e aos recursos necessários para a medição. Portanto, muitas medidas de fragilidade de um único item são usadas, como velocidade da marcha em 5 metros e força de preensão<sup>39-41</sup>. No entanto, essas medidas podem ser substituídas para a fragilidade pré-incapacidade ou um único domínio de fragilidade e não representam a fragilidade física como um construto (Tabela 2).

Em conclusão, inúmeras ferramentas são usadas para medir a fragilidade; algumas são baseadas em um único domínio do fenótipo de fragilidade física, enquanto outras são mais abrangentes e visam a capturar a fragilidade como um construto. Essas ferramentas abrangentes podem usar muitos recursos, consumir

**TABELA 3 Intervenções contra fragilidade em pacientes com doença cardiovascular**

Tipo de intervenção	Tipo de estudo	Intervenção	Participantes	Instrumento de fragilidade usado	Desfechos
Física	ECR	Reabilitação cardíaca multicomponente <sup>55</sup>	136 pacientes com troca eletiva da valva aórtica transcater e subsequente reabilitação cardíaca hospitalar	Índice de Fragilidade de Schoenberger TC6M Carga máxima de trabalho em bicicleta ergométrica	Melhora da capacidade funcional, qualidade de vida e redução da fragilidade
	ECR	Treinamento de resistência e equilíbrio na reabilitação cardíaca baseada em exercício <sup>56</sup>	252 pacientes admitidos para reabilitação cardíaca precocemente após cirurgia/intervenção valvar	TC6M SPPB Teste de caminhada de 5 minutos Força (teste de uma repetição máxima para pernas)	Melhor capacidade funcional e de exercício, desempenho físico, força muscular e níveis reduzidos de fragilidade física
	ECR	Reabilitação cardíaca <sup>58</sup>	89 pacientes com doença cardiovascular ≥ 65 anos que participaram do programa de reabilitação cardíaca ambulatorial por 3 meses	Versão Japonesa do Padrão de Estudo de Saúde Cardiovascular Velocidade da marcha Força máxima de prensão Força dos membros inferiores	Redução da fragilidade e melhora da função física
	ECR	Intervenção de atividade física estruturada após reabilitação cardíaca <sup>57</sup>	140 idosos frágeis que completaram reabilitação cardíaca após cirurgia cardíaca eletiva	SPPB	Melhora da função física
	Estudo observacional	Reabilitação cardíaca <sup>56</sup>	60 pacientes submetidos a TAVR e posteriormente encaminhados para reabilitação cardíaca	TC6M Escala de classificação de doença cumulativa	Melhoras na função, autonomia e qualidade de vida
	Estudo transversal	Reabilitação cardíaca baseada em exercício <sup>102</sup>	78 pacientes submetidos a TAVR vs. 80 pacientes submetidos a SAVR	TC6M	Maior independência, mobilidade e capacidade funcional
	Estudo observacional retrospectivo	Reabilitação cardíaca <sup>103</sup>	3.277 pacientes hospitalizados por IC aguda	<i>CSHA frailty index</i> (Índice de fragilidade do CSHA)	Melhora do funcionamento físico e capacidade de exercício com desfechos favoráveis a longo prazo em pacientes frágeis com IC
	Estudo observacional	Reabilitação cardíaca com internação de 4 semanas <sup>104</sup>	160 pacientes com 75 anos ou mais encaminhados para uma unidade de reabilitação cardíaca ambulatorial após um evento coronariano agudo ou cirurgia cardíaca	TC6M Pico de torque (força) usando um dinamômetro isocinético	Melhorias em todos os domínios do desempenho físico, particularmente naqueles com desempenho inicial inferior
	Estudo piloto prospectivo	8 semanas de treinamento combinado de exercícios de resistência <sup>105</sup>	30 pacientes submetidos a TAVR	Força muscular TC6M	Melhora da capacidade de exercício, força muscular e qualidade de vida
	Estudo retrospectivo	Reabilitação cardíaca de 3 semanas <sup>62</sup>	442 pacientes após TAVR ou SAVR que foram encaminhados para reabilitação cardíaca	TC6M Teste de exercício em bicicleta	Melhor estado funcional e capacidade de exercício
	Estudo de coorte retrospectivo	Programa de reabilitação cardíaca aprimorado com apoio psicológico <sup>63</sup>	523 idosos internados com ≥75 anos em uma enfermaria de reabilitação cardíaca por doença cardíaca	Índice de Barthel	Melhora na saúde psicofísica de idosos e retardo significativo na reinternação
	Estudo observacional	Reabilitação pré-operatória domiciliar <sup>69</sup>	22 pacientes com planejamento para CRM ou valvar	Escore de Fragilidade Clínica TC6M SPPB	Melhora na pontuação de fragilidade clínica e capacidade funcional e redução no tempo de internação hospitalar
	Análise retrospectiva	Reabilitação cardíaca <sup>64</sup>	243 pacientes com doença cardiovascular que completaram o programa de reabilitação cardíaca de fase 2	Crítérios de Fried	Melhora em vários domínios da função física entre pacientes frágeis, semelhante ou maior do que aquela alcançada por pacientes intermediários-frágeis e não frágeis
	Estudo observacional	Reabilitação cardíaca centrada no paciente <sup>106</sup>	160 pacientes >70 anos admitidos na unidade de reabilitação cardíaca logo após cirurgia cardíaca	Não disponível	Melhora do estado funcional objetivo e subjetivo
	Estudo retrospectivo	Programa de reabilitação cardíaca geriátrica <sup>69</sup>	58 pacientes internados por doenças cardiovasculares	Estado funcional	Melhora do estado funcional e da qualidade de vida relacionada à saúde
	Estudo retrospectivo	Reabilitação cardíaca abrangente, incluindo nutrição, exercícios físicos e medicação <sup>72</sup>	322 pacientes internados com doenças cardiovasculares	Massa muscular (índice muscular esquelético) Força muscular (força de prensão) Desempenho físico (velocidade da marcha)	Melhora da força de prensão, da velocidade da marcha, do índice de sustentação do peso da perna e da ingestão nutricional após treinamento físico em pacientes com e sem sarcopenia
	ECR	Pré-habilitação (estudo PREQUEL) <sup>51</sup>	164 pacientes que eram pré-frágeis e frágeis, aguardando CRM ou sem reparo/substituição valvar	Escala de Fragilidade Clínica Velocidade de marcha de 5 metros <i>Essential Frailty Toolset</i>	Não publicado
	ECR	Programa personalizado de fisioterapia hospitalar <sup>73</sup>	224 pacientes de 70 a 87 anos submetidos a cirurgia cardíaca	Teste de Poma-Brasil Teste Get-Up-and-Go Mobilidade Equilíbrio Força muscular	Maior independência e mobilidade e menor tempo de internação

Continua na próxima página

**TABELA 3** Continuação

Tipo de intervenção	Tipo de estudo	Intervenção	Participantes	Instrumento de fragilidade usado	Desfechos
	ECR	Reabilitação pré-operatória (estudo PREHAB) <sup>50</sup>	244 pacientes com ≥65 anos de idade que foram submetidos a cirurgia cardíaca eletiva e tiveram pontuações de fragilidade clínica de 4-7	Escore de Fragilidade Clínica	Em processo
	ECR	Intervenção de atividade física (ensaio clínico HULK) <sup>57</sup>	Pacientes idosos (≥70 anos) com SCA sem intercorrências no primeiro mês e que apresentaram desempenho físico reduzido	SPPB	Em processo
	Estudo de coorte retrospectivo	Mobilização precoce na UTIC <sup>54</sup>	264 pacientes com ≥60 anos internados na UTIC	Nível de função 1-4 (acamada para andar >15 m) Escala de Fragilidade Clínica de Rockwood	Melhora do estado funcional em idosos frágeis e não frágeis
	Estudo de coorte retrospectivo	Reabilitação cardíaca <sup>108</sup>	114 pacientes de cirurgia cardíaca submetidos a reabilitação cardíaca	Escala de Fragilidade Clínica Critérios de Fried modificados SPPB Índice de Fragilidade Funcional	Nenhuma mudança nos escores de fragilidade desde a linha de base até 1 ano após a cirurgia, mas com melhorias no comprometimento cognitivo e nos domínios funcionais dos critérios de fragilidade
	Ensaio clínico piloto	Reabilitação cardíaca de 6 meses (piloto RECOVER-TAVR) <sup>57</sup>	27 pacientes submetidos a TAVR	TC6M Escore de fragilidade de Fried e Edmonton	Melhora nos escores de desfecho
	ECR	Reabilitação cardíaca com treino de resistência e treino especial de equilíbrio <sup>59</sup>	173 pacientes com ≥75 anos de idade submetidos a CRM	TC6M Teste TUG Teste de força isométrica máxima	Melhoras em todas as variáveis medidas
	ECR	12 semanas de reabilitação física multidomínio (ensaio clínico REHAB-HF) <sup>109</sup>	360 pacientes com ≥60 anos internados com ICAD	SPPB	Em processo
	Estudo piloto	Reabilitação física multidomínio de 12 semanas (REHAB-HF) <sup>60</sup>	27 pacientes com ≥60 anos internados com ICAD	SPPB	Melhor pontuação na SPPB e redução da taxa de reinternação por todas as causas
	ECR	Estimulação elétrica muscular intensiva em fase aguda (ensaio clínico ACTIVE-EMS) <sup>71</sup>	Pacientes frágeis com ≥75 anos de idade com ICA	Força isométrica do quadríceps Força de prensão SPPB Velocidade da marcha TC6M Teste de substituição de símbolo de dígitos Mini-Cog Escala de funcionamento físico do MOS 36-Item Short-Form Health Survey Escore de fragilidade SARC-F	Em processo
	ECR	Atividade física estruturada vs. programa de educação em saúde (estudo LIFE) <sup>110</sup>	1.635 homens e mulheres sedentários, de 70 a 89 anos, com limitações físicas, definidas como pontuação no SPPB ≤9, mas capazes de caminhar 400 m	Incapacidade de mobilidade definida pela perda da capacidade de andar 400 m	Redução da grande incapacidade de mobilidade no programa estruturado de atividade física de intensidade moderada em comparação com um programa de educação em saúde
Farmacoterapia	ECR	Rapamicina, um inibidor de mTOR <sup>64</sup>	13 idosos em reabilitação cardíaca	Desempenho físico Fragilidade	Alguma correlação entre alguns marcadores de senescência e desempenho físico, mas nenhuma redução na fragilidade com rapamicina
	ECR	Testosterona (intramuscular) <sup>76</sup>	Homens com ≥70 anos submetidos a revascularização cardiovascular eletiva com circulação extracorpórea	Desfechos clínicos e funcionais	Em processo
	ECR	Vitamina D <sub>3</sub> <sup>72</sup>	64 pacientes com IC	TC6M Teste TUG Força muscular isocinética do joelho	Nenhuma melhora no desempenho físico para pacientes com IC apesar de um aumento robusto na 25(OH) D sérica
	ECR	Vitamina D e exercício de resistência do quadríceps (ensaio clínico FITNESS) <sup>74</sup>	243 idosos frágeis que receberam alta hospitalar	Desempenho físico	Nem a suplementação de vitamina D nem um programa domiciliar de exercícios de resistência do quadríceps de alta intensidade melhoraram os desfechos em idosos frágeis após a hospitalização
	ECR	Suplemento multinutriente rico em ácidos graxos ômega-3 (Efalex Active 50+) por 6 meses <sup>77</sup>	27 mulheres na pós-menopausa sem doença aguda (60-84 anos de idade)	Mobilidade (velocidade habitual de caminhada e velocidade de caminhada rápida) Desempenho cognitivo	Melhor cognição e mobilidade

Continua na próxima página



TABELA 3 Continuação

Tipo de intervenção	Tipo de estudo	Intervenção	Participantes	Instrumento de fragilidade usado	Desfechos
	Estudo transversal	Exposição à metformina <sup>78</sup>	763 veteranos da comunidade com $\geq 65$ anos de idade com diabetes tipo 2	Índice de fragilidade	A exposição à metformina foi associada a menor risco de fragilidade
	ECR	Metformina <sup>79</sup>	Adultos com $>65$ anos de idade pré-diabéticos e não frágeis no início do estudo	Critérios de Fried SPPB	Em processo
	ECR	Redução da medicação anti-hipertensiva (ensaio clínico OPTIMISE) <sup>85</sup>	540 adultos com $\geq 80$ anos de idade com hipertensão, que recebiam $\geq 2$ tratamentos anti-hipertensivos	Índice de fragilidade do CSHA Índice Eletrônico de Fragilidade Escala FRAIL	Sem diferenças significativas na fragilidade
	ECR	Células-tronco mesenquimais humanas alogênicas via administração intravenosa (estudo CRATUS) <sup>81</sup>	Pacientes entre 60-95 anos de idade mostrando sinais de fragilidade	Atividade (questionário CHAMPS) Mobilidade (Teste de velocidade de marcha de 4 metros e TC6M, força de preensão, SPPB) Exaustão (questionário de inventário de fadiga multidimensional)	Em processo
	ECR	Suplementação de testosterona com e sem treinamento de resistência progressiva <sup>75</sup>	167 homens idosos da comunidade com níveis basais de testosterona total baixo-normal	Desempenho funcional físico em escala contínua Força de preensão bilateral Poder extensor da perna Equipamento extensor de força de pernas Nottingham	Nenhum efeito no desempenho funcional, mas melhora na força da parte superior do corpo
	Metanálise	Suplementação de $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metilbutirato <sup>83</sup>	10 ECRs incluindo 384 participantes com $\geq 50$ anos de idade	Força muscular (flexão isocinética do joelho, extensão, extensão isométrica do joelho, força de preensão, supino, leg press) Desempenho físico (TC6M, SPPB, velocidade da marcha, teste get-up-and-go)	Nenhum ou relativamente baixo impacto na melhora da força muscular ou do desempenho físico
Nutrição	ECR	Suplemento nutricional vs. treino de resistência <sup>86</sup>	100 idosos residentes em asilos	Força e tamanho muscular Velocidade da marcha Força para subir escadas	O treinamento de exercícios de resistência de alta intensidade melhora a força muscular, mas a suplementação com multinutrientes não tem efeito independente nem aditivo nesses desfechos
	ECR	Dieta, exercício, treinamento cognitivo e monitoramento de risco vascular (ensaio clínico FINGER) <sup>86</sup>	1.260 indivíduos de 60 a 77 anos de idade com escores de risco de demência CAIDE $\geq 6$ pontos e cognição em nível médio ou ligeiramente abaixo do esperado para a idade	Mudança na cognição medida por meio do escore z da bateria de testes neuropsicológicos abrangente	Maior melhora na pontuação da bateria de testes neuropsicológicos no grupo de intervenção
	Estudo de coorte prospectivo	Dieta mediterrânea <sup>93</sup>	690 pessoas vivendo na comunidade ( $\geq 65$ anos de idade)	Fragilidade definida como $\geq 2$ dos seguintes critérios: baixa força muscular, sensação de exaustão, baixa velocidade da caminhada e pouca atividade física	Maior adesão a uma dieta de estilo mediterrâneo foi associada a menores chances de desenvolver fragilidade em comparação a aqueles com menor adesão
	Metanálise	Dieta mediterrânea <sup>94</sup>	Análise de quatro estudos, incluindo um total de 5.789 idosos residentes na comunidade com idade média de $>60$ anos	Fragilidade	Maior adesão a uma dieta mediterrânea está associada a um risco significativamente menor de fragilidade incidente em idosos da comunidade
	ECR	Suplementação proteico-energética por 12 semanas <sup>90</sup>	87 idosos frágeis	Alteração do funcionamento físico SPPB Velocidade da marcha Teste TUG Força de preensão Ficar em pé apoiado em uma perna	A funcionalidade física aumentou e a SPPB permaneceu estável com a intervenção, embora tenha diminuído no grupo controle
	ECR	Cossuplementação com suplementação de creatina e proteína combinada com treinamento resistido (do estudo Pro-Elderly) <sup>87</sup>	18 participantes	Força de preensão Teste TUG Teste de tempo para ficar em pé	Proteína de soro mais creatina e proteína de soro isoladamente foram igualmente eficazes na melhora da função muscular
	ECR	Suplementação de proteína de soro <sup>88</sup>	47 idosos frágeis e hospitalizados	Força de preensão Força extensora do joelho	Melhoras na força de preensão e força extensora do joelho
	ECR	Suplemento nutricional de proteína de soro enriquecido com vitamina D e leucina por 13 semanas (estudo PROVIDE) <sup>89</sup>	380 idosos sarcopênicos primariamente independentes com pontuações na SPPB entre 4 e 9 e baixo índice de massa muscular esquelética	Força de preensão Escore na SPPB Teste de levantar da cadeira Velocidade da marcha Escore de equilíbrio Massa muscular apendicular	Melhora da massa muscular e função dos membros inferiores
	Estudo de coorte prospectivo	Padrão alimentar "prudente" caracterizado por alta ingestão de azeite e vegetais vs. padrão "ocidentalizado" com alta ingestão de pão refinado, laticínios integrais e carne vermelha e processada <sup>11</sup>	1.872 indivíduos não institucionalizados com $\geq 60$ anos de idade	Critérios de Fried	Um padrão alimentar prudente mostrou uma relação dose-resposta inversa com o risco de fragilidade, enquanto um padrão ocidentalizado teve uma relação direta com velocidade lenta da caminhada e perda de peso

Continua na próxima página

**TABELA 3** Continuação

Tipo de intervenção	Tipo de estudo	Intervenção	Participantes	Instrumento de fragilidade usado	Desfechos
	Metanálise	Consumo de álcool <sup>12</sup>	Quatro estudos com 44.051 indivíduos com ≥55 anos de idade	Fragilidade	O consumo mais pesado de álcool está associado a menor fragilidade incidente em comparação com nenhum consumo de álcool entre pessoas de meia-idade e idosos da comunidade
	Estudo de coorte prospectivo	Produtos lácteos <sup>95</sup>	1.871 adultos residentes na comunidade com ≥60 anos de idade	Versão modificada dos critérios de Fried	O aumento do uso de leite ou iogurte com baixo teor de gordura foi associado a um menor risco de fragilidade, mas o consumo de leite integral ou queijo não afetou o estado de fragilidade
Cognitiva	ECR	Estimulação cognitiva e exercício físico (projeto MIND&GAIT) <sup>99</sup>	Idosos com ≥65 anos de idade apoiados pelas organizações de usuários finais do consórcio que são frágeis ou estão em risco de desenvolver fragilidade	Índice de Barthel	Em processo
	ECR	Suplementação nutricional vs. treino cognitivo vs. treino físico vs. tratamento combinado <sup>97</sup>	246 idosos pré-frágeis e frágeis da comunidade com idade média de 70 anos	Críticos de Fried	O treinamento combinado resultou em maior redução da fragilidade, seguido por intervenções físicas e, em seguida, cognitivas e nutricionais
	ECR	Exercício físico multicomponente, treinamento cognitivo, aconselhamento nutricional e promoção de apoio psicossocial (ensaio clínico WE-RISE) <sup>98</sup>	Idosos da comunidade com ≥60 anos de idade com fragilidade cognitiva	Estado de fragilidade cognitiva conforme proposto pela IANA/IAGG	Em processo
Social	ECR	Programa de treinamento físico e intervenção nutricional vs. intervenção de apoio social que incluiu treinamento cognitivo <sup>100</sup>	80 adultos pré-frágeis e frágeis da comunidade com ≥65 anos de idade	Estado de fragilidade (SHARE-FI)	Redução da fragilidade com ambas as intervenções; o apoio social por si só também resultou em melhora da fragilidade

ACTIVE-EMS = *Effects of Acute Phase Intensive Electrical Muscle Stimulation in Frail Elderly Patients With AHF*; CHAMPS = *Community Health Activities Model Program for Seniors*; CRATUS = *Allogeneic Human Mesenchymal Stem Cells (hMSC) in Patients With Aging Frailty via Intravenous Delivery*; CRM = cirurgia de revascularização do miocárdio; ECR = ensaio clínico randomizado; FINGER = *Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability*; FITNESS = *Frailty Interventions Trial in Elderly Subjects*; HULK = *Physical Activity Intervention for Patients With Reduced Physical Performance After Acute Coronary Syndrome*; IC = insuficiência cardíaca; ICA = insuficiência cardíaca aguda; ICAD = insuficiência cardíaca aguda descompensada; LIFE = *Lifestyle Interventions and Independence for Elders*; MOS = *Medical Outcomes Study*; mTOR = alvo mecanístico da rapamicina (do inglês *mechanistic target of rapamycin*); OPTIMISE = *Optimising Treatment for Mild Systolic Hypertension in the Elderly*; PREHAB = *Pre-Operative Rehabilitation for Reduction of Hospitalization After Coronary Bypass and Valvular Surgery*; PREQUEL = *Prehabilitation for Improving Quality of Recovery After Elective Cardiac Surgery*; RECOVER-TAVR = *Does Cardiac Rehabilitation Improve Functional, Independence, Frailty and Emotional Outcomes Following Trans Catheter Aortic Valve Replacement?*; REHAB-HF = *Rehabilitation and Exercise Training After Hospitalization*; SAVR = reparo cirúrgico da valva aórtica; SCA = síndromes coronarianas agudas; SHARE-FI = *Frailty Instrument for Primary Care of the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe*; SPPB = bateria de desempenho físico de curta duração; TAVR = substituição valvar aórtica transcatheter; TC6M = teste de caminhada de 6 minutos; UTIC = unidade de terapia intensiva cardíaca; outras abreviações como nas Tabelas 1 e 2.

tempo e exigir treinamento adicional. Para superar essa heterogeneidade e equilibrar isso com precisão na medição da síndrome da fragilidade como um construto, o EFT pode ser usado para medir a fragilidade em pacientes idosos com DCV, o que permite uma avaliação padronizada da fragilidade na pesquisa e na prática (Figura 2).

## DESAFIOS NA MEDIÇÃO DA FRAGILIDADE DURANTE DCV AGUDA

Apesar da disponibilidade de vários instrumentos (Tabela 2), a medição da fragilidade durante a DCV aguda é um desafio. Por exemplo, a medição de domínios físicos como velocidade da marcha e força de preensão pode ser prejudicada em DCVs agudas<sup>42</sup>, podendo até ser impraticável em pacientes críticos na unidade de terapia intensiva<sup>43</sup>. Para superar esse desafio, alguns instrumentos clínicos baseados em questionários ou

simplificados foram propostos. Trabalhos anteriores mostraram que a EFC exigia apenas 3 a 5 minutos para ser preenchida, e a escala FRAIL exigia de 1 a 3 minutos para ser preenchida em situações agudas<sup>42</sup>. Enquanto a escala FRAIL é um questionário que pode ser aplicado por qualquer membro da equipe, a EFC requer experiência clínica. Embora esses questionários possam ser úteis, outros desafios durante a DCV aguda entre idosos incluem delírio, memória fraca e imprecisão nos testes físicos devido ao seu estado de acamado. Como a maioria das ferramentas de avaliação de fragilidade foi desenvolvida em ambientes ambulatoriais, alguns pesquisadores argumentam que são necessários novos instrumentos para detectar fragilidade durante a doença aguda que incorporem medidas objetivas obtidas rotineiramente em ambientes de internação, incluindo exames laboratoriais e de imagem, que podem caracterizar melhor populações idosas vulneráveis a estressores relacionados à DCV.

## REVERSIBILIDADE DA FRAGILIDADE

Um grande estudo longitudinal de transições de fragilidade entre adultos residentes na comunidade mostrou que a fragilidade é de fato um processo dinâmico. Em um período de acompanhamento de 54 meses, mais da metade dos participantes teve transições entre estados de fragilidade e, embora a maioria dessas transições tenha sido para estados de maior fragilidade, alguns pacientes transitaram para estados de menor fragilidade, indicando que a fragilidade é um processo reversível<sup>44</sup>. Xue et al.<sup>45</sup> realizaram um estudo utilizando a coorte NHATS que mediu o fenótipo de fragilidade física de Fried em diferentes intervalos ao longo do tempo e avaliou sua associação com a mortalidade. Os pesquisadores mostraram que a fragilidade é um processo dinâmico, e cerca de 60% dos participantes tiveram aumentos ou diminuições nos escores de fragilidade ao longo do tempo. Os resultados também mostraram que uma pontuação de 5 foi associada a uma taxa de mortalidade mais de 3 vezes maior do que as pontuações de 3 e 4. Escores altos, 4 e 5, também foram associados a uma menor probabilidade de reversibilidade completa da fragilidade para um escore de 0. Embora esses resultados sugiram que há um ponto de irreversibilidade, eles também indicam que a implementação de medidas para intervir na síndrome da fragilidade precocemente e não tardiamente pode ser benéfica.

## A FRAGILIDADE COMO DESFECHO

Como a fragilidade é potencialmente um estado reversível, é necessário estudar a fragilidade como um desfecho e examinar os fatores de risco subjacentes da fragilidade para que os pacientes em risco possam ser identificados precocemente e intervenções clínicas, incluindo mitigação de risco, possam ser implementadas para prevenir ou retardar o aparecimento da fragilidade no contexto da prevenção de DCV. Estudos têm demonstrado que obesidade, tabagismo, uso pesado de álcool, baixo nível socioeconômico, sexo feminino, atividade física mínima, menor escolaridade, polifarmácia, quedas, multimorbidade, isolamento social, função cognitiva prejudicada, depressão e depressão do cônjuge estão associados a um risco aumentado de desenvolvimento de fragilidade<sup>46-48</sup>. O tratamento de fatores de risco subjacentes para fragilidade pode potencialmente retardar ou prevenir a fragilidade, que, por sua vez, é um precursor dos desfechos de DCV.

## VISÃO GERAL DAS INTERVENÇÕES PARA A FRAGILIDADE

Várias intervenções foram propostas para influenciar o estado de fragilidade (Tabela 3, Ilustração

Central). Algumas intervenções, como a reabilitação cardíaca, já fazem parte do manejo da DCV, mas outras intervenções, como treinamento de resistência e equilíbrio, não são prescritas rotineiramente. Embora a maior parte da atenção tenha se concentrado na fragilidade física, existem intervenções direcionadas a outros domínios da fragilidade, incluindo cognitivo, nutricional e psicossocial. Algumas intervenções farmacológicas visando tratar a inflamação sistêmica foram propostas. Numerosos ensaios estão em andamento, e revisamos os resultados desses estudos, que apresentamos aqui.

**INTERVENÇÕES FÍSICAS.** Como a fragilidade leva a desfechos pós-operatórios ruins, há um interesse crescente em aliviar a fragilidade antes da cirurgia por meio de reabilitação pré-operatória ou pré-habilitação. Waite et al.<sup>49</sup> conduziram um pequeno estudo piloto prospectivo com 22 pacientes frágeis que haviam sido encaminhados para CRM ou cirurgia valvar. A intervenção foi um programa domiciliar que consistiu em exercícios de equilíbrio e treinamento de força e resultou na redução da fragilidade em 18% dos pacientes, juntamente com melhora no teste de caminhada de 6 minutos (TC6M), na velocidade da caminhada e no escore na SPPB. No Canadá, o estudo PREHAB (*Pre-Operative Rehabilitation for Reduction of Hospitalization After Coronary Bypass and Valvular Surgery*) está incluindo pacientes idosos com escores na EFC de  $\geq 4$  e  $< 7$ <sup>50</sup>. A intervenção consiste em um programa abrangente de educação e terapia de exercícios de 8 semanas com foco em aspectos físicos, psicológicos, sociais e cognitivos da doença cardíaca e da fragilidade. A intervenção é personalizada com base na realização de avaliação do estado de saúde e requer um mínimo de duas sessões de exercícios estruturados supervisionados por semana e quatro sessões educativas sobre temas como redução de fatores de risco, uso de medicamentos, fisiologia cardiovascular, cessação do tabagismo e alimentação saudável. Os desfechos de fragilidade são medidos usando os critérios modificados de Fried e o TC6M. O estudo PREQUEL (*Prehabilitation for Improving Quality of Recovery After Elective Cardiac Surgery*) está atualmente incluindo adultos submetidos a cirurgia cardíaca eletiva com pontuações na EFC de 4 a 6<sup>51</sup>. A intervenção é composta por treinamento físico estruturado de 6 a 10 semanas. Os desfechos de fragilidade estudados incluem pontuação na EFC, velocidade da marcha e pontuação no EFT.

Um grande estudo retrospectivo de uma intervenção física durante a hospitalização foi realizado por Harada et al.<sup>52</sup>, que estudaram o impacto de um programa abrangente de reabilitação cardíaca em pacientes internados com DCV e/ou submetidos a cirurgia cardiovascular. A intervenção consistiu em treinamento físico a partir do dia da internação. Os

pacientes submetidos a reabilitação cardíaca intra-hospitalar apresentaram diminuição do peso e do índice muscular esquelético, mas foram observadas melhoras significativas na velocidade da marcha e na força muscular avaliada pelo índice de prensão e sustentação do peso da perna. O índice de Barthel de atividades da vida diária foi aprimorado, indicando uma melhora na função física geral. Opasich et al.<sup>53</sup> estudaram o impacto de um programa de fisioterapia personalizado intra-hospitalar baseado no nível de fragilidade de cada indivíduo em comparação a um programa de fisioterapia tradicional para pacientes idosos após cirurgia cardíaca. As medidas de fragilidade, avaliadas por meio do teste *get-up-and-go*, teste de levantar-se e sentar-se na cadeira, flexão de braço e TC6M, melhoraram no grupo de intervenção, e nenhum participante do grupo de intervenção foi para casa em estado seriamente frágil. Entre os pacientes cardíacos da unidade de terapia intensiva, Goldfarb et al.<sup>54</sup> mostraram que a intervenção física com mobilização precoce resultou em melhores níveis de função em pacientes frágeis e não frágeis.

Vários estudos de reabilitação cardíaca pós-procedimento e pós-hospitalização mostraram melhorias nas medidas de fragilidade. Eichler et al.<sup>55</sup> avaliaram um programa de reabilitação cardíaca multicomponente de 3 semanas, que consistiu em educação do paciente, aconselhamento nutricional, apoio psicológico, gerenciamento de fatores de risco e treinamento físico individualizado após troca eletiva da valva aórtica transcatheter (TAVR, do inglês *transcatheter aortic valve replacement*). A intervenção resultou em melhora do TC6M, redução na proporção de pacientes frágeis e diminuição média no índice de fragilidade. Outro estudo que avaliou os efeitos da reabilitação cardíaca multidimensional após TAVR demonstrou melhora da fragilidade (medida pelo TC6M e índice de Barthel) ao final da reabilitação cardíaca, que persistiu na maioria dos pacientes no seguimento de médio prazo<sup>56</sup>. Um estudo piloto para o ensaio clínico RECOVER-TAVI (*Does Cardiac Rehabilitation Improve Functional, Independence, Frailty and Emotional Outcomes Following Trans Catheter Aortic Valve Replacement?*) mostrou que a reabilitação cardíaca após TAVR resultou em melhora na fragilidade, medida usando vários escores de fragilidade, inclusive de Fried e Edmonton<sup>57</sup>. Em um estudo sobre a adição de treinamento de resistência e equilíbrio à reabilitação cardíaca, os pacientes foram randomizados para um grupo de intervenção composto por três sessões semanais de treinamento de resistência e equilíbrio especialmente adaptados incorporados em 3 semanas de reabilitação cardíaca padrão para pacientes internados ou um grupo controle que participaram apenas da reabilitação cardíaca padrão<sup>58</sup>. Não houve diferença

estatisticamente significativa na melhora da fragilidade medida pelo TC6M e pela SPPB entre os grupos no final da intervenção, embora os pacientes que realizaram o treinamento de resistência e equilíbrio tenham apresentado níveis de fragilidade significativamente menores no seguimento de médio prazo. O treinamento diário de resistência e equilíbrio na reabilitação cardíaca também foi estudado em pacientes submetidos a CRM, e os resultados mostraram que o treinamento de resistência e equilíbrio levou a uma maior melhora na fragilidade física em comparação com a reabilitação cardíaca convencional medida usando TC6M e o teste *Timed Up and Go* (TUG)<sup>59</sup>.

A reabilitação cardíaca também provou reduzir a fragilidade em pacientes com IC. O estudo REHAB-HF (*Rehabilitation and Exercise Training After Hospitalization*) avaliou se uma intervenção progressiva de reabilitação física iniciada durante a admissão por IC aguda descompensada e continuada por 3 meses após a alta melhoraria os desfechos de fragilidade<sup>60</sup>. Entre os 349 pacientes que foram randomizados, maiores melhorias na função física, no TC6M e na qualidade de vida, juntamente com reduções na fragilidade e depressão, foram associadas ao grupo de reabilitação progressiva precoce, transitória e personalizada em comparação com o "cuidado usual"<sup>61</sup>.

Há evidências adicionais mostrando que melhorias nos domínios cognitivo e psicossocial da fragilidade estão relacionadas à reabilitação cardíaca. Um estudo retrospectivo mostrou que pacientes submetidos a troca cirúrgica da valva aórtica tiveram redução nos escores de ansiedade e depressão após reabilitação cardíaca<sup>62</sup>. Outro estudo mostrou redução da depressão e melhora do funcionamento cognitivo em todos os pacientes submetidos a reabilitação cardíaca abrangente, consistindo em um programa multidisciplinar individualizado<sup>63</sup>. O estudo piloto para o ensaio clínico RECOVER-TAVI mostrou reduções nos escores de ansiedade e depressão após reabilitação cardíaca<sup>57</sup>. Esses estudos mostram não apenas que a reabilitação cardíaca diminui a fragilidade física, mas que os benefícios se estendem à fragilidade cognitiva e psicossocial.

Os benefícios da reabilitação cardíaca se estendem a pacientes com fragilidade pré-existente. Lutz et al.<sup>64</sup> estudaram 243 pacientes encaminhados para 2 a 6 semanas de reabilitação cardíaca de fase 2, e os resultados mostraram uma redução na fragilidade medida pela velocidade da marcha, pelo teste TUG, pela força de prensão e pelo TC6M em pacientes com fragilidade intermediária e fragilidade grave. De fato, o grupo frágil experimentou maiores melhorias percentuais a partir da linha de base na velocidade da marcha, no tempo de TUG e no TC6M. Os efeitos a longo prazo da reabilitação cardíaca podem persistir após a doença cardíaca.

Macchi et al.<sup>65</sup> verificaram que 65% dos pacientes que aderiram a pelo menos atividade física leve após a reabilitação cardíaca e o grau de atividade física estavam diretamente correlacionados com o TC6M 1 ano após a reabilitação. Isso dá suporte à noção de que pode haver algumas mudanças no estilo de vida associadas à reabilitação cardíaca que têm efeitos de longo prazo na prevenção ou reversão da fragilidade (**Ilustração Central**).

Devido aos desfechos positivos do estudo LIFE-P (*Lifestyle Interventions and Independence for Elders Pilot*)<sup>66</sup>, no qual uma intervenção ambulatorial de atividade física foi avaliada na população geral de idosos frágeis, uma intervenção semelhante foi estudada na população com DCV que permaneceu frágil após reabilitação cardíaca. O estudo mostrou que a intervenção ambulatorial de atividade física de 1 ano reduziu a fragilidade medida pela SPPB<sup>67</sup>. Ushijima et al.<sup>68</sup> examinaram pacientes com DCV com  $\geq 65$  anos de idade e mostraram que um programa de reabilitação cardíaca ambulatorial de 3 meses resultou em melhora no estado de fragilidade em 87% dos pacientes para pré-frágeis (57%) ou robustos (30%), e todos os pacientes não frágeis permaneceram não frágeis durante o acompanhamento.

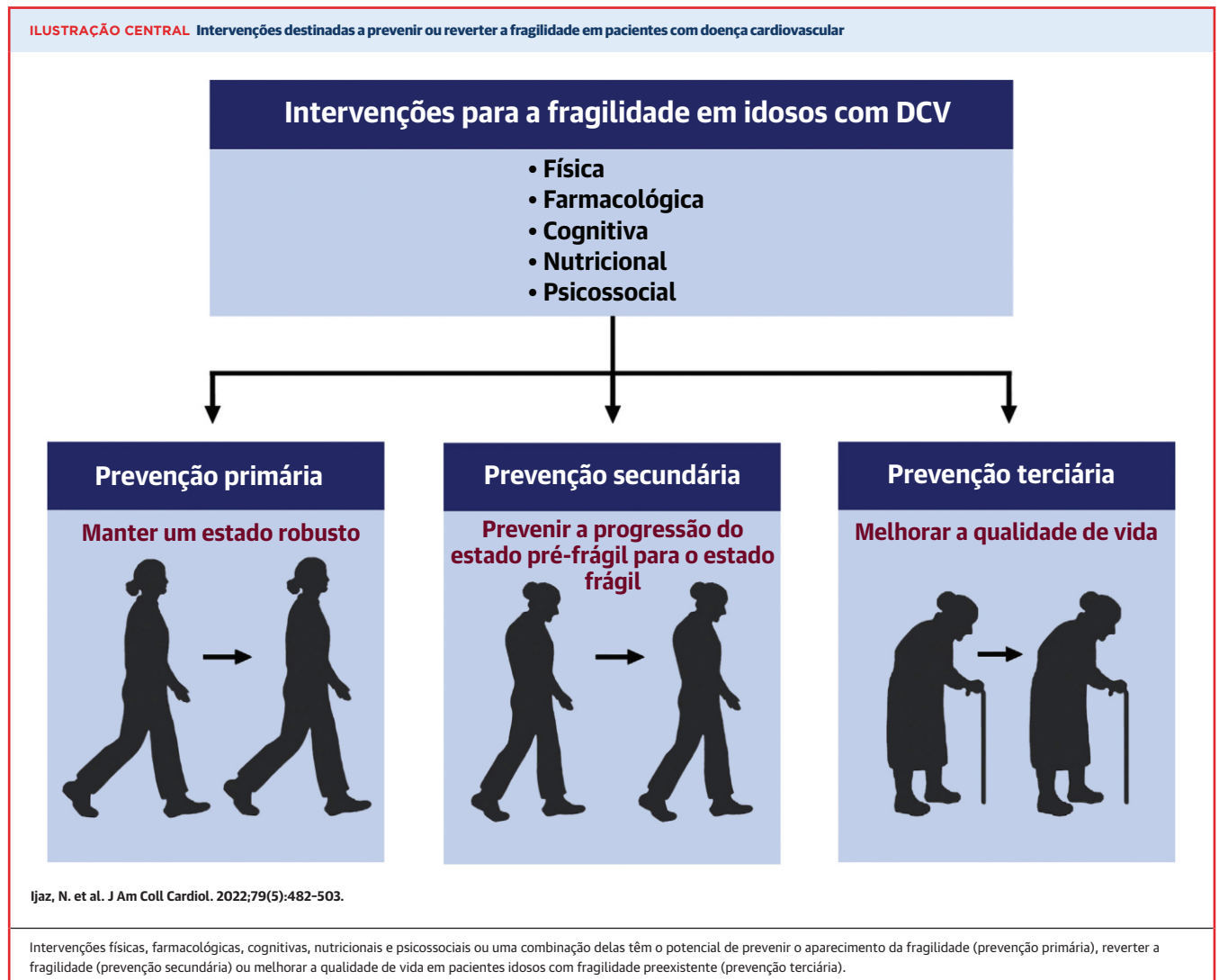
Van Dam van Isselt et al.<sup>69</sup> estudaram reabilitação geriátrica, termo cunhado pelo grupo de trabalho de Boston referindo-se a “intervenções avaliativas, diagnósticas e terapêuticas cujo objetivo é restaurar a capacidade funcional ou aumentar a capacidade funcional residual em idosos com deficiências incapacitantes”<sup>70</sup>. A intervenção abordou estrutura e função corporais, estado funcional e autogestão e foi estudada em pacientes com DCV que receberam alta para um centro de reabilitação especializado. Os resultados mostraram uma redução na fragilidade física medida pelo TC6M e índice de Barthel. A análise de subgrupos em pacientes com IC mostrou melhorias nos mesmos desfechos. Os dados mostram que o início precoce de programas de função física, seja por meio de reabilitação geriátrica ou reabilitação cardíaca, pode reverter a fragilidade em pacientes com DCV. Outras intervenções físicas que estão sob investigação incluem a estimulação elétrica muscular durante as horas de repouso, como coadjuvante da reabilitação cardíaca, para estimular e potencialmente fortalecer os músculos esqueléticos. Isso pode potencialmente transformar períodos de imobilidade associados ao declínio funcional em um tempo produtivo e, em última análise, pode influenciar o estado de fragilidade<sup>71</sup>.

**INTERVENÇÕES FARMACOLÓGICAS.** Várias intervenções farmacológicas para influenciar a fragilidade têm sido estudadas, visando a diferentes mecanismos fisiológicos subjacentes da desregulação multissistêmica.

Como as alterações na estrutura muscular e a sarcopenia estão associadas à fragilidade, o efeito dos hormônios na fragilidade é uma área de investigação ativa. Entre os pacientes idosos com IC, o efeito da suplementação de vitamina D3 na fragilidade física medida pelo TC6M e pelo teste de força muscular isocinética do joelho foi avaliado, mas nenhuma mudança significativa no estado de fragilidade foi associada à suplementação de vitamina D durante o seguimento<sup>72-74</sup>. O tratamento com terapia de reposição de testosterona em homens mais velhos resulta em aumento da massa magra e diminuição da massa gorda, mas a suplementação de testosterona não resultou em nenhuma melhora significativa na função física, medida pelo teste de desempenho da função física. No entanto, houve uma melhora nas medidas de força da parte superior do corpo, incluindo força de preensão, supino, supino inclinado e força média da parte superior do corpo em comparação ao placebo<sup>75</sup>. Um ensaio clínico delineado para avaliar o efeito de injeções perioperatórias de testosterona nos desfechos de fragilidade após reabilitação em pacientes idosos submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio está em andamento<sup>76</sup>.

Como o comprometimento cognitivo tem sido descrito como um fator de risco para o desenvolvimento da fragilidade, tem havido interesse na farmacoterapia que pode retardar o declínio cognitivo na prevenção ou melhora da fragilidade. Há uma fraca evidência de que os ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 ácido docosahexaenóico e ácido eicosapentaenóico podem ser neuroprotetores e reduzir o risco de comprometimento cognitivo. Foi realizado um estudo piloto para avaliar o impacto do suplemento Eflex Active 50+, que contém 1 g de ácido docosahexaenóico e 160 mg de ácido eicosapentaenóico, além de *Ginkgo biloba*, fosfatidilserina, alfa-tocoferol, ácido fólico e vitamina B<sub>12</sub>, em pacientes mais velhos com mais de 60 anos<sup>77</sup>. Apesar de serem associações fracas, os pacientes do grupo intervenção tiveram melhora discreta em algumas medidas de mobilidade e cognição (latência da tarefa de triagem motora e recordação de memória de reconhecimento verbal). O papel protetor dessa suplementação ainda não foi investigado em um estudo maior.

Como a fragilidade e a DCV têm uma associação bidirecional, a farmacoterapia que visa a inflamação sistêmica pode influenciar potencialmente os dois processos da doença. Uma grande proporção de pacientes com DCV tem diabetes, e a metformina, que é amplamente utilizada como tratamento para diabetes, também possui efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes. Alguns estudos de observação relataram uma associação entre a terapia com metformina e a melhora do estado de fragilidade, mas esses resultados foram obtidos de experimentos retrospectivos não randomizados<sup>78</sup>. Um



estudo controlado randomizado está em andamento para examinar os efeitos da metformina no estado de fragilidade em pacientes idosos com pré-diabetes<sup>79</sup>. Finalmente, a associação entre reparo de células-tronco endógenas prejudicadas e estado de fragilidade está sendo examinada preliminarmente por Golpanian et al.<sup>80</sup> usando células-tronco mesenquimais humanas allogênicas. Um estudo de fase 1 mostrou que as células-tronco mesenquimais humanas allogênicas são seguras e bem toleradas em participantes idosos. Embora os resultados permaneçam exploratórios devido ao pequeno tamanho da amostra (n = 15), foram relatadas melhoras no estado de fragilidade, TC6M e estado de fragilidade cognitiva medido pelo MEEM. A fase 2 do estudo está em andamento<sup>81</sup>.

Foi proposto que a via sinalizadora do alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR, do inglês *mechanistic target of rapamycin*) pode influenciar a fragilidade.

O mTOR é uma enzima que é ativada por nutrientes e está envolvida na síntese de proteínas e no crescimento celular. A insulina e o fator de crescimento semelhante à insulina 1 ativam o mTOR, e baixos níveis de ambos os fatores estão associados à longevidade, indicando que a inibição do mTOR pode resultar em uma vida mais longa<sup>82</sup>. Em contraste, a estimulação da via pode levar ao anabolismo muscular e ao crescimento do músculo esquelético. Portanto, a farmacoterapia tanto na estimulação quanto na inibição da via tem sido estudada. O beta-hidroxi-beta-metilbutirato (HMB) é uma molécula que exerce efeitos *downstream* ativando o mTOR, e vários estudos avaliaram o impacto da suplementação de HMB na fragilidade. Uma metanálise de sete desses estudos mostrou que a suplementação de HMB, além do exercício físico, teve pouco ou nenhum impacto na força muscular e no desempenho físico em indivíduos idosos em comparação com apenas exercício<sup>83</sup>. A rapamicina é

um inibidor de mTOR e foi estudada por Singh et al.<sup>84</sup> em um estudo observacional de 13 pacientes com 60 anos ou mais de idade com doença arterial coronariana elegíveis para reabilitação cardíaca. A intervenção consistiu apenas na administração de rapamicina, e a fragilidade foi avaliada pela velocidade da marcha. Embora não tenha havido associação significativa entre a rapamicina e o estado de fragilidade, permanece a dúvida de saber se a rapamicina pode melhorar a função física se estudada em uma população com maior carga de fragilidade durante um período de acompanhamento mais longo.

Relevante para intervenções farmacológicas, a polifarmácia tem sido associada à fragilidade. Um grande estudo recente estudou os efeitos da redução da medicação anti-hipertensiva na fragilidade como desfecho secundário<sup>85</sup>. A redução da medicação não foi inferior aos cuidados usuais com relação ao controle da pressão arterial e, ao contrário do esperado, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos no estado de fragilidade medido pelo índice de fragilidade, pela escala Morley FRAIL e pelo Índice Eletrônico de Fragilidade. Um estudo mais aprofundado da associação entre polifarmácia e fragilidade física é necessário no contexto da terapia médica direcionada por diretrizes para DCV.

**INTERVENÇÕES NUTRICIONAIS.** O domínio nutricional da fragilidade também tem sido amplamente estudado, embora a maioria das intervenções nutricionais tenha sido combinada com intervenções físicas. O estudo Boston FICSIT (*Frailty and Injuries: Cooperative Studies of Intervention Techniques*) foi um ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, de 10 semanas, que comparou treinamento de resistência de membros inferiores, suplemento nutricional, ambos os tratamentos ou uma atividade placebo e suplemento<sup>86</sup>. Os resultados mostraram que o treinamento de resistência melhorou a força e a mobilidade muscular, mas a suplementação nutricional, composta por uma combinação de 360 kcal de carboidrato, gordura, proteína à base de soja, vitaminas e minerais para aumentar a ingestão calórica em 20%, não surtiu efeito sobre os desfechos. No entanto, poucos estudos que avaliaram a suplementação proteica mostraram que a suplementação com proteína do soro do leite com<sup>87</sup> e sem<sup>88</sup> o treinamento de resistência pode melhorar os domínios de fragilidade por medidas de força muscular.

Vários estudos investigaram o efeito da suplementação proteica no estado de fragilidade, pois a redução da ingestão de proteína na dieta é um fator que leva à sarcopenia. O estudo PROVIDE envolveu 380 idosos com limitações leves a moderadas na função física e baixo índice de massa muscular esquelética, que foram

randomizados para um suplemento rico em proteínas com vitaminas ou um produto de controle isocalórico sem proteínas ou micronutrientes (ou seja, apenas carboidratos e gordura)<sup>89</sup>. A fragilidade foi medida através de força de preensão, SPPB, velocidade da marcha, teste de levantar-se da cadeira e equilíbrio. Os resultados mostraram que após 13 semanas, não houve diferença significativa na força de preensão ou no escore da SPPB, mas houve um ganho significativo na massa muscular medida pela massa muscular apendicular e melhora na capacidade de levantar-se da cadeira. Da mesma forma, múltiplas intervenções nutricionais não resultaram em melhora significativa no estado de fragilidade. Kim et al.<sup>90</sup> projetaram um estudo para investigar se a suplementação proteica pode ser mais benéfica em indivíduos frágeis de baixo nível socioeconômico<sup>90</sup>. A fragilidade foi medida através de desempenho funcional, SPPB, teste TUG, ficar em pé apoiado em uma perna e força máxima de preensão. O estudo encontrou melhora em várias áreas, sugerindo que uma intervenção nutricional em “pacientes idosos em risco” pode reduzir a progressão da fragilidade.

A associação entre certos padrões alimentares e fragilidade foi investigada, mas houve confusão significativa e viés de seleção. A dieta mediterrânea é de grande interesse, pois tem sido associada a uma menor probabilidade de declínio cognitivo<sup>91</sup> e DCV<sup>92</sup>, possivelmente por causa de uma maior composição de antioxidantes, como equivalentes de betacaroteno, vitamina C e vitamina E, que, por meio de seus efeitos anti-inflamatórios, também podem prevenir a fragilidade. No estudo sobre envelhecimento *Invecchiare in Chianti*, Talegawkar et al.<sup>93</sup> realizaram uma análise longitudinal na qual descobriram que uma maior adesão à dieta mediterrânea estava associada a menores chances de fragilidade, conforme definido pelos critérios de Fried, juntamente com menores chances de ter baixa atividade física e velocidade de caminhada durante o acompanhamento. Uma revisão sistemática e metanálise de quatro grandes estudos de coorte prospectivos mostraram que uma maior adesão a uma dieta mediterrânea estava associada a uma fragilidade incidente significativamente menor, avaliada por versões modificadas dos critérios de fragilidade de Fried ou da escala FRAIL<sup>94</sup>.

Estudando o consumo de laticínios, Lana et al.<sup>95</sup> realizaram um estudo de coorte prospectivo com base em dados do Seniors-ENRICA (*Study on Nutrition and Cardiovascular Risk in Spain*), mostrando que, em um período de acompanhamento de 3,5 anos, aqueles que consumiram mais produtos lácteos com baixo teor de gordura apresentaram menor risco para o desenvolvimento da fragilidade. É difícil determinar quaisquer associações causais entre as intervenções nutricionais

e o estado de fragilidade devido aos significativos vieses de seleção e confusão, mas certas intervenções nutricionais (como dieta mediterrânea, suplementação de proteína combinada com intervenção física) podem ter um impacto na fragilidade em pacientes em risco de DCV.

**INTERVENÇÕES COGNITIVAS.** Intervenções cognitivas geralmente têm sido estudadas em combinação com intervenções físicas para prevenir ou retardar a fragilidade. Um dos maiores ensaios clínicos randomizados e controlados que estudam os efeitos de uma intervenção multicomponente na fragilidade cognitiva foi relatado por Ngandu et al.<sup>96</sup>. O estudo FINGER (*Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability*) recrutou um total de 1.260 pacientes idosos de 60 a 77 anos de idade em risco de demência e os acompanhou por um período de 2 anos. O grupo de intervenção consistiu em quatro componentes, incluindo terapia nutricional composta por educação alimentar, programa de treinamento de exercícios físicos, treinamento cognitivo e atividades sociais. A intervenção resultou em melhora significativa no estado de fragilidade cognitiva e na bateria de testes neuropsiquiátricos, juntamente com desfechos secundários de funcionamento executivo e velocidade de processamento. Além disso, a intervenção resultou em efeitos favoráveis sobre os fatores de risco cardiovascular, como índice de massa corporal, hábitos alimentares e atividade física.

O *Singapore Frailty Intervention Trial* comparou diferentes tipos de intervenções direcionadas a domínios subjacentes da fragilidade<sup>97</sup>. O estudo foi um ensaio clínico randomizado no qual 246 participantes foram aleatoriamente designados para 12 semanas de suplementação nutricional, treinamento cognitivo, treinamento físico, tratamento combinado e controle com cuidados habituais. O treinamento cognitivo consistiu em sessões semanais de 2 horas de atividades de aprimoramento cognitivo. A fragilidade foi medida usando a definição operacional de Fried. Os resultados mostraram que a intervenção combinada foi associada a maiores chances de redução da fragilidade, seguida pela intervenção física e, em seguida, as intervenções cognitivas e nutricionais. O ensaio clínico WE-RISE (*Warga Emas-Resilient Mind and Muscle Exercise*) é um ensaio clínico controlado randomizado, cego e em andamento, cujo objetivo é examinar uma intervenção multidomínio para reverter a fragilidade cognitiva<sup>98</sup>. Consiste em um programa de exercícios multicomponentes, uma intervenção cognitiva presencial que consiste em tarefas como “encontre a diferença”, labirintos, raciocínio matricial e quebra-cabeças. A intervenção nutricional inclui aconselhamento

dietético e intervenção psicossocial que consiste em atividade em grupo. O desfecho primário estudado nesse ensaio clínico é a fragilidade cognitiva usando os critérios de Fried e uma escala de classificação clínica de demência. O objetivo do projeto MIND&GAIT é promover uma vida independente para idosos frágeis na Europa por meio de uma intervenção combinada usando tecnologia e recursos tradicionais para desenvolver e testar um programa de estimulação cognitiva, programa de exercícios físicos e plano de redução de quedas<sup>99</sup>. Espera-se que mais dados sobre intervenções cognitivas e reversão da fragilidade cognitiva estejam disponíveis nos próximos anos.

**INTERVENÇÕES PSICOSSOCIAIS.** Reconhecendo a importância dos suportes sociais na manutenção de hábitos saudáveis, Luger et al.<sup>100</sup> realizaram um estudo de intervenções não profissionais administradas por voluntários, comparando treinamento físico e intervenção nutricional com um grupo de suporte social no qual os participantes foram visitados duas vezes por semana por conhecidos durante as 12 semanas de duração do estudo. Os resultados mostraram que a fragilidade, medida pelo instrumento de fragilidade da Pesquisa de Saúde, Envelhecimento e Aposentadoria na Europa, foi reduzida em ambos os grupos. O suporte social, como um sistema de amigos, pode potencialmente desempenhar um papel na abordagem dos determinantes sociais da fragilidade.

## LACUNAS DE CONHECIMENTO

Há uma falta de consenso sobre a definição de fragilidade, o que apresenta muitos desafios para a pesquisa. Além disso, a abundância de ferramentas usadas para medir a fragilidade resultou em heterogeneidade na produção de pesquisas, o que limita a consistência e a reprodutibilidade. A ferramenta ideal de avaliação da fragilidade deve ser um método simples, quantitativo, objetivo e universalmente aceito, capaz de fornecer uma definição consistente, válida e reprodutível que possa ser usada em tempo real pelos médicos para determinar a presença ou ausência do fenótipo, como ocorre com hipertensão ou diabetes. O EFT é um instrumento promissor, simples, quantitativo, objetivo e de fácil administração, mas seu uso até o momento está limitado à medicina cardiovascular, não sendo conhecida sua aplicabilidade em outras áreas.

A maioria dos estudos de intervenções para a fragilidade usa ferramentas que medem um componente da fragilidade física (como o teste de caminhada de 6 minutos) devido à facilidade de administração. Embora o TC6M esteja correlacionado com a síndrome da fragilidade em pacientes cardíacos<sup>101</sup>, existem ferramentas e



**TABELA 4** Achados clínicos e lições para a prática clínica e futuras pesquisas

A identificação da síndrome da fragilidade em idosos com doença cardiovascular é fundamental, e a integração de intervenções para reduzir a fragilidade deve fazer parte do manejo cardíaco abrangente para a população idosa em expansão.

A síndrome da fragilidade em pacientes idosos com doença cardiovascular pode ser medida objetivamente usando o *Essential Frailty Toolset*.

Pacientes frágeis e pré-frágeis devem ser encaminhados para intervenções como programa de reabilitação cardíaca personalizado para melhorar o estado de fragilidade e influenciar os desfechos cardiovasculares.

Experimentos randomizados em envelhecimento cardiovascular são necessários com a utilização de ferramentas consistentes de fragilidade para avaliar a eficácia e a segurança das intervenções para tratar a fragilidade.

instrumentos mais abrangentes e validados disponíveis para medir a síndrome da fragilidade (Figura 2). Ensaios clínicos futuros devem estudar se as intervenções mostram reduções na medida global denominada “síndrome da fragilidade”.

Embora existam dados que sugerem que a fragilidade pode ser revertida, ainda não se sabe se a reversão da fragilidade influencia o desenvolvimento e a progressão da DCV. São necessários mais estudos sobre intervenções que revertam a fragilidade e seus impactos nos desfechos cardiovasculares de longo prazo. Dados futuros de ensaios clínicos prospectivos em populações de idosos são necessários para delinear melhor as interações exatas entre estado de fragilidade, fatores de risco de DCV e possíveis consequências, usando métodos de avaliação de fragilidade pré-especificados e robustos. Embora exista uma forte associação entre DCV e fragilidade<sup>8,9</sup>, uma associação “causal” direta entre fragilidade e DCV ainda não está elucidada, pois a fragilidade pode teoricamente ser um epifenômeno do próprio processo de envelhecimento, o que pode resultar em níveis mais elevados de estresse oxidativo e contribuir para a DCV<sup>10</sup>. No entanto, pesquisas básicas sobre a base biológica da fragilidade mostraram que há inflamação subjacente, desregulação metabólica e coagulopatia, que estão significativamente associadas ao desenvolvimento de DCV<sup>11</sup>. Se houver uma “associação causal” entre fragilidade e DCV, então precisamos de terapias ativamente direcionadas à síndrome da fragilidade como uma entidade autônoma (Tabela 4).

## CONCLUSÕES

A fragilidade é uma síndrome relevante para a prática da medicina cardiovascular, pois cada processo de doença pode predispor a comprometimentos físicos que acabam por causar agravamento da DCV. Por causa de sua etiologia multifatorial, existem vários domínios subjacentes de fragilidade, incluindo físico, cognitivo, nutricional e psicossocial, que constituem o construto de fragilidade. Intervenções multidimensionais direcionadas a esses domínios têm sido propostas para prevenir ou reverter a fragilidade. Não há nenhum estudo convincente que demonstre uma intervenção bem-sucedida para melhorar uma medida global de fragilidade. Dados emergentes de pacientes com IC indicam que as intervenções associadas a desfechos positivos na fragilidade e na função física são multidimensionais e incluem reabilitação cardíaca personalizada. Esforços sistemáticos para integrar a avaliação da fragilidade na prática cardiovascular são necessários para melhorar a saúde geral e o bem-estar de pacientes idosos, mas ensaios clínicos para avaliar intervenções para a fragilidade em populações cardíacas específicas devem ajudar a otimizar ainda mais os cuidados cardiovasculares em idosos.

**AGRADECIMENTOS.** Os autores agradecem ao Professor Tim Phelps, MS, FAMI, por sua assistência com as ilustrações médicas.

## APOIO DE FINANCIAMENTO E DIVULGAÇÕES DOS AUTORES

Os Drs. Damluji, Xue, Bandeen-Roche, Walston e Gerstenblith receberam financiamento de pesquisa do Pepper Scholars Program da Johns Hopkins University Claude D. Pepper Older Americans Independence Center, financiado pelo National Institute on Aging (P30-AG021334). O Dr. Damluji recebeu um prêmio de desenvolvimento de carreira de pesquisa orientada para o paciente do National Heart, Lung, and Blood Institute (K23-HL153771-01). Todos os demais autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

**CORRESPONDÊNCIA:** Dr. Abdulla A. Damluji, Johns Hopkins University School of Medicine, Inova Center of Outcomes Research, 3300 Gallows Road, Falls Church, Virginia 22042, EUA. E-mail: [abdulla.damluji@jhu.edu](mailto:abdulla.damluji@jhu.edu).

## REFERÊNCIAS

1. US Census Bureau. The older population in the United States: 2019: detailed tables, population 55 years and over by sex and age: Table 1: population by age and sex: 2019. Accessed December 8, 2021. <http://census.gov/data/tables/2019/demo/ageand-sex/2019-older-population.html>
2. Medina L, Sabo S, Vespa J. Living longer: historical and projected life expectancy in the United States, 1960 to 2060. Current Population Reports. Washington, DC: US Census Bureau; 2020.
3. Rodgers JL, Jones J, Bolleddu SI, et al. Cardiovascular risks associated with gender and aging. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2019;6:19.
4. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, et al, for the American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2021 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2021;143(8):e254–e743.
5. Kulmala J, Nykanen I, Hartikainen S. Frailty as a predictor of all-cause mortality in older men and women. *Geriatr Gerontol Int.* 2014;14:899–905.

6. Buurman BM, Hoogerduijn JG, de Haan RJ, et al. Geriatric conditions in acutely hospitalized older patients: prevalence and one-year survival and functional decline. *PLoS ONE*. 2011;6:e26951.
7. Chen X, Mao G, Leng SX. Frailty syndrome: an overview. *Clin Interv Aging*. 2014;9:433-441.
8. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56:M146-M156.
9. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004;59:255-263.
10. Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude Voshaar RC. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60:1487-1492.
11. Damluji AA, Chung SE, Xue QL, et al. Frailty and cardiovascular outcomes in the National Health and Aging Trends Study. *Eur Heart J*. 2021;42(37):3856-3865.
12. Krumholz HM. Post-hospital syndrome—an acquired, transient condition of generalized risk. *N Engl J Med*. 2013;368:100-102.
13. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet*. 2013;381:752-762.
14. Panza F, D'Introno A, Colacicco AM, et al. Cognitive frailty: predementia syndrome and vascular risk factors. *Neurobiol Aging*. 2006;27:933-940.
15. Kelaiditi E, Cesari M, Canevelli M, et al. Cognitive frailty: rational and definition from an (I.A.N.A./I.A.G.G.) international consensus group. *J Nutr Health Aging*. 2013;17:726-734.
16. Ruan Q, Yu Z, Chen M, Bao Z, Li J, He W. Cognitive frailty, a novel target for the prevention of elderly dependency. *Ageing Res Rev*. 2015;20:1-10.
17. Gobbens RJ, Luijckx KG, Wijnen-Sponselee MT, Schols JM. Towards an integral conceptual model of frailty. *J Nutr Health Aging*. 2010;14:175-181.
18. Bunt S, Steverink N, Olthoff J, van der Schans CP, Hobbelen JSM. Social frailty in older adults: a scoring review. *Eur J Ageing*. 2017;14:323-334.
19. Bales CW, Ritchie CS. Sarcopenia, weight loss, and nutritional frailty in the elderly. *Annu Rev Nutr*. 2002;22:309-323.
20. Lally F, Crome P. Understanding frailty. *Postgrad Med J*. 2007;83:16-20.
21. Fontana L, Addante F, Copetti M, et al. Identification of a metabolic signature for multidimensional impairment and mortality risk in hospitalized older patients. *Aging Cell*. 2013;12:459-466.
22. Sergi G, Veronese N, Fontana L, et al. Prefrailty and risk of cardiovascular disease in elderly men and women: the Pro.V.A. study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:976-983.
23. Afilalo J, Alexander KP, Mack MJ, et al. Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:747-762.
24. Patel A, Goodman SG, Yan AT, et al. Frailty and outcomes after myocardial infarction: insights from the CONCORDANCE registry. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e009859.
25. Llaó I, Ariza-Sole A, Sanchis J, et al. Invasive strategy and frailty in very elderly patients with acute coronary syndromes. *EuroIntervention*. 2018;14:e336-e342.
26. Yoshioka N, Takagi K, Morita Y, et al. Impact of the Clinical Frailty Scale on mid-term mortality in patients with ST-elevated myocardial infarction. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2019;22:192-198.
27. Murali-Krishnan R, Iqbal J, Rowe R, et al. Impact of frailty on outcomes after percutaneous coronary intervention: a prospective cohort study. *Open Heart*. 2015;2:e000294.
28. Denfeld QE, Winters-Stone K, Mudd JO, Gelow JM, Kurdi S, Lee CS. The prevalence of frailty in heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017;236:283-289.
29. Afilalo J, Lauck S, Kim DH, et al. Frailty in older adults undergoing aortic valve replacement: the FRAILTY-AVR study. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:689-700.
30. Metzke C, Matzik AS, Scherner M, et al. Impact of frailty on outcomes in patients undergoing percutaneous mitral valve repair. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2017;10:1920-1929.
31. O'Neill DE, Forman DE. Cardiovascular care of older adults. *BMJ*. 2021;374:n1593.
32. Pavasini R, Maietti E, Tonet E, et al. Bleeding risk scores and scales of frailty for the prediction of haemorrhagic events in older adults with acute coronary syndrome: insights from the FRASER study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2019;33:523-532.
33. Diez-Villanueva P, Ariza-Sole A, Vidan MT, et al. Recommendations of the Geriatric Cardiology Section of the Spanish Society of Cardiology for the assessment of frailty in elderly patients with heart disease. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2019;72:63-71.
34. Rolfson DB, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Tahir A, Rockwood K. Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale. *Age Ageing*. 2006;35:526-529.
35. Rockwood K, Rockwood MR, Mitnitski A. Physiological redundancy in older adults in relation to the change with age in the slope of a frailty index. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58:318-323.
36. Rockwood K, Song X, MacKnight C, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ*. 2005;173:489-495.
37. Morley JE, Malmstrom TK, Miller DK. A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Americans. *J Nutr Health Aging*. 2012;16:601-608.
38. Solomon J, Afilalo J, Morin J, et al. The Essential Frailty Toolset in older adults undergoing CABG. *Can J Cardiol*. 2019;35:525.
39. Green P, Woglom AE, Genevex P, et al. Gait speed and dependence in activities of daily living in older adults with severe aortic stenosis. *Clin Cardiol*. 2012;35:307-314.
40. Chainani V, Shaharyar S, Dave K, et al. Objective measures of the frailty syndrome (hand grip strength and gait speed) and cardiovascular mortality: a systematic review. *Int J Cardiol*. 2016;215:487-493.
41. Boxer RS, Wang Z, Walsh SJ, Hager D, Kenny AM. The utility of the 6-minute walk test as a measure of frailty in older adults with heart failure. *Am J Geriatr Cardiol*. 2008;17:7-12.
42. Chong E, Ho E, Baldevarona-Llego J, et al. Frailty in hospitalized older adults: comparing different frailty measures in predicting short- and long-term patient outcomes. *J Am Med Dir Assoc*. 2018;19:450-457.e3.
43. Falvey JR, Ferrante LE. Frailty assessment in the ICU: translation to "real-world" clinical practice. *Anaesthesia*. 2019;74:700-703.
44. Gill TM, Gahbauer EA, Allore HG, Han L. Transitions between frailty states among community-living older persons. *Arch Intern Med*. 2006;166:418-423.
45. Xue QL, Bandeen-Roche K, Tian J, Kasper JD, Fried LP. Progression of physical frailty and the risk of all-cause mortality: is there a point of no return? *J Am Geriatr Soc*. 2021;69:908-915.
46. Strawbridge WJ, Shema SJ, Balfour JL, Higby HR, Kaplan GA. Antecedents of frailty over three decades in an older cohort. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 1998;53:59-516.
47. Ntanasi E, Yannakoulia M, Mourtzi N, et al. Prevalence and risk factors of frailty in a community-dwelling population: the HELIAD study. *J Aging Health*. 2020;32:14-24.
48. Cheong CY, Nyunt MSZ, Gao Q, et al. Risk factors of progression to frailty: findings from the Singapore Longitudinal Ageing Study. *J Nutr Health Aging*. 2020;24:98-106.
49. Waite I, Deshpande R, Baghai M, Massey T, Wendler O, Greenwood S. Home-based preoperative rehabilitation (prehab) to improve physical function and reduce hospital length of stay for frail patients undergoing coronary artery bypass graft and valve surgery. *J Cardiothorac Surg*. 2017;12:91.
50. Stammers AN, Kehler DS, Afilalo J, et al. Protocol for the PREHAB study—Pre-Operative Rehabilitation for Reduction of Hospitalization After Coronary Bypass and Valvular Surgery: a randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2015;5:e007250.
51. Yau DKW, Wong MKH, Wong WT, et al. Prehabilitation for Improving Quality of Recovery After Elective Cardiac Surgery (PREQUEL) study: protocol of a randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2019;9:e027974.
52. Harada H, Kai H, Niiyama H, et al. Effectiveness of cardiac rehabilitation for prevention and treatment of sarcopenia in patients with cardiovascular disease—a retrospective cross-sectional analysis. *J Nutr Health Aging*. 2017;21:449-456.
53. Opasich C, Patrignani A, Mazza A, Gualco A, Cobelli F, Pinna GD. An elderly-centered, personalized, physiotherapy program early after cardiac surgery. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010;17:582-587.
54. Goldfarb M, Afilalo J, Chan A, Herscovici R, Cercek B. Early mobility in frail and non-frail older adults admitted to the cardiovascular intensive care unit. *J Crit Care*. 2018;47:9-14.
55. Eichler S, Salzwedel A, Reibis R, et al. Multicomponent cardiac rehabilitation in patients after transcatheter aortic valve implantation: predictors of functional and psychocognitive recovery. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24:257-264.
56. Zanettini R, Gatto G, Mori I, et al. Cardiac rehabilitation and mid-term follow-up after transcatheter aortic valve implantation. *J Geriatr Cardiol*. 2014;11:279-285.
57. Rogers P, Al-Aidrous S, Banya W, et al. Cardiac rehabilitation to improve health-related quality of life following trans-catheter aortic valve implantation: a randomised controlled feasibility study: RECOVER-TAVI pilot, ORCA 4, for the Optimal Restoration of Cardiac Activity group.

- Pilot Feasibility Stud. 2018;4:185.
58. Tamuleviciute-Prasciene E, Beigiene A, Thompson MJ, Balne K, Kubilius R, Bjarnason-Wehrens B. The impact of additional resistance and balance training in exercise-based cardiac rehabilitation in older patients after valve surgery or intervention: randomized control trial. *BMC Geriatr.* 2021;21:23.
  59. Busch JC, Lillou D, Wittig G, et al. Resistance and balance training improves functional capacity in very old participants attending cardiac rehabilitation after coronary bypass surgery. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60:2270-2276.
  60. Reeves GR, Whellan DJ, O'Connor CM, et al. A novel rehabilitation intervention for older patients with acute decompensated heart failure: the REHAB-HF pilot study. *J Am Coll Cardiol HF.* 2017;5:359-366.
  61. Kitzman DW, Whellan DJ, Duncan P, et al. Physical rehabilitation for older patients hospitalized for heart failure. *N Engl J Med.* 2021;385(3):203-216.
  62. Voller H, Salzwedel A, Nitardy A, Buhler H, Treszl A, Wegscheider K. Effect of cardiac rehabilitation on functional and emotional status in patients after transcatheter aortic-valve implantation. *Eur J Prev Cardiol.* 2015;22:568-574.
  63. Balestroni G, Panzeri A, Omarini P, et al. Psychophysical health of elderly inpatients in cardiac rehabilitation: a retrospective cohort study. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2020;56:197-205.
  64. Lutz AH, Delligatti A, Allsup K, Afialo J, Forman DE. Cardiac rehabilitation is associated with improved physical function in frail older adults with cardiovascular disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2020;40:310-318.
  65. Macchi C, Polcaro P, Cecchi F, et al. One-year adherence to exercise in elderly patients receiving postacute inpatient rehabilitation after cardiac surgery. *Am J Phys Med Rehabil.* 2009;88:727-734.
  66. LIFE Study Investigators, Pahor M, Blair SN, et al. Effects of a physical activity intervention on measures of physical performance: results of the Lifestyle Interventions and Independence for Elders Pilot (LIFE-P) study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006;61:1157-1165.
  67. Molino-Lova R, Pasquini G, Vannetti F, et al. Effects of a structured physical activity intervention on measures of physical performance in frail elderly patients after cardiac rehabilitation: a pilot study with 1-year follow-up. *Intern Emerg Med.* 2013;8:581-589.
  68. Ushijima A, Morita N, Hama T, et al. Effects of cardiac rehabilitation on physical function and exercise capacity in elderly cardiovascular patients with frailty. *J Cardiol.* 2021;77(4):424-431.
  69. van Dam van Iselt EF, van Wijngaarden J, Lok DJA, Achterberg WP. Geriatric rehabilitation in older patients with cardiovascular disease: a feasibility study. *Eur Geriatr Med.* 2018;9:853-861.
  70. Boston Working Group on Improving Health Care Outcomes Through Geriatric Rehabilitation. Proceedings from the conference. May 16-18 1996. *Med Care.* 1997;35:J51-J5133.
  71. Tanaka S, Kamiya K, Matsue Y, et al. Effects of acute phase intensive electrical muscle stimulation in frail elderly patients with acute heart failure (ACTIVE-EMS): rationale and protocol for a multicenter randomized controlled trial. *Clin Cardiol.* 2017;40:1189-1196.
  72. Boxer RS, Kenny AM, Schmotzer BJ, Vest M, Fiutem JJ, Pina IL. A randomized controlled trial of high dose vitamin D3 in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol HF.* 2013;1:84-90.
  73. Boxer RS, Dauser DA, Walsh SJ, Hager WD, Kenny AM. The association between vitamin D and inflammation with the 6-minute walk and frailty in patients with heart failure. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56:454-461.
  74. Latham NK, Anderson CS, Lee A, et al. A randomized, controlled trial of quadriceps resistance exercise and vitamin D in frail older people: the Frailty Interventions Trial in Elderly Subjects (FITNESS). *J Am Geriatr Soc.* 2003;51:291-299.
  75. Hildreth KL, Barry DW, Moreau KL, et al. Effects of testosterone and progressive resistance exercise in healthy, highly functioning older men with low-normal testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:1891-1900.
  76. Maggio M, Nicolini F, Cattabiani C, et al. Effects of testosterone supplementation on clinical and rehabilitative outcomes in older men undergoing on-pump CABG. *Contemp Clin Trials.* 2012;33:730-738.
  77. Strike SC, Carlisle A, Gibson EL, Dyal SC. A high omega-3 fatty acid multinutrient supplement benefits cognition and mobility in older women: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2016;71:236-242.
  78. Baskaran D, Aparicio-Ugarriza R, Ferriguerra J, Milyani R, Florez H, Ruiz JG. Is there an association between metformin exposure and frailty? *Gerontol Geriatr Med.* 2020;6:2333721420924956.
  79. Espinoza SE, Musi N, Wang CP, et al. Rationale and study design of a randomized clinical trial of metformin to prevent frailty in older adults with prediabetes. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2020;75:102-109.
  80. Golpanian S, DiFede DL, Khan A, et al. Allogeneic human mesenchymal stem cell infusions for aging frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2017;72:1505-1512.
  81. Golpanian S, DiFede DL, Pujol MV, et al. Rationale and design of the Allogeneic Human Mesenchymal Stem Cells (hMSC) in Patients With Aging Frailty via Intravenous Delivery (CRATUS) study: a phase I/II, randomized, blinded and placebo controlled trial to evaluate the safety and potential efficacy of allogeneic human mesenchymal stem cell infusion in patients with aging frailty. *Oncotarget.* 2016;7:11899-11912.
  82. Stallone G, Infante B, Prisciandaro C, Grandalano G. mTOR and aging: an old fashioned dress. *Int J Mol Sci.* 2019;20(11):2774.
  83. Courel-Ibanez J, Vetrovsky T, Dadova K, Pallares JG, Steff M. Health benefits of b-hydroxy-b-methylbutyrate (HMB) supplementation in addition to physical exercise in older adults: a systematic review with meta-analysis. *Nutrients.* 2019;11(9):2082.
  84. Singh M, Jensen MD, Lerman A, et al. Effect of low-dose rapamycin on senescence markers and physical functioning in older adults with coronary artery disease: results of a pilot study. *J Frailty Aging.* 2016;5:204-207.
  85. Sheppard JP, Burt J, Lown M, et al. Effect of antihypertensive medication reduction vs usual care on short-term blood pressure control in patients with hypertension aged 80 years and older: the OPTIMISE randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;323:2039-2051.
  86. Fiatarone MA, O'Neill EF, Ryan ND, et al. Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. *N Engl J Med.* 1994;330:1769-1775.
  87. Collins J, Longhurst G, Roschel H, Gualano B. Resistance training and co-supplementation with creatine and protein in older subjects with frailty. *J Frailty Aging.* 2016;5:126-134.
  88. Niccoli S, Kolobov A, Bon T, et al. Whey protein supplementation improves rehabilitation outcomes in hospitalized geriatric patients: a double blinded, randomized controlled trial. *J Nutr Gerontol Geriatr.* 2017;36:149-165.
  89. Bauer JM, Verlaan S, Bautmans I, et al. Effects of a vitamin D and leucine-enriched whey protein nutritional supplement on measures of sarcopenia in older adults, the PROVIDE study: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Med Dir Assoc.* 2015;16:740-747.
  90. Kim CO, Lee KR. Preventive effect of protein-energy supplementation on the functional decline of frail older adults with low socioeconomic status: a community-based randomized controlled study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2013;68:309-316.
  91. Fear C, Samieri C, Rondeau V, et al. Adherence to a Mediterranean diet, cognitive decline, and risk of dementia. *JAMA.* 2009;302:638-648.
  92. Martinez-Gonzalez MA, Salas-Salvado J, Estruch R, et al. Benefits of the Mediterranean diet: insights from the PREDIMED study. *Prog Cardiovasc Dis.* 2015;58:50-60.
  93. Tategawkar SA, Bandinelli S, Bandeen-Roche K, et al. A higher adherence to a Mediterranean-style diet is inversely associated with the development of frailty in community-dwelling elderly men and women. *J Nutr.* 2012;142:2161-2166.
  94. Kojima G, Avgerinou C, Iliffe S, Walters K. Adherence to Mediterranean diet reduces incident frailty risk: systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc.* 2018;66:783-788.
  95. Lana A, Rodriguez-Artalejo F, Lopez-Garcia E. Dairy consumption and risk of frailty in older adults: a prospective cohort study. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63:1852-1860.
  96. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;385:2255-2263.
  97. Ng TP, Feng L, Nyunt MS, et al. Nutritional, physical, cognitive, and combination interventions and frailty reversal among older adults: a randomized controlled trial. *Am J Med.* 2015;128:1225-1236.e1.
  98. Mukuessu RR, Singh DKA, Shahar S, Subramaniam P. A multi-domain intervention protocol for the potential reversal of cognitive frailty: "WE-RISE" randomized controlled trial. *Front Public Health.* 2020;8:471.
  99. Apostolo J, Couto F, Bobrowicz-Campos E, et al. An interregional, transdisciplinary and good practice-based approach for frailty: the Mind&Gait project. *Transl Med UniSa.* 2019;19:11-16.
  100. Luger E, Dorner TE, Haider S, Kapan A, Lackinger C, Schindler K. Effects of a home-based and volunteer-administered physical training, nutritional, and social support program on malnutrition and frailty in older persons: a

randomized controlled trial. *J Am Med Dir Assoc.* 2016;17:671.e9-671.e16.

**101.** Boxer R, Kleppinger A, Ahmad A, Annis K, Hager D, Kenny A. The 6-minute walk is associated with frailty and predicts mortality in older adults with heart failure. *Congest Heart Fail.* 2010;16:208-213.

**102.** Russo N, Compostella L, Tarantini G, et al. Cardiac rehabilitation after transcatheter versus surgical prosthetic valve implantation for aortic stenosis in the elderly. *Eur J Prev Cardiol.* 2014;21:1341-1348.

**103.** Kamiya K, Sato Y, Takahashi T, et al. Multidisciplinary cardiac rehabilitation and long-term prognosis in patients with heart failure. *Circ Heart Fail.* 2020;13:e006798.

**104.** Baldasseroni S, Pratesi A, Francini S, et al. Cardiac rehabilitation in very old adults: effect of baseline functional capacity on treatment effectiveness. *J Am Geriatr Soc.* 2016;64:1640-1645.

**105.** Pressler A, Christle JW, Lechner B, et al. Exercise training improves exercise capacity and quality of life after transcatheter aortic valve implantation: a randomized pilot trial. *Am Heart J.* 2016;182:44-53.

**106.** Mazza A, Camera F, Maestri A, et al. [Elderly patient-centered rehabilitation after cardiac surgery]. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2007;68:36-43.

**107.** Tonet E, Maietti E, Chiaranda G, et al. Physical activity intervention for elderly patients with reduced physical performance after acute coronary syndrome (HULK study): rationale and design of a randomized clinical trial. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018;18:98.

**108.** Kimber DE, Kehler DS, Lytwyn J, et al. Preoperative frailty status is associated with cardiac rehabilitation completion: a retrospective cohort study. *J Clin Med.* 2018;7(12):560.

**109.** Reeves GR, Whellan DJ, Duncan P, et al. Rehabilitation Therapy in Older Acute Heart Failure Patients (REHAB-HF) trial: design and

rationale. *Am Heart J.* 2017;185:130-139.

**110.** Pahor M, Guralnik JM, Ambrosius WT, et al. Effect of structured physical activity on prevention of major mobility disability in older adults: the LIFE study randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311:2387-2396.

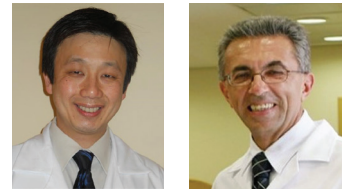
**111.** Leon-Munoz LM, Garcia-Esquinas E, Lopez-Garcia E, Banegas JR, Rodriguez-Artalejo F. Major dietary patterns and risk of frailty in older adults: a prospective cohort study. *BMC Med.* 2015;13:11.

**112.** Kojima G, Liljas A, Iliffe S, Jivraj S, Walters K. A systematic review and meta-analysis of prospective associations between alcohol consumption and incident frailty. *Age Ageing.* 2018;47:26-34.

---

**PALAVRAS-CHAVE** envelhecimento, doença cardiovascular, fragilidade, intervenções, idoso

## COMENTÁRIO EDITORIAL



# Intervenções no manejo da fragilidade em idosos com doença cardiovascular: do diagnóstico ao tratamento

Marcelo Eide Ochiai<sup>1</sup>, Wilson Jacob Filho<sup>2</sup>

## INTRODUÇÃO

Como consequência do envelhecimento populacional nos países desenvolvidos, ocorreu um nítido aumento da incidência e prevalência das doenças cardiovasculares. Nos idosos, detecta-se uma maior vulnerabilidade a fatores estressantes, decorrente da redução da reserva funcional, que contribui para a Síndrome da Fragilidade, resultando na associação bidirecional entre doença cardiovascular e fragilidade. Nesse texto iremos resumir e comentar a revisão de Ijaz e colaboradores.<sup>1</sup>

## RESUMO DOS PRINCIPAIS ASPECTOS DO ARTIGO

A prevalência da fragilidade é maior entre os pacientes com doenças cardiovasculares, principalmente a doença coronariana, a insuficiência cardíaca e as valvopatias, que implementam a fragilidade através dos sintomas limitantes, imobilidade, hospitalização, desregulação hormonal e metabólica, inflamação crônica, obesidade central e resistência à insulina, além dos seus impactantes efeitos psíquicos e sociais. Por sua vez a fragilidade piora a evolução dos pacientes com doenças cardiovasculares, dificultando a reabilitação, a adesão ao tratamento medicamentoso e nutricional, o processo de cicatrização e regeneração. Há, portanto, uma associação bidirecional negativa, onde a doença cardiovascular intensifica a síndrome da fragilidade e esta, agrava a evolução da doença cardiovascular.

Não há consenso sobre quais instrumentos melhor avaliam a fragilidade, classificados dentre os que quantificam o fenótipo da fragilidade (Fried, SOF, FIFA, e outros), o acúmulo de déficits (CFS, índice de Schoenberger e outros), as pré-incapacidades (escala de Katz, escala de Barthel, velocidade de marcha, força de pressão palmar e outros) e variáveis mistas (EFT, SARC-F, Comprehensive Geriatric Assessment e outros).

Devido a esse enorme número de instrumentos de avaliação cresce a necessidade de uma definição universal, decorrente de um “consórcio de pesquisa acadêmica em fragilidade”.

Existem desafios adicionais para usar os instrumentos diagnósticos de fragilidade em pacientes hospitalizados por evento cardiovascular agudo. Os testes de velocidade de marcha e de levantar e sentar 5 vezes são impraticáveis nesse contexto de internação. O uso de questionários pode contornar esse desafio, como CFS e escala FRAIL, que podem ser realizados rapidamente. Entretanto a ocorrência de delirium, estados demenciais e limitações motoras podem interferir nessa avaliação, visto que esses instrumentos foram desenvolvidos para pacientes ambulatoriais estáveis.

Em um estudo com 54 meses de seguimento, mais da metade dos pacientes tiveram sua classificação de fragilidade alterada no período<sup>2</sup>, mostrando que essa é uma condição dinâmica, o que nos estimula a buscar intervenções que permitam a regressão dessa situação.

Devido à fragilidade ser uma condição multifatorial, as intervenções devem ser, predominantemente, combinadas:

<sup>1</sup> Médico Assistente da Unidade de CardioGeriatría do InCor.

<sup>2</sup> Professor Titular de Geriatria da FMUSP.

- Reabilitação cardiovascular incluindo exercícios resistivos melhoraram os desfechos físicos nos idosos frágeis aguardando cirurgia cardíaca.
- Idosos internados por insuficiência cardíaca descompensada, melhoraram não só fisicamente, mas também da qualidade de vida e depressão após intervenção física.
- Suplementação dietética e exercícios resistivos melhoram a massa muscular porém sem mudanças nos testes de desempenho funcional.
- Suplementação proteica isoladamente melhorou a massa muscular sem alterar a força da preensão palmar.
- Reposição de testosterona melhora a massa muscular enquanto a suplementação de testosterona, ou seja, para homens com níveis normais, não resulta em melhora alguma.
- Permanece controverso o uso de ômega 3, ginkgo biloba, fosfatidilserina, alfa-tocoferol, ácido fólico e vitamina B12.

Como a polifarmácia relaciona-se diretamente com a fragilidade, deve-se ter cuidado em prescrever somente os medicamentos que, comprovadamente, não possam agravá-la.

## IMPLICAÇÕES PARA OS PAÍSES DE LÍNGUA PORTUGUESA

Entre eles, o Brasil apresenta regiões com desenvolvimento socioeconômico comparável aos dos países desenvolvidos, com envelhecimento populacional semelhante a essas regiões, mas com problemas de saúde pública complicadores desse processo.

Recentemente, entre nós, foi desenvolvida a Avaliação Geriátrica Compacta (10-TAGA), que é utilizada rotineiramente em nosso serviço<sup>3</sup>. Adicionalmente, temos também estudado aspectos cognitivos<sup>4</sup>,

nutricionais<sup>5</sup> e de depressão<sup>6</sup> nos pacientes com doença cardiovascular.

Tanto as doenças cardiovasculares como a fragilidade levam, simultaneamente, à maior morbimortalidade, tempo de internação, complexidade dos tratamentos, incluindo cirurgias e exames complementares, o que pode exaurir os recursos da saúde pública.

Adicionalmente as intervenções para redução da fragilidade são multidisciplinares, com intervenções frequentes, trabalhosas e onerosas. Por isso, há necessidade de sensibilizar os gestores tanto da saúde pública quanto privada para a inclusão dessas intervenções no atendimento visando o envelhecimento saudável.

A figura central desta revisão mostra a pluralidade das possíveis intervenções na fragilidade (física, farmacológica, cognitiva, nutricional e psicossocial) nos diferentes estágios da sua prevenção (primária, secundária e terciária).

As informações contidas nessa publicação são fundamentais a este propósito, sensibilizando os profissionais de saúde no enfrentamento desse desafio. Não por outro motivo é a revisão atualíssima do JACC voltado para o presente e futuro desta questão.

Para tanto, a existência de unidades de atendimento dos idosos frágeis com doença cardiovascular tem o poder de disseminar estes conceitos e criar diretrizes para o diagnóstico e intervenções para instituições e profissionais que lidam com esta condição.

## CONCLUSÕES

A fragilidade em idosos com doença cardiovascular tornou-se um tema atual devido ao impacto na evolução desses pacientes. A busca de uma padronização da avaliação de fragilidade bem como intervenções que a reduzam deve ser o foco central da CardioGeriatría.

## REFERÊNCIAS

1. Ijaz N, Buta B, Xue QL, et al. Interventions for Frailty Among Older Adults With Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2022; 79: 482-503. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.11.029.
2. Gill TM, Gahbauer EA, Allore HG, et al. Transitions between frailty states among community-living older persons. *Arch Intern Med* 2006; 166: 418-423. DOI: 10.1001/archinte.166.4.418.
3. Aliberti MJR, Apolinario D, Suemoto CK, et al. Targeted Geriatric Assessment for Fast-Paced Healthcare Settings: Development, Validity, and Reliability. *J Am Geriatr Soc* 2018; 66: 748-754. 2018/02/23. DOI: 10.1111/jgs.15303.
4. Ochiai ME, Franco LL, Gebara OC, et al. [Correlation between evolution of the cognitive function and mortality after hospital discharge in elderly patients with advanced heart failure]. *Arq Bras Cardiol* 2004; 82: 251-254. 20040405. DOI: 10.1590/s0066-782x2004000300005.
5. Yamauti AK, Ochiai ME, Bifulco PS, et al. Subjective global assessment of nutritional status in cardiac patients. *Arq Bras Cardiol* 2006; 87: 772-777.
6. Aguiar VB, Ochiai ME, Cardoso JN, et al. Relationship between depression, BNP levels and ventricular impairment in heart failure. *Arq Bras Cardiol* 2010; 95: 732-737. 20100917. DOI: 10.1590/s0066-782x2010005000125.