



# JACC

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY

NOVEMBRO 2018  
NÚMERO 4

## EDIÇÃO EM PORTUGUÊS / PORTUGUESE EDITION

### ARTIGOS ORIGINAIS

- 1 *Spray* nasal etripamil para reversão rápida de taquicardia supraventricular para ritmo sinusal  
Bruce S. Stambler, Paul Dorian, et al.  
■ **COMENTÁRIO EDITORIAL** *Puff-in-the-pocket*: uma nova opção para as taquicardias supraventriculares?  
André d'Avila
- 12 Prognóstico em longo prazo de pacientes com síndrome de Takotsubo  
Jelena R. Ghadri, Ken Kato, et al.  
■ **COMENTÁRIO EDITORIAL** O desafio da classificação prognóstica em pacientes com síndrome de Takotsubo  
Vera Maria Cury Salemi
- 22 Identificação de mecanismos fisiopatológicos em insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida em comparação com preservada  
Jasper Tromp, B. Daan Westenbrink, et al.  
■ **COMENTÁRIO EDITORIAL** Identificação de mecanismos fisiopatológicos em insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida em comparação com mecanismos fisiopatológicos em insuficiência cardíaca com fração preservada  
Maria da Consolação V. Moreira

- 35 Desfechos de longo prazo após uso ou não de circulação extracorpórea em cirurgia de revascularização miocárdica por cirurgiões experientes  
Joanna Chikwe, Timothy Lee, et al.  
■ **COMENTÁRIO EDITORIAL** Revascularização com e sem circulação extracorpórea: além de uma comparação  
Whady Hueb

### O PRESENTE E O FUTURO

- 45 O futuro em evolução dos inibidores da PCSK9  
Robert S. Rosenson, Robert A. Hegele, et al.  
■ **COMENTÁRIO EDITORIAL** O futuro em evolução dos inibidores da PCSK9  
Viviane Zorzaneli Rocha
- 62 A cardiopatia reumática no mundo  
David A. Watkins, Andrea Z. Beaton, et al.  
■ **COMENTÁRIO EDITORIAL** Erradicar a cardiopatia reumática a nível mundial: ainda muito a fazer  
José Silva-Cardoso



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

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

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

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



# JACC

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY

**EDITOR-CHEFE**

Valentin Fuster, MD, PhD,  
New York, NY

**EDITOR EXECUTIVO**

Jagat Narula, MD, PhD, New York, NY

**EDITOR ADJUNTO**

Jonathan L. Halperin, MD, New York, NY

**DIRETORES CONVIDADOS**

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

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

**VICE-PRESIDENTE, EDITORIAL**

Kimberly Murphy, Washington, DC

**DIRETORA EDITORIAL**

Justine Varieur Turco, Washington, DC

**CONSELHEIROS INTERNACIONAIS**

Jane Armitage, FRCP, Oxford, United Kingdom

Edimar A. Bocchi, MD, São Paulo, Brazil

Antonio Colombo, MD, Milan, Italy

Gerd Heusch, MD, PhD, Essen, Germany

Chang-Sheng Ma, MD, Beijing, China

Gilles Montalescot, MD, PhD, Paris, France

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

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

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

Edimar A. Bocchi, MD

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

**CONSELHO EDITORIAL DA EDIÇÃO EM PORTUGUÊS**

José Silva-Cardoso

Associate Professor of Cardiology, Porto Medical School

Andrei Carvalho Sposito

Professor in Cardiology, Universidade Estadual de Campinas  
(UNICAMP)

Francisco Saraiva

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

Whady Hueb

Heart Institute, São Paulo University Medical School

Maria da Consolação Vieira Moreira

Federal University of Minas Gerais State, Medicine School

**EDITORA DE MÍDIAS SOCIAIS**

Monica Samuel Avila

ARTIGO ORIGINAL

# Spray nasal etripamil para reversão rápida de taquicardia supraventricular para ritmo sinusal



Bruce S. Stambler, MD,<sup>a</sup> Paul Dorian, MD,<sup>b</sup> Philip T. Sager, MD,<sup>c</sup> Douglas Wight, MSC,<sup>d</sup> Philippe Douville, PHD,<sup>d</sup> Diane Potvin, MSC,<sup>e</sup> Pirouz Shamszad, MD,<sup>f</sup> Ronald J. Haberman, MD,<sup>g</sup> Richard S. Kuk, MD,<sup>h</sup> Dhanunjaya R. Lakkireddy, MD,<sup>i</sup> Jose M. Teixeira, MD,<sup>j</sup> Kenneth C. Bilchick, MD,<sup>k</sup> Roger S. Damle, MD,<sup>l</sup> Robert C. Bernstein, MD,<sup>m</sup> Wilson W. Lam, MD,<sup>n</sup> Gearoid O'Neill, MD,<sup>o</sup> Peter A. Noseworthy, MD,<sup>p</sup> Kalpathi L. Venkatachalam, MD,<sup>q</sup> Benoit Coutu, MD,<sup>r</sup> Blandine Mondésert, MD,<sup>s</sup> Francis Plat, MD<sup>d</sup>

## RESUMO

**CONTEXTO** Não há medicamento não parenteral para a terminação rápida de taquicardia paroxística supraventricular.

**OBJETIVOS** O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia e a segurança do *spray* nasal etripamil, um bloqueador dos canais de cálcio de curta duração, para a terminação rápida de taquicardia supraventricular (TSV).

**MÉTODOS** Esta pesquisa de fase 2 foi realizada durante um estudo eletrofisiológico em pacientes com TSV previamente documentada, que foram induzidos em TSV antes de serem submetidos a ablação por cateter. Pacientes em TSV sustentada por 5 minutos receberam placebo ou 1 de 4 doses do composto ativo. O desfecho primário foi a taxa de reversão de TSV dentro de 15 minutos da administração do medicamento do estudo. Os desfechos secundários incluíram tempo para reversão e eventos adversos.

**RESULTADOS** Cento e quatro pacientes foram medicados. As taxas de reversão de TSV para ritmo sinusal foram de 65 a 95% nos grupos de *spray* nasal etripamil e de 35% no grupo placebo; as diferenças foram estatisticamente significativas (teste do qui-quadrado de Pearson) nos grupos com as 3 maiores doses do composto ativo em comparação ao placebo. Em pacientes que reverteram, o tempo médio para reversão com etripamil foi <3 minutos. Os eventos adversos foram, em sua maioria, relacionados à via de administração intranasal ou irritação local. As reduções na pressão arterial ocorreram predominantemente na maior dose de etripamil.

**CONCLUSÕES** O *spray* nasal etripamil terminou rapidamente a TSV induzida com uma alta taxa de reversão. Os resultados de segurança e eficácia deste estudo oferecem uma orientação para a seleção da dose de etripamil em estudos futuros envolvendo autoadministração deste novo bloqueador intranasal dos canais de cálcio, em um cenário real para a terminação de TSV. [Efficacy and Safety of Intranasal MSP-2017 (Etripamil) for the Conversion of PSVT to Sinus Rhythm (NODE-1); NCT02296190] (J Am Coll Cardiol 2018;72:489-97) © 2018 Milestone Pharmaceuticals inc. Publicado por Elsevier em nome da American College of Cardiology Foundation. Este é um artigo de acesso aberto sob a licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



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



<sup>a</sup>Piedmont Heart Institute, Atlanta, Georgia; <sup>b</sup>University of Toronto & St. Michael's Hospital, Toronto, Ontario, Canadá; <sup>c</sup>Stanford University, Palo Alto, Califórnia, EUA; <sup>d</sup>Milestone Pharmaceuticals, Montreal St-Laurent, Quebec, Canadá; <sup>e</sup>Excelsus Statistics, Montreal, Quebec, Canadá; <sup>f</sup>Medpace, Cincinnati, Ohio, EUA; <sup>g</sup>Top Line Pharma Contracting, Scottsdale, Arizona, EUA; <sup>h</sup>Centra Streeboobants Cardiovascular Center, Lynchburg, Virginia, EUA; <sup>i</sup>University of Kansas Medical Center, Kansas City, Kansas, EUA; <sup>j</sup>Black Hills Cardiovascular Research, Rapid City, South Dakota, EUA; <sup>k</sup>University of Virginia Health System, Charlottesville, Virginia, EUA; <sup>l</sup>South Denver Cardiology Associates, Littleton, Colorado, EUA; <sup>m</sup>Sentara Norfolk General Hospital, Norfolk, Virginia, EUA; <sup>n</sup>Baylor St. Luke's Medical Center, Houston, Texas, EUA; <sup>o</sup>General Hospital, Sacramento, California, EUA; <sup>p</sup>Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, EUA; <sup>q</sup>Mayo Clinic at Jacksonville, Jacksonville, Florida, EUA; <sup>r</sup>Hotel-Dieu Recherche Cardiologie, Montreal, Quebec, Canadá; <sup>s</sup>Montreal Heart Institute, Montreal, Quebec, Canadá.

Esta pesquisa foi financiada pela Milestone Pharmaceuticals e não recebeu financiamento específico de agências de financiamento nem do setor público nem de organizações sem fins lucrativos. Drs. Dorian e Sager receberam honorários da Milestone Pharmaceuticals. Drs. Plat e Douville e Sr. Wight receberam salários da Milestone Pharmaceuticals. Sra. Potvin, Dr. Shamszad e Dr. Haberman receberam salários de empresas que prestam serviços à Milestone Pharmaceuticals. Dr. Lam recebeu pagamentos da Milestone Pharmaceuticals como investigador do estudo. Todos os demais autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

Manuscrito recebido em 12 de dezembro de 2017; artigo revisado recebido em 26 de abril de 2018, aceito em 30 de abril de 2018.

**ABREVIATURAS  
E ACRÔNIMOS****IC** = intervalo de confiança**PAS** = pressão arterial sistólica**RC** = razão de chances**TRAV** = taquicardia reciprocante  
atrioventricular**TSV** = taquicardia  
supraventricular**VI** = via intravenosa

Atualmente, não há medicamento não parenteral de curta duração disponível para a terminação aguda de taquicardia supraventricular (TSV) que possa ser autoadministrado. Tal medicamento ofereceria aos indivíduos a capacidade de terminar rapidamente os episódios de TSV, sem a necessidade de visitar um serviço de saúde.

O etripamil (Milestone Pharmaceuticals, Montreal St.-Laurent, Quebec, Canadá) é um bloqueador dos canais de cálcio do tipo L de curta duração, de ação rápida, concebido para administração intranasal. Foi formulado como um *spray* nasal para autoadministração por pacientes com recorrências de TSV. Ele tem um alto potencial e uma primeira meia-vida curta de cerca de 20 minutos. Como outros bloqueadores dos canais de cálcio não diidropiridínicos, o etripamil retarda a condução nodal atrioventricular e prolonga os períodos refratários nodais atrioventriculares pela inibição do influxo de íons de cálcio através dos canais lentos de cálcio nas células do nó atrioventricular. Um ensaio clínico de fase 1 em voluntários saudáveis demonstrou que a administração intranasal de etripamil foi bem tolerada e causou uma prolongação do intervalo PR conforme a dose, indicativo do efeito farmacológico desejado na condução nodal atrioventricular. Não foi observada prolongação de QRS ou intervalo QR com correção de Fredericia.

O NODE-1 [Efficacy and Safety of Intranasal MSP-2017 (Etripamil) for the Conversion of PSVT to Sinus Rhythm] foi um estudo de fase 2 concebido para demonstrar a superioridade do etripamil com relação ao placebo para terminação aguda de TSV no estudo eletrofisiológico, avaliar a segurança do etripamil e identificar a(s) dose(s) a ser(em) testada(s) em futuros estudos de fase 3 conduzidos fora do ambiente hospitalar.

**MÉTODOS**

**DESENHO DO ESTUDO E PACIENTES.** O NODE-1 (NCT02296190) foi um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de variação de dose, concebido para avaliar os efeitos do spray nasal etripamil em pacientes do sexo masculino e feminino, com 18 anos de idade ou mais e com histórico documentado de TSV, que estavam agendados para realização de estudos eletrofisiológicos antes da ablação planejada por cateter. Os critérios de exclusão foram histórico de reação adversa ao verapamil por via intravenosa (VI), uma condição significativa ou crônica de cavidade nasal que interferisse na administração intranasal do medicamento, pressão arterial sistólica (PAS) <100 mmHg ou pressão arterial diastólica <50 mmHg na triagem ou na consulta de tratamento, histórico ou evidência

de insuficiência cardíaca congestiva (exceto classe funcional I da New York Heart Association) ou edema pulmonar, um intervalo QT prolongado com correção Bazett (>455 ms), pré-excitação ventricular, bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro grau, gravidez, aleitamento materno, recusa em usar uma forma aceitável de anticoncepção, uso concomitante de certos medicamentos (por exemplo, digoxina, medicamento antiarrítmico de classe I a IV) e documentação de uma arritmia que não seja TSV.

Este estudo foi conduzido de acordo com a Conferência Internacional sobre Harmonização de Requisitos Técnicos para o Registro de Produtos Farmacêuticos para Uso Humano e diretrizes de Boas Práticas Clínicas. Todos os centros obtiveram aprovação do comitê de ética ou do Conselho de Revisão Institucional, e procedimentos específicos de estudo não foram conduzidos até que o consentimento informado fosse obtido do paciente. Uma lista completa dos centros e investigadores principais do estudo está disponível no [Apêndice On-line](#).

**RANDOMIZAÇÃO.** Durante uma consulta pré-estudo, os pacientes foram alocados randomicamente a um dos cinco grupos de estudo na proporção 1:1:1:1:1 através de um sistema de resposta *web* interativo: placebo ou etripamil de 35, 70, 105 ou 140 mg.

**COLETA DE DADOS BÁSIS DO ESTUDO ELETROFISIOLÓGICO.** Antes da tentativa de indução de TSV, os sinais vitais, que consistiram em pressão arterial e frequência cardíaca, foram registrados, e foi obtida uma faixa de ritmo de superfície contínua. Os sinais vitais basais foram as médias das medidas obtidas 10 e 20 minutos antes da indução de TSV, e os sinais vitais de tempo 0 foram as médias das medidas durante TSV entre 5 e 0 minutos antes da administração do medicamento do estudo. A sedação poderia ser oferecida durante o estudo via administração única ou múltipla com doses minimamente necessárias de benzodiazepinas e/ou entorpecentes, a critério do investigador, mas um medicamento contínuo sedativo, analgésico ou anestésico inalado não foi permitido até 30 minutos depois da administração do medicamento do estudo.

**INDUÇÃO DE TSV.** A tentativa de indução de TSV foi obtida por meio de métodos de estimulação padrão e de estimulação programada. Se a TSV não pudesse ser induzida após um número razoável de tentativas, ou pudesse ser induzida, mas não sustentada por 5 minutos, isoproterenol por VI era infundido a uma taxa de 1 µg/min, e tentativas para induzir TSV foram repetidas. Se a indução de TSV não obtivesse sucesso com isoproterenol 1 µg/min, a taxa de infusão poderia ser aumentada. Se o isoproterenol fosse utilizado, uma faixa de ritmo de superfície era coletada quando a frequência cardíaca

estivesse estabilizada. Se a indução fosse obtida com isoproterenol, a infusão era continuada a 1 µg/min por 5 min de TSV sustentada e continuada por 15 min após a administração do medicamento do estudo ou até o término da TSV, o que ocorresse primeiro.

#### **ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO DO ESTUDO.**

Após um mínimo de 5 min de TSV sustentada, a equipe do estudo eletrofisiológico administrou o medicamento do estudo ao paciente utilizando 4 dispositivos de spray preenchidos de dose única Aptar Pharma em narinas alternadas, por 30 s ou menos. Cada dispositivo administrou 100 µl de placebo ou 35 mg de etripamil. A combinação apropriada de 4 dispositivos contendo o composto ativo ou placebo foi utilizada para administrar a dose randômica atribuída de etripamil (0, 35, 70, 105 ou 140 mg). Os dispositivos foram preenchidos, embalados em conjuntos de medicamentos e administrados em ordem específica, com sprays de etripamil entregues antes dos sprays contendo o placebo.

#### **AVALIAÇÕES APÓS A ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO DE ESTUDO.**

Começando no tempo 0, os sinais vitais foram registrados a cada 2 min por 30 min, e o ritmo cardíaco foi continuamente monitorado. Uma reversão bem-sucedida foi definida como reversão de TSV para ritmo sinusal que durasse pelo menos 30 s dentro de 15 min após a administração do medicamento do estudo. Para pacientes que não reverteram dentro de 15 minutos após a administração do medicamento do estudo, a TSV foi terminada por técnicas de estimulação intracardíaca padrão. As faixas de ritmo de superfície foram coletadas de todos os pacientes no momento da reversão e 15 min após a administração do medicamento do estudo. A qualquer momento além dos 30 min após a administração do medicamento do estudo, a ablação programada do paciente (fora do escopo deste estudo) poderia ser realizada, a critério do médico responsável.

**PROCEDIMENTOS DE SEGUIMENTO.** De 12 h a 5 dias após o procedimento, foram realizados exame físico, avaliação de sinais vitais, eletrocardiografia de 12 derivações e análise clínica laboratorial. Eventos adversos e medicamentos concomitantes foram registrados.

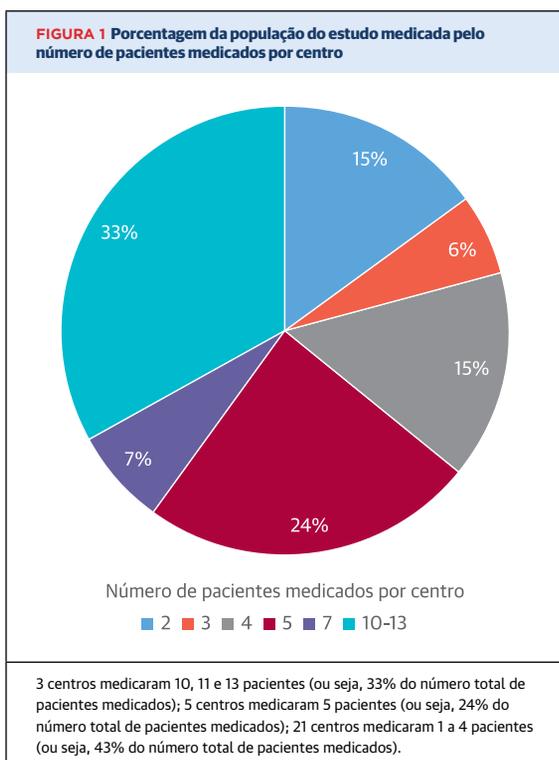
**MÉTODOS ESTATÍSTICOS.** As análises de eficácia foram realizadas em pacientes randomizados, que tiveram a TSV induzida e sustentada por 5 min, receberam o medicamento do estudo e concluíram a avaliação da reversão para ritmo sinusal (isto é, a população avaliável). As análises de segurança foram baseadas em todos os pacientes randomizados que tiveram TSV induzida e receberam o medicamento do estudo.

**Determinação do tamanho amostral.** Era esperado que houvesse uma diferença de 50% na reversão de TSV entre pacientes que receberam placebo e qualquer dose

de etripamil dentro de 15 min após a administração do medicamento do estudo (isto é, 30% para placebo, 80% para etripamil). Considerando um teste bilateral com uma taxa de erro tipo I de  $\alpha = 0,05$ , 20 pacientes por grupo forneceram 84% de poder utilizando o teste exato de Fisher. Portanto, o tamanho amostral de pelo menos 100 pacientes avaliáveis (isto é, pelo menos 20 pacientes avaliáveis por grupo) foi considerado apropriado para cumprir os objetivos do estudo.

**Análises estatísticas.** O desfecho primário de eficácia foi a taxa de reversão bem-sucedida de TSV para ritmo sinusal com duração de pelo menos 30 s dentro de 15 min após a administração do medicamento do estudo. A análise primária de eficácia foi realizada com o teste exato de Fisher para comparar a taxa de reversão entre cada grupo de etripamil e o grupo placebo. Para controlar a taxa de erro tipo I de  $\alpha = 0,05$ , um procedimento hierárquico foi utilizado para o teste de hipóteses. Inicialmente, a hierarquia comparou a taxa de reversão na dose mais alta de etripamil (140 mg) em comparação ao placebo; se essa comparação resultasse em um valor de  $p < 0,05$ , a próxima dose mais alta de etripamil (105 mg) era comparada ao placebo. Essas comparações continuaram de forma gradual até que todas as doses fossem testadas ou uma comparação chegasse a um valor  $p$  de  $\geq 0,05$ ; neste caso, todas as doses antes dessa comparação foram consideradas como tendo taxas de reversão estatisticamente significativas em relação ao placebo. Um teste bilateral com significância de 0,05 foi usado para cada comparação. A razão de chances (RC), o intervalo de confiança (IC) de 95% e o valor de  $p$  para a RC foram calculados e tabulados para cada comparação de tratamento em pares.

As taxas de reversão foram analisadas utilizando um teste Cochran-Mantel-Haenszel e estratificadas por isoproterenol para testar uma associação entre tratamento e taxa de reversão. Análises de eficácia secundárias e exploratórias foram realizadas da seguinte forma: 1) o teste Cochran-Armitage para tendência foi utilizado para avaliar a presença de uma associação entre taxa de reversão e os grupos de dose de etripamil; 2) a relação de dose-resposta (reversão de porcentagem no tempo 15) foi avaliada utilizando um modelo linear generalizado com ligação logit e distribuição binomial; 3) tempo para reversão foi resumido para pacientes cuja TSV foi revertida com sucesso para ritmo sinusal após a administração do medicamento do estudo. A distribuição dos tempos de reversão do início do tratamento para terminação de TSV e reversão para ritmo sinusal durante o período de 15 minutos de observação foi estimada com o método Kaplan-Meier. Os pacientes que não reverteram dentro de 15 min após a administração do medicamento do estudo foram removidos naquele momento. Em uma análise *post hoc*, a razão de risco e o IC 95% foram baseados em um



modelo de regressão de risco proporcional de Cox com tratamento como um fator; 4) o teste de interação entre etripamil e isoproterenol foi conduzido em um modelo de análise de covariância.

Dados de segurança contínuos são resumidos com estatística descritiva. Dados de segurança discretos são resumidos com contagens de frequência.

## RESULTADOS

**CARACTERÍSTICAS BASAIS DOS PACIENTES.** No total, 199 pacientes foram randomizados para o estudo duplo-cego; 95 pacientes saíram antes da dosagem: 70 por incapacidade de induzir ( $n = 42$ ) ou sustentar ( $n = 28$ ) TSV, 5 com base no critério do médico, 1 não deu seguimento, 1 devido à retirada do consentimento e 18 por outras razões. Um total de 104 pacientes tiveram TSV induzida e susten-

tada por  $\geq 5$  min e receberam a dose do medicamento do estudo. A mediana de idade foi de 55,0 anos (média de 52,2; variação: 19 a 85 anos), e a mediana do índice de massa corporal foi de 28,57 kg/m<sup>2</sup> (média de 29,35 kg/m<sup>2</sup>; intervalo: 19,0 a 64,1 kg/m<sup>2</sup>). No geral, houve mais pacientes do sexo feminino do que do sexo masculino [ $n = 59$  (56,7%) em comparação a  $n = 45$  (43,3%), respectivamente]. As raças predominantes foram branca (80,8%) e negra ou afroamericanas (12,5%). Não houve desequilíbrios nas características basais entre os 5 grupos de tratamento. O isoproterenol foi administrado a 46,2% dos pacientes. A frequência cardíaca média no TSV no tempo 0 foi de 177 batimentos/min no grupo placebo e 168, 173, 180 e 155 batimentos/min nos grupos etripamil 35, 70, 105 e 140 mg, respectivamente. O mecanismo da TSV induzida foi taquicardia por reentrada no nó atrioventricular em 87% dos pacientes. No total, 29 centros administraram o medicamento aos pacientes. Vinte e seis centros medicaram entre 1 e 5 pacientes, e 3 centros medicaram entre 10 e 13 pacientes (ou seja, 33% da população do estudo). A porcentagem de pacientes medicados pelo número de pacientes por centro é exibida na Figura 1.

**EFICÁCIA. Taxas de reversão de TSV para ritmo sinusal.** Dos 104 pacientes na população avaliável, 20 receberam etripamil 35 mg, 23 receberam 70 mg, 20 receberam 105 mg, 21 receberam 140 mg e 20 receberam placebo. As porcentagens de pacientes nos quais a TSV reverteu para ritmo sinusal dentro de 15 min após a administração do medicamento do estudo e nos quais o ritmo sinusal foi mantido por pelo menos 30 s (desfecho primário de eficácia) foram 35%, 65%, 87%, 75% e 95% no grupo placebo e nos grupos de etripamil 35, 70, 105 e 140 mg, respectivamente (Tabela 1).

Aplicando uma hierarquia pré-especificada para determinar a significância, as três doses mais altas de etripamil de 140, 105 e 70 mg demonstraram taxas de reversão estatisticamente significativas em comparação ao placebo, com respectivas diferenças nas taxas de reversão do placebo de 60% (RC: 37,14; IC 95%: 3,84 a 1.654,17;  $p < 0,0001$ ), 40% (RC: 5,57; IC 95%: 1,19 a 27,63;  $p = 0,0248$ ) e 52% (RC: 12,38; IC 95%: 2,28 a 82,26;  $p = 0,0006$ ). Houve uma tendência estatisticamente significativa entre o tratamento com etripamil e reversão para ritmo sinusal ( $p < 0,0001$ , teste de Cochran-Armitage). Um modelo dose-resposta de eficácia máxima ajusta-se melhor à relação dose-resposta; a taxa de reversão aumentou com a dose com um declive acentuado até 70 mg e atingiu um patamar em doses mais altas (Figura 2).

No geral, não foram observadas diferenças nas taxas de reversão com base na administração ou falta de administração de isoproterenol.

**Tempo para reversão de TSV para ritmo sinusal.** Para as 3 doses de etripamil com taxas de reversão

**TABELA 1** Resumo da reversão de taquicardia supra-ventricular sustentada e induzida para ritmo sinusal dentro de 15 min após a administração do medicamento do estudo

	Placebo (n = 20)	Etripamil 35 mg (n = 20)	Etripamil 70 mg (n = 23)	Etripamil 105 mg (n = 20)	Etripamil 140 mg (n = 21)
Pacientes revertidos para ritmo sinusal	7 (35)	13 (65)	20 (87)	15 (75)	20 (95)
Valor de p (em relação ao placebo), teste exato de Fisher		0,1128	0,0006	0,0248	<0,0001
Valores correspondem a n (%).					

estatisticamente significativas em comparação com o placebo (70, 105 e 140 mg), o tempo em que 50% dos pacientes revertidos foi <3 min, com o menor tempo no grupo etripamil 140 mg (1,8 min). Como apenas 35% dos pacientes reverteram para ritmo sinusal dentro de 15 minutos no grupo placebo, o tempo em que 50% dos pacientes reverteram não pode ser determinado.

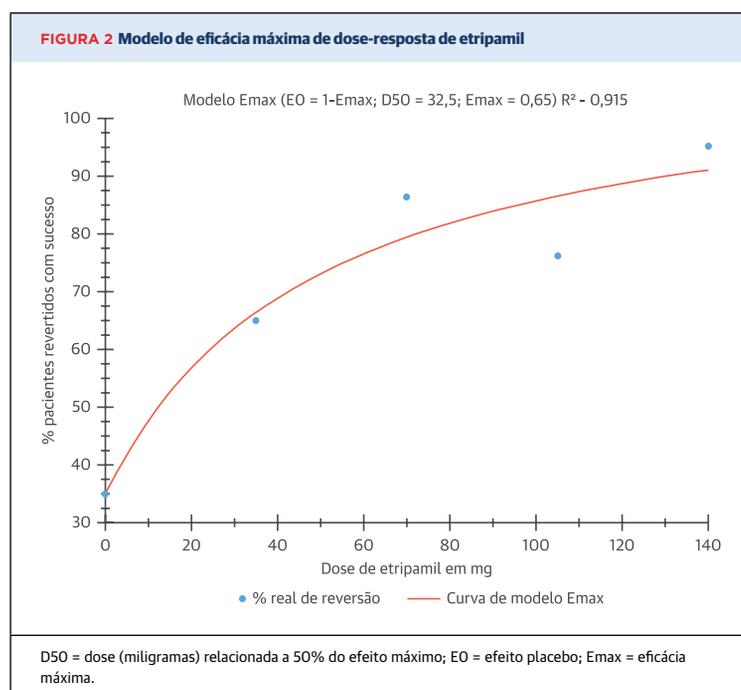
A distribuição do tempo para reversão para cada paciente é relatada como um gráfico de Kaplan-Meier (Figura 3). Os pacientes que não reverteram dentro de 15 minutos após a administração do medicamento do estudo foram removidos em 15 minutos. Com base em um modelo de regressão de risco proporcional de Cox com tratamento como fator, as 3 doses mais altas de etripamil de 140, 105 e 70 mg demonstraram um tempo estatisticamente significativo menor para a reversão em comparação com o placebo (Tabela 2).

**SEGURANÇA.** Pelo menos um evento adverso, por paciente, considerado relacionado ao medicamento do estudo, de acordo com a avaliação do investigador, foi reportado em 17 pacientes (85,0%) no grupo etripamil 35 mg, 18 (78,3%) no grupo 70 mg, 15 (75,0%) no grupo 105 mg, 20 (95,2%) no grupo 140 mg e 4 (20,0%) no grupo placebo. A incidência de eventos adversos não foi dependente da dose.

A maioria dos eventos adversos foi leve (44,2%) ou moderada (24,0%) entre todos os grupos de tratamento. Um total de 3 eventos adversos graves foi considerado possivelmente relacionado ao etripamil. Um paciente que recebeu 35 mg teve rubor facial, falta de ar e desconforto no peito; 1 paciente que recebeu 105 mg teve náusea e vômito; e 1 paciente que recebeu 105 mg apresentou um evento adverso sério de tosse. Não houve eventos adversos que levaram à descontinuação do estudo ou morte.

Os eventos adversos que ocorreram com uma incidência >10% em qualquer grupo etripamil e ≥10% no grupo placebo foram desconforto nasal, congestão nasal, dor orofaríngea, rinorreia, tosse, disgeusia, aumento de lacrimejamento, vômitos e náusea. Um paciente teve um episódio de bloqueio atrioventricular de segundo grau com hipotensão iniciada 5 minutos após a reversão para ritmo sinusal, imediatamente após a administração de etripamil 140 mg, que foi resolvido após 43 minutos, e a ablação foi realizada posteriormente.

Os sinais vitais foram registrados antes da indução à TSV e a cada 2 minutos por 30 minutos após a administração do medicamento do estudo. A PAS média diminuiu desde as medições basais (20 e 10 min antes da indução da TSV) até as medições feitas durante a TSV antes da administração do medicamento do estudo (tempo 0). Comparadas aos valores basais antes da indução da TSV, as medidas de PAS registradas de 2 a 16 min após a admi-

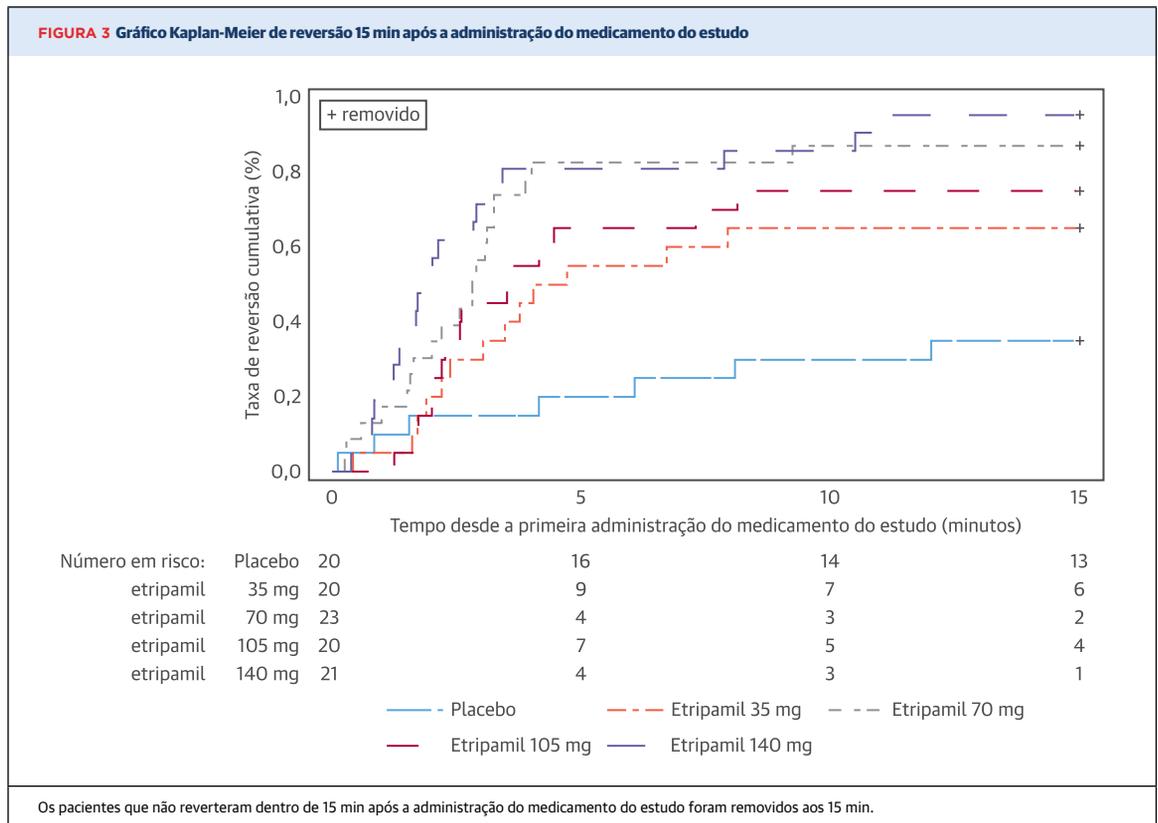


nistração do medicamento do estudo não demonstraram diminuição estatisticamente significativa na PAS média nos grupos placebo, 35 mg e 70 mg, e uma diminuição estatisticamente significativa de 17 mm Hg 6 min pós-dose, quando 65% dos pacientes estavam em ritmo sinusal no grupo de 105 mg, e 20 mmHg 6 min pós-dose, quando 80% dos pacientes estavam em ritmo sinusal no grupo de 140 mg. Não houve redução na PAS média em comparação com o valor basal de 16 a 30 minutos após a administração do medicamento do estudo quando todos os pacientes estavam em ritmo sinusal (Figura 4).

No grupo placebo e nos grupos de substâncias ativas combinadas, as frequências cardíacas médias mínimas (84,7 e 82,4 batimentos/min, respectivamente) foram semelhantes. A frequência cardíaca mínima em qualquer paciente individual ocorrendo dentro de 30 minutos após a administração do medicamento do estudo foi de 58 batimentos/min no grupo placebo e 70, 55, 71 e 47 batimentos/min nos grupos etripamil 35, 70, 105 e 140 mg, respectivamente. Não houve alteração estatisticamente significativa entre os valores basais e 15 min pós-dose nos intervalos QT médios corrigidos por Bazett.

## DISCUSSÃO

Neste estudo, as três doses mais altas de etripamil testadas demonstraram a capacidade de terminar a TSV com taxas de reversão muito altas e estatisticamente



significativas em comparação com o placebo (*Ilustração Central*). A mediana de tempo para reversão para cada uma das doses de etripamil foi de <3 min. Do ponto de vista da eficácia, isso torna esse bloqueador dos canais de cálcio intranasal um excelente candidato a medica-

mento para preencher a lacuna existente na terapia para a rápida terminação da TSV fora do ambiente de serviços de saúde. A seleção criteriosa de doses de etripamil em estudos futuros pode ser capaz de mitigar as diminuições na PAS, que ocorreram com mais frequência e por mais tempo no grupo tratado com etripamil 140 mg.

Ao longo do estudo, foi reconhecido que o desconforto e a tosse possivelmente relacionados à presença do medicamento na garganta poderiam ser drasticamente reduzidos elevando a cabeceira da cama a 30°, mantendo o queixo próximo ao peito e tentando evitar inalar ou engolir o medicamento. É possível que o fornecimento dessas informações aos pacientes possa reduzir ou eliminar esses eventos adversos no futuro.

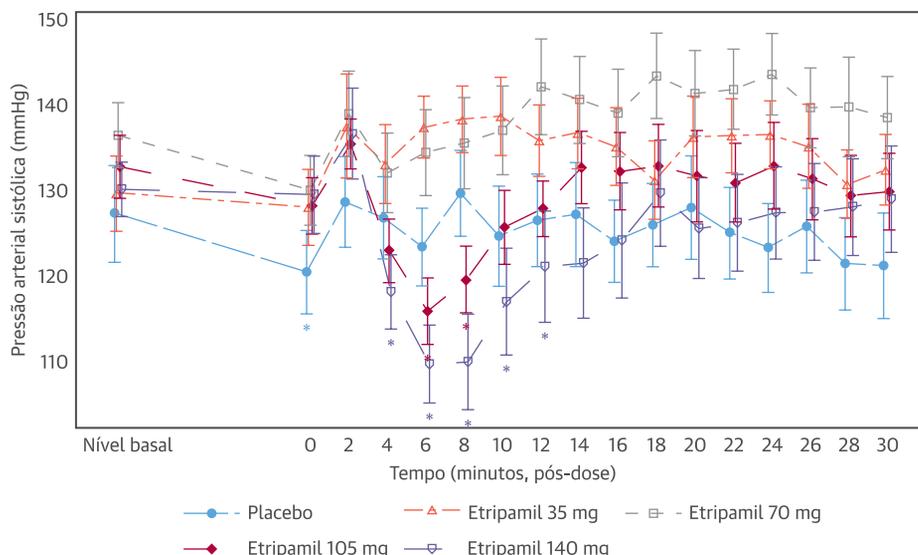
**FARMACOLOGIA E CARACTERÍSTICAS DO ETRIPAMIL.** O etripamil é um bloqueador dos canais de cálcio tipo L de fenilalquilamina de curta duração. Segue um modelo farmacocinético de dois compartimentos com um tempo até a concentração plasmática máxima de aproximadamente 8 min e uma primeira meia-vida média de cerca de 20 min em todas as doses testadas quando administrado por via intranasal. O medicamento é metabolizado por esterases séricas difundidas, e o principal metabólito é um ácido carboxílico inativo. Efeitos colaterais dependentes de dose (congestão nasal, dor orofaríngea) estão provavelmente relacionados à

**TABELA 2** Análise de sobrevida de pacientes revertidos para ritmo sinusal em 15 min após a administração do medicamento do estudo

	Placebo (n = 20)	Etripamil 35 mg (n = 20)	Etripamil 70 mg (n = 23)	Etripamil 105 mg (n = 20)	Etripamil 140 mg (n = 21)
Pacientes revertidos	7 (35,0)	13 (65,0)	20 (87,0)	15 (75,0)	20 (95,2)
Pacientes removidos*	13 (65,0)	7 (35,0)	3 (13,0)	5 (25,0)	1 (4,8)
Estimativa Kaplan-Meier, min					
Q1	7,08	2,28	1,57	2,13	1,23
Mediana	NC	4,38	2,82	3,54	1,92
IC 95%	6,07-NC	2,20-NC	1,63-3,25	2,07-8,13	1,23-2,90
Q3	NC	NC	3,88	NC	3,27
Comparação de tratamento (em relação ao placebo)†					
Razão de risco		2,43	4,99	3,13	6,67
IC 95% para razão de risco		0,97-6,11	2,09-11,93	1,27-7,71	2,79-15,94
Valor de P		0,0587	0,0003	0,0131	<0,0001

Os valores correspondem a n (%), exceto se indicado o contrário. \* Pacientes que não reverteram dentro de 15 min após a administração do medicamento do estudo são removidos 15 min após a administração do medicamento do estudo. † A razão de risco e o IC 95% são baseados em um modelo de regressão de risco proporcional de Cox com tratamento como um fator. IC = intervalo de confiança; Mediana = tempo para reversão de 50% dos pacientes; NC = não calculado; Q1 = 25º percentil; Q3 = 75º percentil.

FIGURA 4 Média ± EP da pressão arterial sistólica ao longo do tempo



O valor basal é definido como a média das medições pré-dose de 20 min e 10 min. O tempo 0 é definido como a média das medições durante taquicardia supraventricular entre 5 e 0 min antes da administração do medicamento do estudo. \*p <0,05 em comparação ao valor basal.

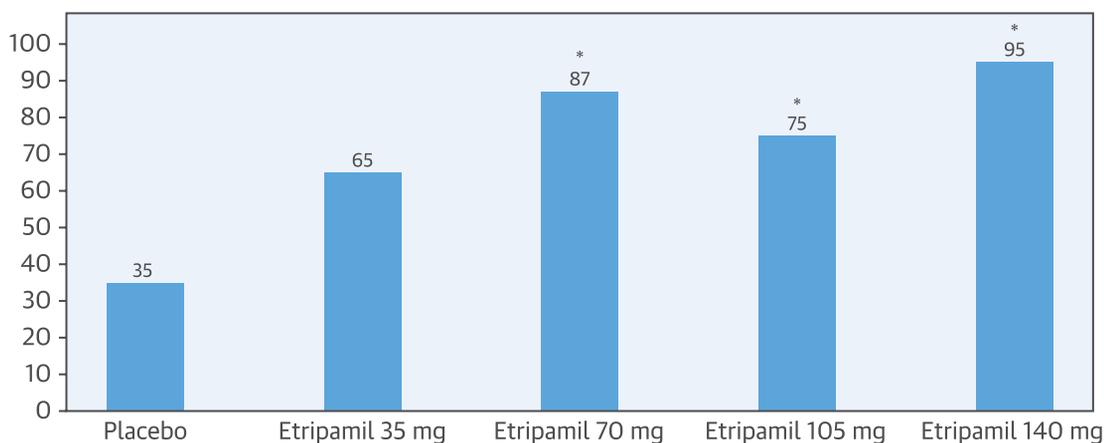
via intranasal de administração. Nenhum animal nem estudos humanos demonstraram prolongamento da duração do QRS ou intervalo QT corrigido. A vida útil do etripamil é >1 ano.

**TRATAMENTOS ATUAIS PARA TSV.** Todos os medicamentos atualmente aprovados para a terminação aguda da TSV devem ser administrados na presença de um profissional de saúde treinado e requerem o estabelecimento de acesso por VI, juntamente com o monitoramento do ritmo em tempo real. Betabloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio administrados por VI são eficazes para o tratamento agudo em pacientes com TSV hemodinamicamente estáveis. Betabloqueadores orais e bloqueadores dos canais de cálcio, isoladamente ou em combinação, podem ser autoadministrados (“remédio de bolso”) para tratamento agudo de TSV bem tolerada, com tempos médios para reversão de aproximadamente 30 min ou mais, mas a eficácia geral e a segurança da autoadministração desses medicamentos ainda não estão claras devido à falta de evidências científicas e ao risco potencial de hipotensão e/ou síncope (1, 2). Os medicamentos antiarrítmicos, como a flecainida, que não são aprovados para essa indicação, têm sido usados como uma estratégia de (remédio de “olso)(3), mas com estudos pequenos mostrando taxas de reversão variáveis de cerca de 50%, frequentemente aproximando-se da taxa de reversão do placebo. Os tempos médios de reversão foram de 1 h ou mais, embora em 2 h até 80% dos pacientes pudessem reverter espontaneamente.

Além disso, múltiplos fatores limitam a capacidade de prescrever esses e outros antiarrítmicos: doença arterial coronariana conhecida ou suspeita, disfunção ventricular esquerda, intervalo QT prolongado ou limitrofe e estado metabolizador desfavorável ou desconhecido.

**AVALIAÇÃO FUTURA.** O etripamil precisará ser avaliado em estudos futuros que sejam realizados fora dos estudos eletrofisiológicos em pacientes não sedados, em posição não supina, para confirmar sua eficácia em um cenário real e para demonstrar um perfil de segurança adequado para autoadministração sem supervisão médica. O equilíbrio observado entre eficácia e segurança no grupo de 70 mg torna essa dose uma boa candidata para estudos futuros.

**LIMITAÇÕES DO ESTUDO.** Este estudo foi realizado durante um estudo eletrofisiológico antes de uma ablação planejada em um ambiente hospitalar cuidadosamente monitorado e controlado, que introduziu elementos que diferem do cenário real em que o spray nasal de etripamil pode ser utilizado. O uso de sedação consciente no laboratório de eletrofisiologia reduz as catecolaminas circulantes (4, 5), o que poderia alterar o tempo de reversão espontânea, juntamente com a taxa de reversão relacionada ao etripamil, devido aos efeitos nas propriedades de condução do nó atrioventricular. A sedação também pode predispor os pacientes à hipotensão, o que pode não ser visto em um ambiente não processual. Existe a possibilidade de movimento do cateter causando a terminação

**ILUSTRAÇÃO CENTRAL** Taxa de reversão (%) de taquicardia paroxística supraventricular induzida dentro de 15 min da administração do medicamento do estudo

Stambler, B.S. et al. J Am Coll Cardiol. 2018;72(5):489-97.

Razões de risco agrupadas para os desfechos morte por todas as causas, internação por insuficiência cardíaca, composto de morte por todas as causas ou internação por insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio e AVC. oMRD = outras medicações redutoras da glicose; SGLT-2i = inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2.

da TSV, o que poderia afetar os resultados de eficácia. É possível que pelo menos alguns dos eventos adversos associados com a administração do medicamento (isto é, posição supina) possam ser eliminados ou minimizados se os pacientes puderem autoadministrar o medicamento em uma posição mais ideal fora do ambiente do estudo eletrofisiológico. Como todos os pacientes foram revertidos, por protocolo, por sobre-estimulação após 15 min em TSV, o tempo para reversão espontânea para os 13 pacientes restantes que receberam placebo é desconhecido. A análise do tempo para reversão, para pacientes que foram induzidos à TSV sustentada, foi limitada a 15 min neste estudo de prova de conceito, que pode ser considerado muito curto para avaliar o tempo espontâneo de reversão no grupo placebo. Quase 90% dos pacientes apresentaram taquicardia por reentrada no nó atrioventricular e, portanto, a eficácia e a segurança na TRAV foram menos bem estabelecidas neste estudo.

## CONCLUSÕES

O etripamil, um bloqueador dos canais de cálcio do tipo L, administrado via intranasal, demonstrou alta eficácia para a terminação e reversão rápidas da TSV para ritmo sinusal e foi geralmente bem tolerado. Os resultados deste estudo são promissores e sustentam o desenvolvimento contínuo deste novo bloqueador dos canais de cálcio intranasal para a terminação aguda da TSV, com o objetivo de fornecer essa terapia para a

autoadministração do paciente no mundo real, fora do ambiente dos serviços de saúde. Ele tem o potencial de mudar o paradigma de tratamento para o tratamento agudo da TSV.

**AGRADECIMENTOS.** Os autores agradecem aos membros do Comitê de Monitoramento de Dados John P. DiMarco, MD, PhD, Mark N.A. Estes, MD, Hussein R. Al-Khalidi, PhD e Murray Ducharme, PharmD e Pavine Lefevre, PhD, pela análise de dose-efeito.

**CORRESPONDÊNCIA.** Dr. Francis Plat, Milestone Pharmaceuticals, 1111 Dr.-Frederik-Philips Boulevard, Suite 420, Saint-Laurent, Quebec H4M 2X6, Canadá. E-mail: plat@milestonepharma.com.

## PERSPECTIVAS

### COMPETÊNCIA EM CONHECIMENTO MÉDICO.

O etripamil, um bloqueador dos canais de cálcio de curta duração, quando administrado como um *spray* nasal, é mais eficaz do que o placebo na terminação da TSV induzida, embora uma dose alta tenha sido associada à diminuição da pressão arterial.

**PANORAMA TRANSLACIONAL.** São necessárias mais pesquisas clínicas para confirmar a segurança e eficácia do *spray* nasal etripamil para terminação de episódios recorrentes espontâneos de TSV.

## REFERÊNCIAS

1. A.P. Alboni, C. Tomasi, C. Menozzi, et al. Efficacy and safety of out-of-hospital self-administered single-dose oral drug treatment in the management of infrequent, well-tolerated paroxysmal supraventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol*, 37 (2001), pp. 548-553.
2. S.J. Yeh, F.C. Lin, Y.Y. Chou, J.S. Hung, D. Wu. Termination of paroxysmal supraventricular tachycardia with a single oral dose of diltiazem and propranolol. *Circulation*, 71 (1985), pp. 104-109.
3. A.W. Hamer, N. Strathmore, J.K. Vohra, V.D. Hunt. Oral flecainide, sotalol, and verapamil for the termination of paroxysmal supraventricular tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol*, 16 (7 Pt 1) (1993), pp. 1394-1400.
4. R.C. Tomicheck, C.E. Rosow, D.M. Philbin, J. Moss, R.S. Teplick, R.C. Schneider. Diazepam-fentanyl interaction-hemodynamic and hormonal effects in coronary artery surgery. *Anesth Analg*, 62 (1983), pp. 881-884.
5. V. Dörge, V. Wenzel, S. Dix, et al. The effect of midazolam on stress levels during simulated emergency medical service transport: a placebo-controlled, dose-response study. *Anesth Analg*, 95 (2002), pp. 417-422.

---

**PALAVRAS-CHAVE** taquicardia por reentrada no nó atrioventricular, taquicardia recíproca atrioventricular, bloqueador dos canais de cálcio, taxa de reversão, tratamento episódico, taquicardia paroxística supraventricular

---

**APÊNDICE** Para obter uma lista completa de centros e investigadores principais do estudo, consulte a versão *on-line* deste artigo.

## COMENTÁRIO EDITORIAL

## *Puff-in-the-pocket*: uma nova opção para as taquicardias supraventriculares?

André d'Avila\*

O termo taquicardia paroxística supraventricular (TPSV) tem sido utilizado para descrever vários tipos de arritmias distintas da fibrilação atrial e da taquicardia ventricular. Esse grupo de arritmias supraventriculares engloba as que dependem ou não da condução pelo nó atrioventricular (AV) para ocorrer. O *flutter* atrial e as taquicardias atriais independem da condução pelo nó AV enquanto as taquicardias por reentrada nodal e aquelas mediadas pela presença de uma via acessória da condução AV só podem acontecer se a condução pelo nó AV estiver intacta. Por esta razão, o tratamento agudo dos paroxismos de “taqui-supra” buscam o bloqueio fugaz e transitório do nó AV através de manobras vagais ou da utilização de drogas antiarrítmicas.

Estima-se que a prevalência de TPSV seja de 2,25/1.000 habitantes com uma incidência de 35/100.000 habitantes-ano<sup>1</sup> e que resulte em 0,05% dos atendimentos em Unidades de Emergência<sup>2</sup>. Apesar do risco de eventos cardiovasculares graves ser baixo durante as crises de TPSV, a natureza imprevisível das crises afeta sobremaneira a qualidade de vida resultando em diferentes níveis de transtorno de ansiedade por vezes impedindo o paciente de viajar ou participar de atividades cotidianas triviais<sup>3</sup>. Nestes casos, a ablação por cateter está claramente indicada, mas antes que tal decisão seja tomada, várias estratégias têm sido investigadas no sentido de permitir o controle das crises fora do ambiente hospitalar<sup>4</sup>.

O presente estudo<sup>5</sup> avalia o resultado da autoadministração intranasal de etripamil, um bloqueador dos canais de cálcio do tipo L de curta duração que predominam no nó AV. O etripamil pode ser estocado por cerca de 1 ano, tendo um pico de concentração plasmática aos 8 minutos e vida média de 20 minutos com efeitos colaterais

infrequentes como congestão nasal e dor na orofaringe. O etripamil já havia sido anteriormente avaliado em voluntários sem TPSV: observou-se um prolongamento do intervalo PR dose-dependente mas sem alteração da duração do complexo QRS e do intervalo QT, sugerindo ausência de efeitos pro-arrítmicos. No estudo atual, de fase 2, a administração intranasal de etripamil foi realizada em laboratórios de eletrofisiologia em pacientes portadores de TPSV encaminhados para ablação. Após a indução e estabilização da TPSV (87% por reentrada nodal) por 5 minutos, doses de 35 a 140 mg randomizadas contra placebo foram administradas a 104 indivíduos representativos desse subgrupo de pacientes (55 anos, 60% eles do sexo feminino, sem cardiopatia e com um IMC de 28 kg/m<sup>2</sup>). 35% dos pacientes que receberam placebo converteram num intervalo de 15min enquanto 65 a 95% dos pacientes tratados revertem em < 3 min. A maioria dos pacientes tratados (>75%) apresentaram efeitos adversos discretos como rinorreia, tosse e disfagia, não relacionados a dose administrada. Hipotensão arterial com BAV de II grau com resolução espontânea em 43 minutos foi observada em apenas 1 paciente do grupo de maior dose de 140 mg.

Os resultados do estudo são promissores. Entretanto, como apontado pelos próprios autores, uma nova validação dos resultados precisa ser realizada fora do ambiente hospitalar com pacientes não sedados para confirmar os resultados clínicos de reversão da TPSV e o perfil de segurança da administração intranasal de etripamil. Se confirmados, o uso do etripamil poderá ser incorporado a prática clínica, facilitando o manuseio de pacientes com TPSV. Aqueles com crises esporádicas, bem toleradas hemodinamicamente poderão optar pelo tratamento *puff-in-the-pocket* da TPSV.

\*Hospital SOS Cardio, Florianópolis, SC, Brasil.

---

## REFERÊNCIAS

1. Orejarena LA, Vidaillet H Jr, DeStefano F, Nordstrom DL, Vierkant RA, Smith PN, Hayes JJ. Paroxysmal supraventricular tachycardia in the general population. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31(1):150-7.
2. Murman DH, McDonald AJ, Pelletier AJ, Camargo CA Jr. U.S. emergency department visits for supraventricular tachycardia, 1993-2003. *Acad Emerg Med.* 2007;14(6):578-81.
3. Campbell RW. What happens to people with 'supra' ventricular tachycardia? *Eur Heart J.* 1994;15 Suppl A:27-30.
4. 3. Hamer AW, Strathmore N, Vohra JK, Hunt VD. Oral flecainide, sotalol, and verapamil for the termination of paroxysmal supraventricular tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol* 1993;16 7 Pt 1:1394-400.

ARTIGO ORIGINAL

# Prognóstico em longo prazo de pacientes com síndrome de Takotsubo



Jelena R. Ghadri, MD,<sup>a,\*</sup> Ken Kato, MD, PHD,<sup>a,\*</sup> Victoria L. Cammann,<sup>a</sup> Sebastiano Gili, MD,<sup>ab</sup> Stjepan Jurisic, MD,<sup>a</sup> Davide Di Vece, MD,<sup>a</sup> Alessandro Candreva, MD,<sup>a</sup> Katharina J. Ding,<sup>a</sup> Jozef Micek,<sup>a</sup> Konrad A. Szawan,<sup>a</sup> Beatrice Bacchi,<sup>a</sup> Rahel Bianchi,<sup>a</sup> Rena A. Levinson,<sup>ac</sup> Manfred Wischnewsky, PHD,<sup>d</sup> Burkhardt Seifert, PHD,<sup>e</sup> Susanne A. Schlossbauer, MD,<sup>a</sup> Rodolfo Citro, MD, PHD,<sup>f</sup> Eduardo Bossone, MD, PHD,<sup>f</sup> Thomas Münzel, MD,<sup>g</sup> Maike Knorr, MD,<sup>g</sup> Susanne Heiner, MD,<sup>g</sup> Fabrizio D'Ascenzo, MD, PHD,<sup>b</sup> Jennifer Franke, MD,<sup>h</sup> Annahita Sarcon, MD,<sup>i</sup> L. Christian Napp, MD,<sup>i</sup> Milosz Jaguszewski, MD, PHD,<sup>k</sup> Michel Noutsias, MD,<sup>l</sup> Hugo A. Katus, MD,<sup>h</sup> Christof Burgdorf, MD,<sup>m</sup> Heribert Schunkert, MD,<sup>no</sup> Holger Thiele, MD,<sup>p</sup> Johann Bauersachs, MD,<sup>j</sup> Carsten Tschöpe, MD,<sup>q</sup> Burkert M. Pieske, MD, PHD,<sup>q</sup> Lawrence Rajan, MD,<sup>r</sup> Guido Michels, MD,<sup>s</sup> Roman Pfister, MD,<sup>s</sup> Alessandro Cuneo, MD,<sup>t</sup> Claudius Jacobshagen, MD,<sup>u</sup> Gerd Hasenfuß, MD,<sup>u</sup> Mahir Karakas, MD,<sup>vw</sup> Wolfgang Koenig, MD,<sup>no</sup> Wolfgang Rottbauer, MD,<sup>x</sup> Samir M. Said, MD,<sup>y</sup> Ruediger C. Braun-Dullaeus, MD,<sup>y</sup> Adrian Banning, MD,<sup>z</sup> Florim Cuculi, MD,<sup>aa</sup> Richard Kobza, MD,<sup>aa</sup> Thomas A. Fischer, MD,<sup>bb</sup> Tuija Vasankari, MD,<sup>cc</sup> K.E. Juhani Airaksinen, MD,<sup>cc</sup> Grzegorz Opolski, MD,<sup>dd</sup> Rafal Dworakowski, MD,<sup>ee</sup> Philip MacCarthy, MD, PHD,<sup>ee</sup> Christoph Kaiser, MD,<sup>ff</sup> Stefan Osswald, MD,<sup>ff</sup> Leonarda Galiuto, MD, PHD,<sup>gg</sup> Filippo Crea, MD,<sup>gg</sup> Wolfgang Dichtl, MD, PHD,<sup>hh</sup> Klaus Empen, MD,<sup>hij</sup> Stephan B. Felix, MD,<sup>hij</sup> Clément Delmas, MD,<sup>kk</sup> Olivier Lairez, MD, PHD,<sup>kk</sup> Ibrahim El-Battrawy, MD,<sup>llmm</sup> Ibrahim Akin, MD,<sup>llmm</sup> Martin Borggrefe, MD,<sup>llmm</sup> John Horowitz, MBBS, PHD,<sup>nn</sup> Martin Kozel, MD,<sup>oo</sup> Petr Tousek, MD, PHD,<sup>oo</sup> Petr Widimský, MD, PHD,<sup>oo</sup> Ekaterina Gilyarova, MD,<sup>pp</sup> Alexandra Shilova, MD, PHD,<sup>pp</sup> Mikhail Gilyarov, MD, PHD,<sup>pp</sup> David E. Winchester, MD,<sup>qq</sup> Christian Ukena, MD,<sup>rr</sup> Jeroen J. Bax, MD, PHD,<sup>ss</sup> Abhiram Prasad, MD,<sup>tt</sup> Michael Böhm, MD,<sup>rr</sup> Thomas F. Lüscher, MD,<sup>uu,vv</sup> Frank Ruschitzka, MD,<sup>a</sup> Christian Templin, MD, PHD,<sup>a</sup>

## RESUMO

**CONTEXTO** O prognóstico da síndrome de Takotsubo (STT) ainda é controverso devido à escassez de dados disponíveis. Além disso, o efeito dos fatores desencadeantes continua indefinido.

**OBJETIVOS** Este estudo comparou o prognóstico entre pacientes com STT e com síndrome coronariana aguda (SCA) e investigou os resultados em curto e longo prazo da STT com base em diferentes fatores desencadeantes.

**MÉTODOS** Os pacientes com STT foram inscritos no Registro Internacional de Takotsubo. A mortalidade em longo prazo de pacientes com STT foi comparada a uma coorte de pacientes com SCA de idade e sexo correspondentes. Além disso, os resultados em curto e longo prazo foram comparados entre os diferentes grupos de acordo com as condições desencadeantes.

**RESULTADOS** No geral, pacientes com STT tiveram um risco de mortalidade em longo prazo comparável com pacientes com SCA. Dos 1.613 pacientes com STT, um desencadeador emocional foi detectado em 485 (30%). Dos 630 pacientes (39%) relacionados a desencadeadores físicos, 98 (6%) apresentaram distúrbios neurológicos agudos; nos outros 532 pacientes (33%), as condições desencadeantes foram atividades físicas, condições médicas ou procedimentos. Os 498 pacientes (31%) restantes não apresentaram um desencadeador identificável. Os pacientes com STT relacionados ao estresse físico apresentaram taxas de mortalidade mais altas em comparação aos pacientes com SCA durante o acompanhamento em longo prazo, enquanto os pacientes relacionados ao estresse emocional apresentaram melhores resultados em comparação aos pacientes com SCA.

**CONCLUSÕES** No geral, os pacientes com STT apresentaram resultados em longo prazo comparáveis aos pacientes com SCA de idade e sexo correspondentes. Além disso, demonstramos que a STT pode ser benigna ou uma condição que ameaça a vida, dependendo do fator de estresse incitante. Propomos uma nova classificação baseada em desencadeadores, que pode ser usada como uma ferramenta clínica para prever os resultados em curto e longo prazo da STT. [International Takotsubo Registry (InterTAK Registry); NCT01947621] (J Am Coll Cardiol 2018;72:874-82) © 2018 pela American College of Cardiology Foundation.



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



<sup>a</sup> University Heart Center, Department of Cardiology, University Hospital Zurich, Zurich, Suíça; <sup>b</sup> Division of Cardiology, Department of Medical Sciences, AOU Città della Salute e della Scienza, University of Turin, Turin, Itália; <sup>c</sup> Division of Biological Sciences, University of California, San Diego, La Jolla, California, EUA; <sup>d</sup> Department of Mathematics and Computer Science, University of Bremen, Bremen, Alemanha; <sup>e</sup> Department of Biostatistics, Epidemiology, Biostatistics and Prevention Institute, University of Zurich, Zurich, Suíça; <sup>f</sup> Heart Department, University Hospital "San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona", Salerno, Itália; <sup>g</sup> Cardiology 1, Center for Cardiology, University Medical Center Mainz, Mainz, Alemanha; <sup>h</sup> Department of Cardiology, Heidelberg University Hospital, Heidelberg, Alemanha; <sup>i</sup> University of Southern California, Keck School of Medicine, Los Angeles, California, EUA; <sup>j</sup>

A síndrome de Takotsubo (STT) tem sido considerada uma condição relativamente benigna desde sua descrição inicial em 1990 (1). Recentemente, revelamos a STT como uma condição que ameaça a vida, com resultados adversos intra-hospitalares comparáveis à síndrome coronariana aguda (SCA) (2). No entanto, há escassez de dados de resultados em longo prazo de pacientes com STT em comparação a pacientes com SCA.

A STT pode estar associada a um estressor prévio físico ou emocional, e aproximadamente 2/3 dos pacientes apresentam eventos desencadeantes identificáveis (2, 3). Dados recentes indicaram que os resultados intra-hospitalares em pacientes com STT com doença prévia são piores que os de pacientes com um estressor emocional ou sem um estressor identificado (4-6). No entanto, o efeito de desencadear eventos em resultados em curto e longo prazo ainda não foi totalmente investigado. E isso é de especial interesse, pois fatores desencadeantes podem afetar significativamente o prognóstico de STT. Os estressores físicos incluem um amplo espectro de condições, como condições neurológicas, feocromocitoma e outras atividades físicas, condições médicas ou procedimentos (7, 8), comprovando a hipótese de que pacientes com diferentes desencadeadores físicos apresentam resultados diferentes.

Os objetivos do presente estudo são comparar o prognóstico entre pacientes com STT e SCA e investigar resultados em curto e longo prazo de STT de acordo com diferentes desencadeadores e usando o banco de dados da coorte de registro do InterTAK (Takotsubo Internacional) (2, 9).

## MÉTODOS

**PACIENTES E CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.** Os pacientes com STT foram incluídos a partir do Registro InterTAK, conforme descrito anteriormente (2, 10). Os dados foram consultados na University Hospital Zurich e em 25 hospitais colaboradores em nove países (Áustria, Finlândia, França, Alemanha, Itália, Polônia, Suíça, Reino Unido e Estados Unidos) de 1º de janeiro de 2011 a 31 de dezembro de 2014. A STT foi definida com base em critérios diagnósticos modificados da Mayo Clinic (2, 11): 1) uma anormalidade contrátil transitória no ventrículo esquerdo além de uma distribuição única da artéria coronária epicárdica; 2) a ausência de doença arterial coronariana obstrutiva ou evidência angiográfica de ruptura aguda da placa, o que pode explicar a anormalidade contrátil; 3) novas anormalidades eletrocardiográficas ou elevação dos valores de troponina cardíaca; e 4) au-

## ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

IC = intervalo de confiança  
RR = razão de risco  
SCA = síndrome coronariana aguda  
STT = síndrome de Takotsubo

Department of Cardiology and Angiology, Hannover Medical School, Hannover, Alemanha; <sup>4</sup> First Department of Cardiology, Medical University of Gdansk, Gdansk, Polónia; <sup>5</sup> Department of Internal Medicine III, Division of Cardiology, Angiology and Intensive Medical Care, University Hospital Halle, Martin-Luther-University Halle, Halle (Saale), Alemanha; <sup>6</sup> Heart and Vascular Centre Bad Bevensen, Bad Bevensen, Alemanha; <sup>7</sup> Deutsches Herzzentrum München, Technische Universität München, Munich, Alemanha; <sup>8</sup> DZHK (German Centre for Cardiovascular Research), partner site Hamburg Heart Alliance, Munich, Alemanha; <sup>9</sup> Heart Center Leipzig, University Hospital, Department of Internal Medicine/Cardiology, Leipzig, Alemanha; <sup>10</sup> Department of Cardiology, Charité, Campus Rudolf Virchow, Berlin, Alemanha; <sup>11</sup> TJ Health Partners Heart and Vascular, Glasgow, Kentucky; <sup>12</sup> Department of Internal Medicine III, Heart Center University of Cologne, Cologne, Alemanha; <sup>13</sup> Krankenhaus "Maria Hilf" Medizinische Klinik, Stadtlohne, Alemanha; <sup>14</sup> Clinic for Cardiology and Pneumology, Georg August University Goettingen, Goettingen, Alemanha; <sup>15</sup> Department of General and Interventional Cardiology, University Heart Center Hamburg, Hamburg, Alemanha; <sup>16</sup> DZHK (German Centre for Cardiovascular Research), partner site Hamburg/Kiel/Luebeck, Hamburg, Alemanha; <sup>17</sup> Department of Internal Medicine II-Cardiology, University of Ulm, Medical Center, Ulm, Alemanha; <sup>18</sup> Internal Medicine/Cardiology, Angiology, and Pneumology, Magdeburg University, Magdeburg, Alemanha; <sup>19</sup> Department of Cardiology, John Radcliffe Hospital, Oxford University Hospitals, Oxford, Reino Unido; <sup>20</sup> Department of Cardiology, Kantonsspital Lucerne, Lucerne, Suíça; <sup>21</sup> Department of Cardiology, Kantonsspital Winterthur, Winterthur, Suíça; <sup>22</sup> Heart Center, Turku University Hospital and University of Turku, Turku, Finlândia; <sup>23</sup> Department of Cardiology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Polónia; <sup>24</sup> Department of Cardiology, Kings College Hospital, Kings Health Partners, London, Reino Unido; <sup>25</sup> Department of Cardiology, University Hospital Basel, Basel, Suíça; <sup>26</sup> Department of Cardiovascular Sciences, Catholic University of the Sacred Heart Rome, Rome, Itália; <sup>27</sup> University Hospital for Internal Medicine III (Cardiology and Angiology), Medical University Innsbruck, Innsbruck, Áustria; <sup>28</sup> University Medicine Greifswald, Department of Internal Medicine B, Greifswald, Alemanha; <sup>29</sup> DZHK (German Centre for Cardiovascular Research), partner site Greifswald, Greifswald, Alemanha; <sup>30</sup> Department of Cardiology and Cardiac Imaging Center, University Hospital of Rangueil, Toulouse, França; <sup>31</sup> First Department of Medicine, Faculty of Medicine, University Medical Centre Mannheim (UMM) University of Heidelberg, Mannheim, Alemanha; <sup>32</sup> DZHK (German Centre for Cardiovascular Research), Partner Site, Heidelberg-Mannheim, Mannheim, Alemanha; <sup>33</sup> Department of Cardiology, Basil Hetzel Institute, Queen Elizabeth Hospital, University of Adelaide, Adelaide, Austrália; <sup>34</sup> Charles University in Prague and University Hospital Kralovske Vinohrady, Prague, República Checa; <sup>35</sup> Intensive Coronary Care Unit, Moscow City Hospital #1 nomeado em homenagem a N. Pirogov, Moscow, Rússia; <sup>36</sup> Department of Medicine, College of Medicine, University of Florida, Gainesville, Florida, EUA; <sup>37</sup> Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar, Alemanha; <sup>38</sup> Department of Cardiology, Leiden University Medical Centre, Leiden, Países Baixos; <sup>39</sup> Division of Cardiovascular Diseases Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, EUA; <sup>40</sup> Center for Molecular Cardiology, Schlieren Campus, University of Zurich, Suíça; e <sup>41</sup> Royal Brompton and Harefield Hospitals Trust and Imperial College, London, Reino Unido. \*Dra. Ghadri e Dr. Kato contribuíram igualmente para este trabalho. Dra. Ghadri recebeu um fundo de investigação "Filling the gap" da University of Zurich. Dr. Napp recebeu honorários de palestrante da Abiomed, Cytosorbents, KelCon, Maquet e Zoll; recebeu honorários de consultoria da Abiomed, Bayer e Cytosorbents; e recebeu auxílio para viagens ou congressos da Abbott, Abiomed, Bayer, Biotronik, Boston Scientific, Lilly, Medtronic, Merit Medical, Pfizer, Servier e Volcano. Dr. Noutsias recebeu honorários para apresentações e/ou participou de conselhos deliberativo da Abiomed, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Fresenius, Miltenyi Biotech, Novartis, Pfizer e Zoll. Dr. Hasenfuß atuou como consultor para a Corvia, Servier, Impulse Dynamics, Novartis e Vifor Pharma; recebeu honorários para palestras da Corvia, Servier, Novartis, AstraZeneca e Vifor Pharma; atuou como Coinvestigador Principal da Impulse Dynamics; e atuou no Conselho Editorial da Springer. Dr. Koenig recebeu honorários modestos de consultoria para as reuniões do conselho deliberativo da Novartis, Pfizer, DalCor, Sanofi, Kowa e Amgen; e recebeu honorários pessoais modestos por palestras da Novartis, Pfizer, Sanofi, AstraZeneca e Amgen. A instituição do Dr. Bax, o Department of Cardiology da Leiden University Medical Center, recebeu bolsas de pesquisa irrestritas da Biotronik, Medtronic, Boston Scientific e Edwards Lifesciences. Dr. Ruschitzka participou de reuniões do Conselho Deliberativo da AstraZeneca, Sanofi, Amgen, Bristol-Myers Squibb, Pfizer e Roche; participou das reuniões do Comitê Diretor da Fresenius e Vifor; recebeu honorários de palestra da St. Jude Medical, Servier, Zoll, Novartis, Bayer e Abbott; e recebeu bolsas de pesquisa da St. Jude Medical e Novartis. Dr. Templin foi amparado pelo H.H. Sheikh Khalifa bin Hamad Al-Tani Research Programme. Todos os demais autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

Manuscrito recebido em 28 março de 2018; manuscrito revisado em 5 de junho de 2018 e aceito em 5 de junho 2018.

sência de miocardite. Foram incluídos pacientes com STT focal que satisfaziam todos os outros critérios, nos quais a anormalidade contrátil era coincidentemente idêntica a um único território da artéria coronária. Não foram excluídos os pacientes com STT que vieram a óbito durante a fase aguda, antes da recuperação completa da contração das paredes. Quando a elegibilidade para inclusão não estava clara, os casos foram revisados por membros do núcleo do University Hospital Zurich para se chegar a um acordo. Como grupo controle, foi selecionada uma coorte de pacientes com SCA de idade e sexo correspondentes, incluindo pacientes com infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST, infarto do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST ou angina instável do Zurich Acute Coronary Syndrome Registry. Os métodos detalhados de seleção de pacientes com SCA já foram descritos em nosso artigo anterior (2). Foram coletados dados sobre perfil clínico e resultados, incluindo dados demográficos, sinais vitais, fatores de risco cardiovasculares, comorbidades, valores laboratoriais, resultados de eletrocardiografia e angiografia coronariana, uso de medicamentos e uso de cuidados intensivos. As informações de acompanhamento dos pacientes com STT e SCA foram obtidas por meio de entrevistas telefônicas, visitas clínicas ou prontuários médicos.

Os pacientes foram categorizados em grupos respectivos de acordo com os tipos de estressores prévios, a saber, estresse emocional, estresse físico e nenhum desencadeador identificável. Além disso, os estressores físicos foram categorizados em dois grupos: 1) atividades físicas, condições médicas ou procedimentos; e 2) distúrbios neurológicos. Foram excluídos da presente análise pacientes que apresentaram tanto estresse emocional quanto físico.

**DESFECHOS.** A mortalidade em longo prazo de pacientes com STT foi comparada com uma coorte de pacientes com SCA de idade e sexo correspondentes. Além disso, os resultados em curto e longo prazo, incluindo morte por qualquer causa, foram comparados entre os grupos de STT com base em fatores desencadeadores e com pacientes com SCA.

**ANÁLISE ESTATÍSTICA.** Dados contínuos são apresentados como média±DP; variáveis distorcidas são apresentadas como mediana (amplitude interquartil); e as variáveis categóricas são apresentadas em números e porcentagens. As comparações das características dos pacientes entre os diferentes grupos foram realizadas com análise de variância unidirecional ou o teste de Kruskal-Wallis para dados contínuos e o teste do qui-quadrado de Pearson para variáveis categóricas.

A análise dos resultados foi realizada usando as estimativas de Kaplan-Meier e os testes de *log-rank*, bem

como uma análise histórica com um marco definido em 30 dias. A análise de regressão de Cox foi conduzida para determinar a razão de risco (RR) e intervalos de confiança de 95% (ICs) para os resultados em longo prazo dos respectivos fatores desencadeantes, usando pacientes com um estressor emocional como referência. Para levar em consideração as possíveis diferenças nas características clínicas e comorbidades entre os diferentes grupos de STT, foi realizada uma análise de ajuste multivariado em um modelo de regressão de Cox, incluindo covariáveis que tiveram uma diferença significativa na comparação basal ou que provavelmente tiveram relação com a mortalidade em longo prazo. Os dados ausentes nas covariáveis foram completados com várias imputações antes da regressão multivariada de Cox. Também foi realizada uma análise de regressão de Cox adicional para obter preditores de mortalidade em 30 dias. Todos os testes foram bilaterais, e a significância estatística foi definida como  $p < 0,05$ . As análises estatísticas foram realizadas usando o IBM SPSS Statistics, versão 25.0 (IBM, Armonk, Nova Iorque). Os gráficos foram compilados com o Prism 7 (GraphPad, La Jolla, Califórnia).

## RESULTADOS

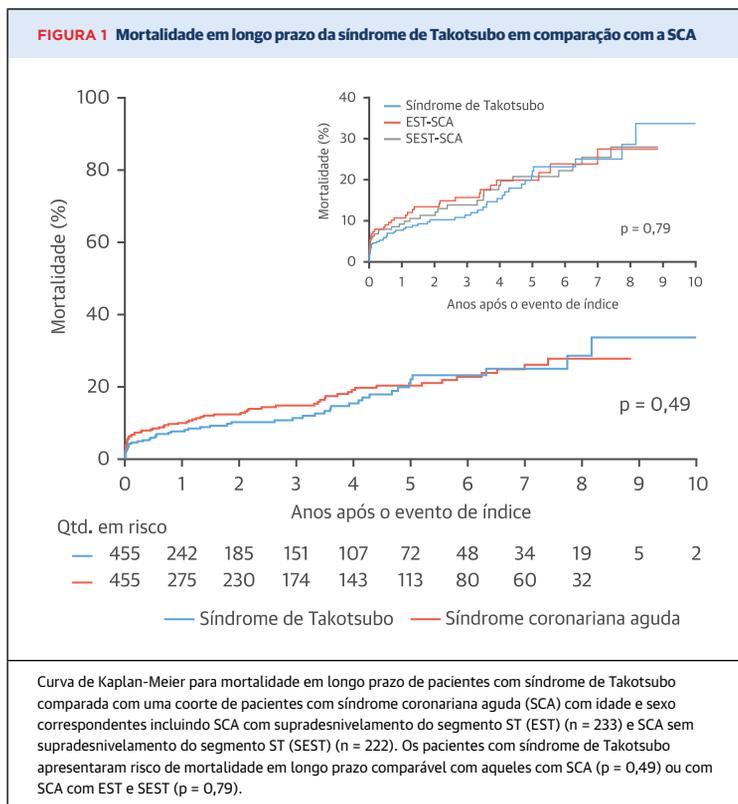
**COMPARAÇÃO ENTRE PACIENTES COM STT E PACIENTES COM SCA DE IDADE E SEXO CORRESPONDENTES.** De todos os pacientes com STT no Registro InterTAK, 455 foram incluídos em uma análise para a comparação com uma coorte de idade e sexo correspondentes composta por 455 pacientes com SCA, incluindo 233 com SCA com supradesnivelamento do segmento ST e 222 com SCA sem supradesnivelamento do segmento ST (2). As características dos pacientes e os resultados intra-hospitalares da STT e da coorte com SCA de idade e sexo correspondentes já foram publicados em outros locais (2). Análises de mortalidade em longo prazo revelaram resultados semelhantes entre STT e pacientes com SCA ( $p = 0,49$ ) (Figura 1).

**COMPARAÇÃO ENTRE DIFERENTES GRUPOS DE DESENCADEADORES.** Para investigar os efeitos dos fatores de estresse prévios, 1.613 pacientes foram incluídos após a exclusão de pacientes cujas condições desencadeantes não puderam ser claramente diferenciadas (sobreposição de desencadeadores emocionais e físicos,  $n = 137$ ) e categorizadas em grupos respectivos com base em fatores desencadeantes. Foi detectado um estressor emocional definido em 485 pacientes (30%). Dos 630 pacientes (39%) com um desencadeador físico, 98 (6%) foram identificados como tendo um distúrbio neurológico agudo. Os outros pacientes com um desencadeador físico ( $n = 532$ , 33%) apresentaram STT secundária a atividades físicas, condições médicas

ou procedimentos. Um total de 31% dos pacientes com STT não apresentou fator desencadeante identificável (n = 498).

As principais características dos pacientes de todos os diferentes grupos estão resumidas na Tabela 1. A prevalência de mulheres foi significativamente maior na STT relacionada ao estresse emocional (95%) em comparação a atividades físicas, condições médicas ou procedimentos (85%), STT secundária a distúrbios neurológicos (87%) e STT sem um fator desencadeante identificável (91%) (p < 0,001). Pacientes com STT secundária a doenças neurológicas eram significativamente mais jovens (idade 61,8±14,9 anos) em comparação aos outros grupos (p < 0,001). A análise laboratorial na admissão demonstrou que troponina, creatina quinase e peptídeo natriurético encefálico eram comparáveis entre todos os grupos. Os marcadores inflamatórios, incluindo proteína C reativa e contagem de leucócitos, foram significativamente maiores na STT secundária a atividades físicas, condições médicas ou procedimentos e STT secundária a doenças neurológicas. Não houve diferença nos resultados eletrocardiográficos na admissão. Pacientes com STT secundária a atividades físicas, condições médicas ou procedimentos e STT secundária a doenças neurológicas apresentaram maiores frequências cardíacas e menor fração de ejeção do ventrículo esquerdo na admissão (p < 0,001 em ambas as comparações). Diabetes mellitus foi mais comum na STT secundária a atividades físicas, condições médicas ou procedimentos e menos comum na STT secundária a doenças neurológicas. Câncer foi mais comum na STT secundária a atividades físicas, condições médicas ou procedimentos e STT secundária a doenças neurológicas. Não houve diferenças significativas nos medicamentos na admissão, incluindo inibidores da enzima conversora da angiotensina ou bloqueadores dos receptores da angiotensina, betabloqueadores, estatinas e aspirina. Tratamento cardíaco agudo foi muito mais comum na STT secundária a atividades físicas, condições médicas ou procedimentos (38%) e STT secundária a doenças neurológicas (50%) em comparação aos outros grupos (p < 0,001) (Tabela 1).

**MORTALIDADE EM CURTO E LONGO PRAZO.** A comparação da mortalidade em 30 dias entre os diferentes grupos com base nas condições desencadeantes demonstrou uma diferença substancial (p < 0,001) (Figura 2). Pacientes com STT secundária a doenças neurológicas tiveram pior prognóstico, já pacientes com STT relacionada ao estresse emocional apresentaram o desfecho mais favorável. Além disso, uma análise de referência (período definido em 30 dias) demonstrou uma diferença substancial na mortalidade em longo prazo entre os diferentes grupos (p < 0,001) (Figura



2). Enquanto pacientes com STT secundária a doenças neurológicas e STT secundária a atividades físicas, condições médicas ou procedimentos tiveram um resultado em longo prazo menos favorável do que SCA, pacientes com STT relacionados ao estresse emocional tiveram prognóstico mais favorável em comparação à SCA. Atividades físicas, condições médicas ou procedimentos prévios (RR: 3,78; IC95% 2,21 a 6,44; p < 0,001), distúrbios neurológicos (RR: 5,76; IC95% 2,96 a 11,2; p < 0,001), e sem desencadeador identificável (RR: 2,14; IC95% 1,20 a 3,82; p = 0,010) emergiram como fortes fatores de risco independentes para a mortalidade em 5 anos quando utilizados estressores emocionais prévios como grupo de referência (Figura 3). Em uma análise adicional de regressão de Cox, também foram identificados como preditores independentes de mortalidade em 30 dias: atividades físicas, condições médicas ou procedimentos prévios; distúrbios neurológicos; e nenhum desencadeador identificável (Figura On-line 1).

## DISCUSSÃO

As principais descobertas do presente estudo foram: 1) em geral, pacientes com STT tiveram um resultado semelhante em longo prazo em comparação a pacientes com SCA de idade e sexo correspondentes; 2) os pa-

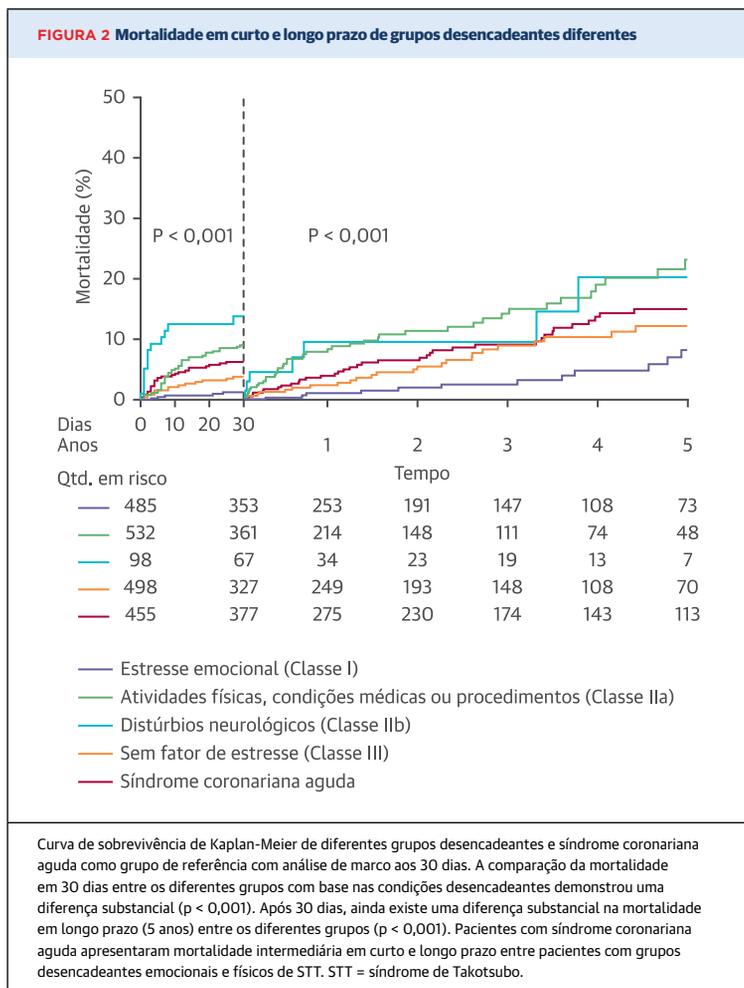
<b>TABELA 1 Características clínicas de diferentes grupos de desencadeadores</b>					
	<b>Estresse emocional (n = 485)</b>	<b>Atividades físicas, condições médicas ou procedimentos (n = 532)</b>	<b>Distúrbios neurológicos (n = 98)</b>	<b>Sem fator de estresse (n = 498)</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Características demográficas</b>					
Feminino	459/485 (94,6)	454/532 (85,3)	85/98 (86,7)	452/498 (90,8)	< 0,001
Idade, anos	65,4±12,4 (n = 485)	66,5±13,4 (n = 532)	61,8±14,9 (n = 98)	68,0±12,5 (n = 498)	< 0,001
<b>Tipo Takotsubo</b>					
Tipo apical	384/485 (79,2)	434/532 (81,6)	75/98 (76,5)	426/498 (85,5)	0,033
<b>Biomarcadores cardíacos na admissão</b>					
Troponina, aumento do fator no LSN*	8,56 (3,00-21,75) n = 408	8,57 (2,60-26,00) n = 419	7,25 (2,11-38,28) n = 86	6,69 (2,00-21,72) n = 374	0,33
Creatina quinase, aumento do fator no LSN	0,88 (0,58-1,42) n = 346	0,83 (0,47-1,50) n = 354	0,80 (0,50-2,20) n = 60	0,78 (0,51-1,38) n = 329	0,29
PNE, aumento do fator no LSN†	7,24 (2,16-18,22) n = 143	5,93 (1,95-20,06) n = 140	6,52 (1,49-19,24) n = 20	6,09 (2,31-12,57) n = 102	0,87
<b>Marcadores inflamatórios na admissão</b>					
PCR, mg/L	3,00 (1,08-7,38) n = 348	6,40 (2,00-28,20) n = 311	5,30 (2,00-28,35) n = 54	3,10 (1,15-9,90) n = 325	< 0,001
CL, 10× 10 <sup>3</sup> /μl	9,30 (7,20-11,40) n = 403	10,45 (7,90-14,15) n = 446	11,22 (8,07-11,37) n = 90	9,35 (7,30-12,06) n = 402	< 0,001
<b>ECG na admissão</b>					
Ritmo sinusal	427/455 (93,8)	423/470 (90,0)	72/78 (92,3)	417/453 (92,1)	0,20
Supradesnivelamento do segmento ST	204/455 (44,8)	181/470 (38,5)	34/77 (44,2)	214/450 (47,6)	0,44
Depressão do segmento ST	27/455 (5,9)	42/470 (8,9)	7/77 (9,1)	31/450 (6,9)	0,31
Inversão de onda T	185/455 (40,7)	199/470 (42,3)	25/77 (32,5)	184/450 (40,9)	0,44
QTc, ms	458,7±44,9 (n = 334)	454,9±52,1 (n = 367)	465,3±60,3 (n = 64)	456,8±49,8 (n = 293)	0,43
<b>Hemodinâmico</b>					
Frequência cardíaca, batimentos/min	85,4±19,2 (n = 416)	91,5±24,0 (n = 425)	92,2±26,9 (n = 79)	85,4±21,2 (n = 410)	< 0,001
Pressão arterial sistólica, mmHg	130,8±27,2 (n = 421)	127,3±30,6 (n = 421)	134,6±33,4 (n = 81)	132,8±26,6 (n = 408)	0,021
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo, %‡	42,5±10,9 (n = 452)	39,0±12,2 (n = 492)	37,7±12,9 (n = 90)	42,3±11,7 (n = 437)	< 0,001
<b>Histórico/fatores de risco cardiovasculares</b>					
Hipertensão	293/478 (61,3)	348/518 (67,2)	54/91 (59,3)	327/477 (68,6)	0,049
Diabetes melito	50/476 (10,5)	99/519 (19,1)	6/91 (6,6)	64/481 (13,3)	< 0,001
Tabagismo corrente	85/471 (18,0)	107/505 (21,2)	24/91 (26,4)	79/459 (17,2)	0,15
Hipercolesterolemia	154/478 (32,2)	159/516 (30,8)	27/90 (30,0)	165/478 (34,5)	0,61
<b>Comorbidades</b>					
Câncer	48/453 (10,6)	108/497 (21,7)	20/88 (22,7)	65/441 (14,7)	< 0,001
Transtornos psiquiátricos§	150/396 (37,9)	162/496 (32,7)	32/90 (35,6)	84/413 (20,3)	< 0,001
<b>Medicamento na admissão</b>					
Inibidor de ECA ou BRA	158/415 (38,1)	148/422 (35,1)	27/73 (37,0)	154/375 (41,1)	0,38
Betabloqueador	143/415 (34,5)	128/422 (30,3)	20/73 (27,4)	133/375 (35,5)	0,28
Estatina	73/403 (18,1)	79/417 (18,9)	11/73 (15,1)	62/362 (17,1)	0,83
Aspirina	141/403 (35,0)	122/417 (29,3)	21/73 (28,8)	132/362 (36,5)	0,17
<b>Complicações intra-hospitalares</b>					
Choque cardiogênico	20/479 (4,2)	111/524 (21,2)	23/98 (23,5)	40/483 (8,3)	< 0,001
Óbito	17/479 (3,5)	94/523 (18,0)	13/98 (13,3)	36/483 (7,5)	< 0,001
Óbito	5/485 (1,0)	37/532 (7,0)	13/98 (13,3)	14/498 (2,8)	< 0,001
<b>Tratamento cardíaco agudo</b>					
Bomba de balão intra-aórtico	38/484 (7,9)	199/527 (37,8)	49/98 (50,0)	47/489 (9,6)	< 0,001
Ventilação invasiva ou não invasiva	7/484 (1,4)	21/527 (4,0)	2/98 (2,0)	11/489 (2,2)	0,07
Ressuscitação cardiopulmonar	21/484 (4,3)	174/527 (33,0)	45/98 (45,9)	39/489 (8,0)	< 0,001
Uso de catecolamina	16/484 (3,3)	73/527 (13,9)	16/98 (16,3)	33/489 (6,7)	< 0,001
Uso de catecolamina	24/484 (5,0)	116/527 (22,0)	28/98 (28,6)	31/489 (6,3)	< 0,001
<p>Os valores são expressos como n/N (%), média±DP ou mediana (amplitude interquartil). *Incluindo os limites superiores do intervalo normal para a troponina T, troponina T de alta sensibilidade e troponina I. †Incluindo os limites superiores do intervalo normal para o peptídeo natriurético encefálico e o terminal N do peptídeo natriurético encefálico de pró-hormona. ‡Dados obtidos durante cateterismo ou ecocardiograma; se ambos os resultados estivessem disponíveis, eram usados os dados do cateterismo. §Pacientes poderiam ter um distúrbio agudo, bem como distúrbio passado ou crônico.</p> <p>BRA = bloqueador do receptor de angiotensina; CL = contagem de leucócitos; ECA = enzima conversora de angiotensina; ECG = eletrocardiograma; LSN = limite superior do normal; QTc = intervalo QT corrigido para frequência cardíaca; PCR = proteína C reativa; PNE = peptídeo natriurético encefálico.</p>					

cientes com STT com eventos relacionados ao estresse emocional apresentaram um prognóstico favorável em curto e longo prazo; 3) STT secundária a doenças neurológicas apresentou o pior prognóstico a curto prazo; e 4) STT secundária a doenças neurológicas e STT secundária a atividades físicas, condições médicas ou procedimentos apresentaram taxas de mortalidade significativamente maiores em comparação à SCA durante o acompanhamento em longo prazo.

Recentemente, relatamos que a mortalidade intra-hospitalar da STT é semelhante à da SCA (2). No entanto, há escassez de dados de resultados em longo prazo de pacientes com STT em comparação a pacientes com infarto do miocárdio (12-14). Além disso, esses estudos (13, 15) são limitados pelo fato de incluírem apenas pacientes com infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST ou infarto do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST como um grupo de comparação, sem levar em consideração pacientes com angina instável, o que é importante pelo fato de pacientes com STT também poderem apresentar sinais e sintomas de angina instável e sem quaisquer anormalidades eletrocardiográficas notáveis. Em segundo lugar, esses estudos apresentaram resultados inconsistentes em relação aos resultados dos pacientes, com alguns mostrando taxa de mortalidade igual à SCA e outros mostrando aumento da mortalidade em pacientes com STT (12, 13, 15).

A STT geralmente é desencadeada por um estressor físico ou emocional prévio, e aproximadamente 2/3 dos pacientes apresentam eventos desencadeantes identificáveis (2, 3, 16, 17). Mostramos recentemente que os desencadeadores físicos são um preditor independente de um resultado intra-hospitalar pior (2). No entanto, as condições desencadeantes, especialmente os desencadeadores físicos da STT, variam substancialmente, desde condições críticas, como um choque séptico tratado na unidade de terapia intensiva, até condições inofensivas, incluindo trabalho doméstico pesado (7, 18). Portanto, nossa hipótese é de que pacientes com diferentes desencadeadores físicos apresentam diferentes resultados em curto e longo prazo.

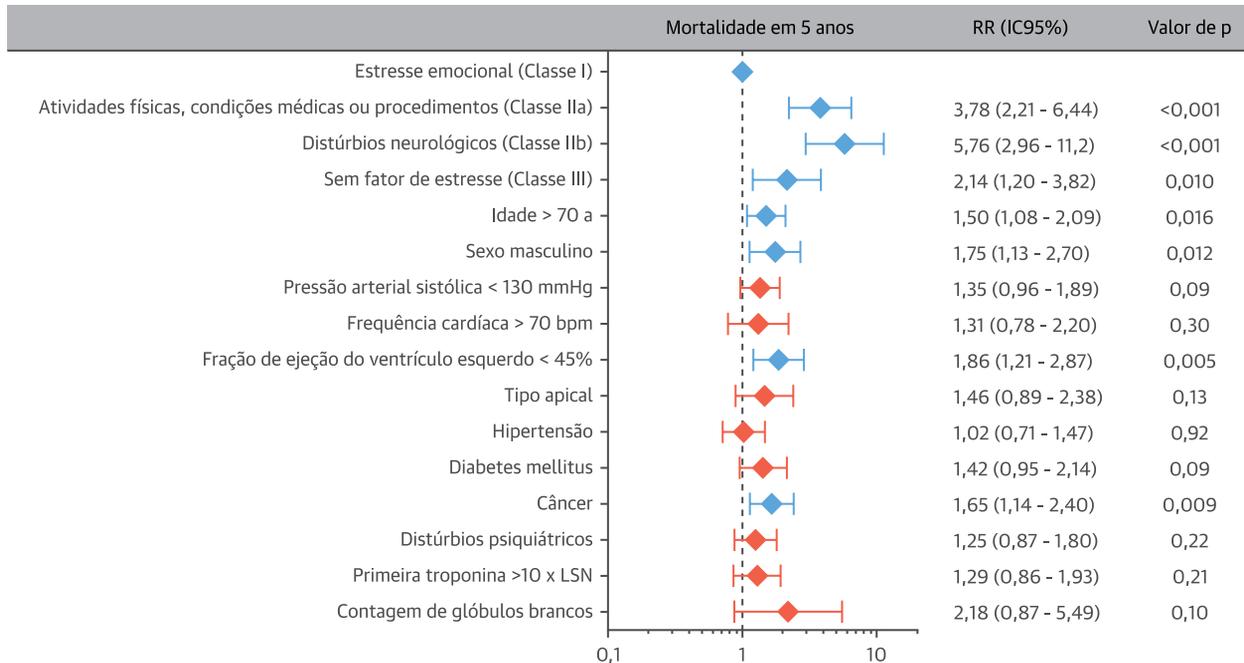
Como nota, pacientes com STT com um estressor emocional apresentaram características típicas de STT, como sexo feminino e dor torácica, com mais frequência em comparação a pacientes em outros grupos. Um fato interessante é que os pacientes com STT secundária a um distúrbio neurológico eram significativamente mais jovens que os pacientes com STT de outros grupos. Essas diferenças epidemiológicas podem refletir o histórico biológico. Pacientes com STT secundária a atividades físicas, condições médicas ou procedimentos e aqueles com STT secundária a distúrbios neurológicos apresentaram frequências cardíacas mais altas em comparação



àqueles com desencadeadores emocionais. Essa observação pode sugerir que o grau de aumento de catecolaminas foi mais grave em pacientes com desencadeadores físicos ou neurológicos em comparação àqueles com desencadeadores emocionais. Além disso, é provável que níveis mais altos de catecolaminas possam aumentar o risco de desenvolver choque cardiogênico por falha na bomba devido à grande área de balonamento e/ou obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo devido à hipercontratilidade do segmento basal (19). Além disso, marcadores inflamatórios, como a proteína C reativa e a contagem de leucócitos, também foram maiores em pacientes com distúrbios físicos ou neurológicos. Assim, é concebível que um efeito sinérgico de uma disfunção cardíaca grave e uma resposta inflamatória aumentada levem a um status hemodinâmico ruim, o que causa um resultado desfavorável em longo prazo.

De acordo com as condições desencadeantes, pacientes com STT com eventos secundários a distúrbios neurológicos apresentaram a maior mortalidade; isso também corresponde a um trabalho publicado

FIGURA 3 Preditores de resultado



Regressão múltipla de Cox para ajuste a potenciais confundidores para mortalidade em longo prazo. Atividades físicas, condições médicas ou procedimentos prévios; distúrbios neurológicos; e nenhum desencadeador identificável foram identificados como fortes fatores de risco independentes para mortalidade em 5 anos, usando estressores emocionais prévios como o grupo de referência. Além disso, idade > 70 anos, sexo masculino, fração de ejeção do ventrículo esquerdo < 45% e câncer surgiram como preditores independentes. Azul indica preditores estatisticamente significativos; laranja não significativos. bpm = batimentos/min; IC = intervalo de confiança; RR = razão de risco; LSN = limite superior do intervalo normal.

recentemente, o qual mostra que doenças neurológicas estão associadas a um desfecho desfavorável (10). Isso não é uma surpresa, pois o prognóstico desses pacientes provavelmente será afetado pela doença de base. Em outras palavras, o aumento da mortalidade em pacientes com desencadeadores neurológicos pode ser gerado pelo risco combinado de STT e o risco intrínseco de qualquer comorbidade precipitante, como a hemorragia cerebrovascular. Pacientes com STT secundária a atividades físicas, condições médicas ou procedimentos apresentaram o segundo pior prognóstico aos 30 dias de acompanhamento. No entanto, STT secundária a distúrbios neurológicos e STT secundária a atividades físicas, condições médicas ou procedimentos mostraram resultados desfavoráveis quase semelhantes aos 5 anos após o evento de índice da STT; de fato, as doenças neurológicas geralmente impulsionam o resultado do paciente durante a fase aguda. Como a taxa de mortalidade da STT secundária a atividades físicas, condições médicas ou procedimentos aumenta em relação à STT secundária a doença neurológica no acompanhamento de 5 anos, isso pode ser explicado por uma maior prevalência de morbidades coexistentes crônicas, como diabetes mellitus

pacientes com STT secundária a atividades físicas, condições médicas ou procedimentos comparados com aqueles com STT secundária a doenças neurológicas. Singh et al. (20) conduziram uma metanálise, a qual relatou que os pacientes com STT com condições não cardíacas de base apresentaram maior taxa de mortalidade intra-hospitalar em comparação àqueles sem essas condições. Como nota, nosso estudo demonstra diferentes resultados em curto e longo prazo de pacientes com STT com diversos desencadeadores físicos. Além disso, os pacientes com STT com um estressor emocional mostraram um resultado favorável em curto e longo prazo em comparação àqueles com um estressor físico ou pacientes com SCA. Portanto, a STT é uma síndrome muito mais complexa do que se pensava anteriormente e deve ser classificada de acordo com o evento desencadeante de base para estratificar o risco com precisão e prever os resultados em curto e longo prazo para pacientes individuais. Assim, propomos uma nova classificação de acordo com os resultados do presente estudo (Ilustração Central). Essa nova classificação (Classificação InterTAK) pode ser útil para prever resultados em curto e longo prazo de pacientes com STT.

#### ILUSTRAÇÃO CENTRAL Classificação InterTak

Classe I:	síndrome de Takotsubo relacionada a estresse emocional
Classe II:	síndrome de Takotsubo relacionada a estresse físico
Classe IIa:	síndrome de Takotsubo secundária a atividades físicas, condições médicas ou procedimentos
Classe IIb:	síndrome de Takotsubo secundária a distúrbios neurológicos
Classe III:	síndrome de Takotsubo sem um fator desencadeante identificável

Ghadri, J.R. et al. J Am Coll Cardiol. 2018;72(8):874-82.

Nova classificação proposta com base no tipo de evento desencadeante.

**LIMITAÇÕES DO ESTUDO.** Esse é um registro de natureza observacional. Portanto, confundidores invisíveis não podem ser excluídos. Pacientes com atividade física foram classificados na Classe IIa e não como uma categoria única devido ao pequeno tamanho da amostra.

#### CONCLUSÕES

Por muito tempo, presumiu-se que a STT fosse uma condição benigna; no entanto, recentemente foi mostrado que se trata de uma doença com risco à vida, com morbidade e mortalidade substanciais na fase aguda e resultados semelhantes aos da SCA. Dado o caráter heterogêneo dos desencadeadores, a STT abrange um amplo espectro, variando de uma condição benigna a fatal. Dessa forma, a STT é muito mais multifacetada do que se sugere. A mulher idosa com um evento desencadeante emocional e um balonamento apical, “o paciente com STT clássico”, tem um bom prognóstico em curto e longo prazo; já pacientes com STT secundária a distúrbios neurológicos e STT secundária a atividades físicas, condições médicas ou procedimentos apresentam um resultado desfavorável. À medida que a medicina se aproxima do fornecimento de medicamentos personalizados e que nosso conhecimento sobre a STT cresce, é fundamental considerar o (paciente individual)

para, talvez, melhorar o prognóstico. Assim, a nova Classificação InterTAK baseada no tipo de evento desencadeante pode ser uma ferramenta clínica útil para a estratificação de risco.

**CORRESPONDÊNCIA.** Dr. Christian Templin, Andreas Grüntzig Heart Catheterization Laboratories, University Hospital Zurich, University Heart Center – Department of Cardiology, Raemistrasse 100, 8091 Zurich, Suíça. E-mail: christian.templin@usz.ch.

#### PERSPECTIVAS

**COMPETÊNCIA NA ASSISTÊNCIA AO PACIENTE E HABILIDADES PROCESSUAIS.** O resultado em longo prazo dos pacientes com STT é altamente variável. O prognóstico é mais favorável quando a síndrome é desencadeada por eventos emocionais do que quando se desenvolve em resposta a condições físicas ou neurológicas.

**PANORAMA TRANSLACIONAL.** Novas investigações sobre as relações entre as circunstâncias desencadeantes provocativas poderiam ajudar a elucidar os mecanismos fisiopatológicos responsáveis por essa condição cardíaca aguda.

#### REFERÊNCIAS

1. Sato H, Tateishi H, Uchida T, Dote K, Ishihara M. Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction due to multivessel coronary spasm. In: Kodama K, Haze K, Hori M, editors. Clinical Aspect of Myocardial Injury: From Ischemia to Heart Failure. Tokyo: Kagakuhyoronsha Publishing Co, 1990:56-64.
2. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, et al. Clinical features and outcomes of takotsubo (stress) cardiomyopathy. N Engl J Med 2015;373:929-38.
3. Sharkey SW, Windenburg DC, Lesser JR, et al. Natural history and expansive clinical profile of stress (tako-tsubo) cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2010;55:333-41.
4. Yerasi C, Koifman E, Weissman G, et al. Impact of triggering event in outcomes of stress-induced

- (Takotsubo) cardiomyopathy. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2017;6:280-6.
5. Brinjikji W, El-Sayed AM, Salka S. In-hospital mortality among patients with takotsubo cardiomyopathy: a study of the National Inpatient Sample 2008 to 2009. *Am Heart J* 2012;164:215-21.
  6. Khera R, Light-McGroary K, Zahr F, Horwitz PA, Girotra S. Trends in hospitalization for takotsubo cardiomyopathy in the United States. *Am Heart J* 2016;172:53-63.
  7. Schlossbauer SA, Ghadri JR, Templin C. Takotsubo-Syndrom-ein häufig verkanntes Krankheitsbild. *Praxis (Bern 1994)* 2016;105:1185-92.
  8. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, et al. International expert consensus document on takotsubo syndrome (part I): clinical characteristics, diagnostic criteria, and pathophysiology. *Eur Heart J* 2018;39:2032-46.
  9. Ghadri JR, Cammann VL, Templin C. The International Takotsubo Registry: rationale, design, objectives, and first results. *Heart Fail Clin* 2016;12:597-603.
  10. Ghadri JR, Cammann VL, Napp LC, et al. Differences in the clinical profile and outcomes of typical and atypical takotsubo syndrome: data from the International Takotsubo Registry. *JAMA Cardiol* 2016;1:335-40.
  11. Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2008;155:408-17.
  12. Tornvall P, Collste O, Ehrenborg E, Jarnbert-Petterson H. A case-control study of risk markers and mortality in takotsubo stress cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1931-6.
  13. Stiermaier T, Moeller C, Oehler K, et al. Longterm excess mortality in takotsubo cardiomyopathy: predictors, causes and clinical consequences. *Eur J Heart Fail* 2016;18:650-6.
  14. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, et al. International expert consensus document on takotsubo syndrome (part II): diagnostic workup, outcome, and management. *Eur Heart J* 2018;39:2047-62.
  15. Redfors B, Vedad R, Angeras O, et al. Mortality in takotsubo syndrome is similar to mortality in myocardial infarction—a report from the SWEDEHEART registry. *Int J Cardiol* 2015;185:282-9.
  16. Ghadri JR, Ruschitzka F, Luscher TF, Templin C. Takotsubo cardiomyopathy: still much more to learn. *Heart* 2014;100:1804-12.
  17. Kato K, Kitahara H, Fujimoto Y, et al. Prevalence and clinical features of focal takotsubo cardiomyopathy. *Circ J* 2016;80:1824-9.
  18. Ghadri JR, Sarcon A, Diekmann J, et al. Happy heart syndrome: role of positive emotional stress in takotsubo syndrome. *Eur Heart J* 2016;37:2823-9.
  19. Kato K, Lyon AR, Ghadri JR, Templin C. Takotsubo syndrome: aetiology, presentation and treatment. *Heart* 2017;103:1461-9.
  20. Singh K, Carson K, Shah R, et al. Meta-analysis of clinical correlates of acute mortality in takotsubo cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2014;113:1420-8.

---

**PALAVRAS-CHAVE** cardiomiopatia de Takotsubo, classificação, fator de estresse, resultado, síndrome coronariana aguda, síndrome de Takotsubo

---

**APÊNDICE** Para acesso a uma figura suplementar, consulte a versão **on-line** deste artigo.

## COMENTÁRIO EDITORIAL

# O desafio da classificação prognóstica em pacientes com síndrome de Takotsubo

Vera Maria Cury Salemi\*

Após 28 anos da descrição da síndrome de Takotsubo (ST) por Sato et al., muitas questões permanecem não esclarecidas<sup>1</sup>. Inicialmente chamada de “síndrome do coração partido” ou “cardiomiopatia de estresse”, essa síndrome que é uma lesão miocárdica reversível aguda, tem sido amplamente diagnosticada. Muitos critérios diagnósticos foram propostos, e os modificados da Clínica Mayo ainda são extensamente aplicados, que incluem: 1. Anormalidades transitórias do movimento segmentar ventricular, sem relação com distribuição coronariana, frequentemente com um evento desencadeante; 2. Ausência de coronariopatia ou ruptura de placa; 3. Novas alterações eletrocardiográficas ou elevação discreta da troponina; 4. Exclusão de feocromocitoma ou miocardite<sup>2</sup>. Recentemente, um novo critério internacional (InterTAK Diagnostic Criteria) mais amplo foi proposto para o diagnóstico e estratificação da ST<sup>3</sup>.

O interessante estudo de Ghadri et al. publicado nessa edição do JACC incluiu 1613 pacientes de 10 países com ST, incluídos em registro internacional de 2011 a 2014, e propôs uma classificação nova e original, enfatizando a importância dos eventos desencadeantes como preditores de desfechos<sup>4</sup>. Os autores também descreveram que o fator desencadeante como estresse emocional tem prognóstico benigno em longo prazo, em comparação com a presença de estresse físico ou neurológico. Yerasi et al. também encontraram achados semelhantes, o que

pode estar relacionado à presença de comorbidades em pacientes com fatores físicos desencadeando a doença<sup>5</sup>. Além disso, inicialmente considerada uma condição benigna, mas atualmente reconhecida como uma doença que pode apresentar complicações clínicas graves<sup>6</sup>, estudo prévio mostrou que os pacientes com ST apresentam desfechos em longo prazo comparáveis com pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA), pareados por sexo e idade<sup>4</sup>. É importante ressaltar que ambas as doenças podem apresentar os mesmos sintomas na apresentação, alterações eletrocardiográficas e aumento de biomarcadores cardíacos<sup>3</sup>. Assim, a diferenciação é desafiadora, uma vez que ambas as doenças podem ser concomitantes em 10 a 29% dos pacientes<sup>3</sup>.

A ST caracteriza-se por ser desencadeada por eventos estressantes precedentes, que podem ser emocionais ou físicos, em dois terços dos pacientes<sup>3</sup>. Este registro publicado na edição atual foi baseado na classificação da Clínica Mayo publicada em 2008, que exclui como critério diagnóstico a presença de feocromocitoma<sup>2</sup>. Entretanto, na introdução do atual manuscrito, foi incluída essa doença como um estressor físico<sup>4</sup>, e isso está de acordo com os novos critérios atualmente utilizados para o diagnóstico e publicados em 2018<sup>3</sup>. Em conclusão, a avaliação dos eventos desencadeantes deve ser investigada em pacientes com suspeita de ST, por ter importância diagnóstica e prognóstica nessa doença.

## REFERÊNCIAS

1. Sato H, Tateishi H, Dote K, et al. Tako-tsubo like left ventricular dysfunction due to multivessel coronary spasm. In: Kodama K, Haze K, Hori M, editors. *Clinical Aspects of Myocardial Injury: From Ischemia to Heart Failure*. Tokyo: Tokio Kagaku-hyoronsha Publ Co., 1990:56-64.

2. Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2008;155(3):408-17.

3. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. *Eur Heart J*. 2018;39(22):2032-2046.

4. Ghadri JR, Kato K, Cammann VL, Gili S, Jurisic S, Vece D. Long-Term Prognosis of Patients With Takotsubo Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:874-82.

5. Yerasi C, Koifman E, Weissman G, Wang Z, Torguson R, Gai J, et al. Impact of triggering event in outcomes of stress-induced (Takotsubo) cardiomyopathy. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2017;6(3):280-286.

6. Medina de Chazal H, Del Buono MG, Keyser-Marcus L, Ma L, Moeller FG, Berrocal D, Abbate A. Stress Cardiomyopathy Diagnosis and Treatment: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(16):1955-1971.

ARTIGO ORIGINAL

# Identificação de mecanismos fisiopatológicos em insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida em comparação com preservada



Jasper Tromp, MD,<sup>a,b,c</sup> B. Daan Westenbrink, MD, PHD,<sup>a</sup> Wouter Ouwerkerk, PHD,<sup>d</sup> Dirk J. van Veldhuisen, MD, PHD,<sup>a</sup> Nilesh J. Samani, MD,<sup>e</sup> Piotr Ponikowski, MD,<sup>f</sup> Marco Metra, MD,<sup>g</sup> Stefan D. Anker, MD, PHD,<sup>h</sup> John G. Cleland, MD,<sup>i</sup> Kenneth Dickstein, MD, PHD,<sup>j</sup> Gerasimos Filippatos, MD,<sup>k</sup> Pim van der Harst, MD, PHD,<sup>a</sup> Chim C. Lang, MD,<sup>l</sup> Leong L. Ng, MD,<sup>e</sup> Faiez Zannad, MD, PHD,<sup>m</sup> Aelko H. Zwinderman, PHD,<sup>d</sup> Hans L. Hillege, MD, PHD,<sup>a</sup> Peter van der Meer, MD, PHD,<sup>a</sup> Adriaan A. Voors, MD, PHD<sup>a</sup>

## RESUMO

**CONTEXTO** São necessárias informações sobre diferenças fisiopatológicas entre insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) em comparação com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP).

**OBJETIVOS** O objetivo deste estudo foi estabelecer vias biológicas especificamente relacionadas a ICFER e ICFEP.

**MÉTODOS** Os autores conduziram uma análise de rede para identificar correlações únicas de biomarcadores em ICFER e ICFEP, usando 92 biomarcadores de domínios fisiopatológicos diferentes em uma coorte de 1.544 de pacientes com insuficiência cardíaca (IC). Os dados foram validados de forma independente em 804 pacientes com IC. As redes foram enriquecidas com conhecimento existente sobre interações proteína-proteína e convertidos em vias biológicas unicamente relacionadas a ICFER, IC com fração de ejeção intermediária e ICFEP.

**RESULTADOS** Na coorte de índice (idade média de 74 anos; 34% mulheres), 718 (47%) pacientes apresentavam ICFER [fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) <40%], e 431 (27%) pacientes apresentavam ICFEP (FEVE ≥50%). Um total de 8 (12%) correlações foi única para ICFER e de 6 (9%) para ICFEP. As proteínas centrais na ICFER foram peptídeo natriurético do tipo B N-terminal, fator 15 de diferenciação de crescimento, receptor tipo 1 interleucina 1 e fator 2 de transcrição de ativação, enquanto proteínas centrais na ICFEP foram subunidade da integrina beta 2 e beta 1 catenina. As vias biológicas na ICFER foram relacionadas à atividade do fator de transcrição de ligação ao DNA, metabolismo de proteína celular e regulação da biossíntese de óxido nítrico. As vias únicas em pacientes com ICFEP foram relacionadas à resposta de citocinas, organização da matriz extracelular e inflamação. As vias biológicas de pacientes com IC com fração de ejeção intermediária estavam entre ICFER e ICFEP.

**CONCLUSÕES** A análise de redes mostrou que perfis de biomarcadores específicos para ICFER estão relacionados à proliferação celular e metabolismo, enquanto perfis de biomarcadores específicos para ICFEP estão relacionados à inflamação e à reorganização da matriz extracelular. (The BIOlogy Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure [BIOSAT-CHF]; EudraCT 2010-020808-29) (J Am Coll Cardiol 2018;72:1081-90) © 2018 publicado por Elsevier em nome da American College of Cardiology Foundation.



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



<sup>a</sup>Department of Cardiology, University of Groningen, Groningen, Países Baixos; <sup>b</sup>National Heart Centre Singapore, Cingapura; <sup>c</sup>Duke-NUS Medical School, Singapura, Cingapura; <sup>d</sup>Department of Epidemiology, Biostatistics & Bioinformatics, Academic Medical Center, Amsterdam, Países Baixos; <sup>e</sup>Department of Cardiovascular Sciences, University of Leicester e NIHR Leicester Biomedical Research Centre, Glenfield Hospital, Leicester, Reino Unido; <sup>f</sup>Department of Heart Diseases, Wrocław Medical University e Cardiology Department, Military Hospital, Wrocław, Polónia; <sup>g</sup>Institute of Cardiology, Department of Medical and Surgical Specialties, Radiological Sciences and Public Health, University of Brescia, Brescia, Itália; <sup>h</sup>Division of Cardiology and Metabolism-Heart Failure, Cachexia & Sarcopenia, Department of Cardiology (CVK) e Berlin-Brandenburg Center for Regenerative Therapies (BCRT), na Charité University Medicine, Berlin, Alemanha; <sup>i</sup>Robertson Centre for Biostatistics, Institute of Health and Wellbeing, University of Glasgow, Glasgow Royal Infirmary, Glasgow, Reino Unido; <sup>j</sup>University of Bergen, Stavanger University Hospital, Stavanger, Noruega; <sup>k</sup>National and Kapodistrian University of Athens, School of Medicine, Department of Cardiology, Heart Failure Unit, Athens University Hospital Attikon, Athens, Grécia; <sup>l</sup>Division of Molecular & Clinical Medicine, University of Dundee, Dundee, Reino Unido; e <sup>m</sup>Inserm CIC 1433, Université de Lorraine, CHU de Nancy, Nancy, França. A BIOSAT-CHF foi financiada pela Comissão Europeia (FP7-242209-BIOSAT-CHF; EudraCT 2010-020808-29).

Também foi recebido apoio do Netherlands Cardiovascular Research Initiative: uma iniciativa com apoio do Dutch Heart Foundation, CVON2014-11 RECONNECT. Dr. Westenbrink recebeu pagamentos por consultoria e palestras da Boehringer Ingelheim e da Bayer; e recebeu financiamento para viagem da Novartis. Dr. van Veldhuisen recebeu pagamentos de associação de conselhos ou de despesas de viagem da Novartis, Johnson & Johnson

**I**nsuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) e insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) foram originalmente consideradas como 2 extremos da mesma doença. No entanto, quando os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), os bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) e os antagonistas dos receptores mineralocorticoides estão associados a melhora do desfecho clínico em pacientes com ICFER (1, 2, 3), não foi observado esse benefício em pacientes com ICFEP (4, 5, 6). A fisiopatologia subjacente é atualmente considerada diferente entre ICFER e ICFEP (7, 8, 9, 10, 11).

O atual paradigma sobre a fisiopatologia subjacente da ICFEP sugere que um estado pró-inflamatório é responsável pelo enrijecimento do músculo cardíaco e aumento das pressões de enchimento (7). De fato, Paulus et al. (7) sugeriu que a plethora de comorbidades que usualmente afeta pacientes com ICFEP causa inflamação de baixo nível, que afeta o endotélio vascular coronariano e reduz a biodisponibilidade de óxido nítrico. Sua hipótese sugere que isso afeta diretamente os miócitos cardíacos e causa hipertrofia celular e endurecimento cardíaco (7, 12).

A análise de rede é uma ferramenta para obter novo conhecimento sobre vias de doenças e fisiopatologia, estudando as correlações proteína-proteína (biomarcador-biomarcador) (9, 10, 13). Ao enriquecer experimentalmente as redes de biomarcadores de proteínas encontradas com interações proteína-proteína baseadas em conhecimento, as correlações encontradas empiricamente podem ser colocadas no contexto de vias conhecidas (14, 15). Portanto, realizamos uma análise de rede enriquecida por interações baseadas em conhecimento para descobrir mecanismos biológicos que são únicos para pacientes com ICFER e ICFEP.

## MÉTODOS

**POPULAÇÃO DE PACIENTES.** Estudamos pacientes do projeto BIOSTAT-CHF (Biology Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure), que é descrito em outros estudos (16, 17, 18, 19, 20). Em resumo, o BIOSTAT-CHF inclui 2 coortes de pacientes com insuficiência cardíaca (IC) incluídos na Escócia e na Europa. O objetivo do

estudo BIOSTAT-CHF foi caracterizar as vias biológicas relacionadas à resposta/não resposta à terapia farmacológica recomendada pelas diretrizes para IC. Portanto, os pacientes tiveram que ser tratados de forma subótima na inclusão. Usamos a coorte escocesa do estudo BIOSTAT-CHF como nossa coorte de estudo primária e a coorte europeia do estudo BIOSTAT-CHF como nossa coorte de validação porque essa era uma população menos selecionada. A coorte escocesa consistia em 1.738 pacientes de 6 centros na Escócia, no Reino Unido. Os pacientes deviam ter  $\geq 18$  anos, com diagnóstico de IC e internados previamente com IC, necessitando de tratamento diurético. Os biomarcadores foram medidos em 1.707 do total de 1.738 pacientes. Desses pacientes, a ecocardiografia estava disponível em 1.544 pacientes. Validamos nossos achados na coorte europeia do estudo BIOSTAT-CHF, que originalmente consistia em 2.516 pacientes com IC de 69 centros em 11 países europeus. Os critérios de inclusão para a coorte europeia abrangem:  $>18$  anos de idade e com sintomas de novo início ou agravamento da IC confirmados por uma FEVE de  $\leq 40\%$  ou peptídeo natriurético do tipo B e/ou níveis plasmáticos do peptídeo natriurético tipo pro-B N-terminal (NT-proBNP)  $>400$  ou  $>2.000$  ng/L, respectivamente. Devido a essa diferença nos critérios de inclusão para pacientes com FEVE  $>40\%$ , excluímos todos os pacientes com ICFER e um nível de NT-proBNP  $<2.000$  ng/L ou pacientes com ICFER e sem nível de NT-proBNP disponível (Figura On-line 1). No total, a coorte europeia consistiu em 808 pacientes com IC com biomarcadores disponíveis em todos os pacientes. Todos os pacientes precisaram ser tratados com diuréticos de alça, mas não tinham sido previamente tratados com IECA/BRA e/ou betabloqueador, ou estavam recebendo  $\leq 50\%$  das doses-alvo desses medicamentos no momento da inclusão e início previsto ou titulação mais alta de IECA/BRA e betabloqueadores.

Os pacientes das duas coortes foram tratados de forma subótima com IECA/BRA e/ou betabloqueadores e anteciparam o início ou a titulação mais alta dos IECA/BRA e dos betabloqueadores para doses-alvo recomen-

## ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

**FDC** = fator de diferenciação de crescimento

**ICFEI** = insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária

**ICFEP** = insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

**ICFER** = insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida

**IL1RL1** = receptor de interleucina 1 tipo 1

**ITGB2** = integrina subunidade beta 2

**NT-proBNP** = peptídeo natriurético do tipo pro-B N-terminal

e Vifor. Dr. Metra recebeu honorários de consultoria da Amgen, AstraZeneca, Bayer, Novartis, Relypsa, Servier, Stealth Therapeutics e Trevena; e pagamentos de palestras da Abbott Vascular, Novartis e Servier. Dr. Anker recebeu financiamentos da Vifor e Abbott Vascular; e pagamentos por consultoria ou palestras da Vifor, V-Wave, Impulse Dynamics, Bayer, Boehringer Ingelheim, Brahms, Janssen, Novartis, Servier, Stealth Peptides e ASTRA. Dr. Cleland atendeu no conselho consultivo da Amgen, Novartis e Medtronic; e recebeu financiamentos de pesquisa da Amgen, Medtronic, Novartis, Philips, Stealth Biotherapeutics e Bristol-Myers Squibb. Dr. Filippatos recebeu pagamentos de comitê e/ou financiamentos de pesquisa da Novartis, Bayer, Medtronic, Vifor e Servier; recebeu financiamento de pesquisa da União Europeia; e é membro do comitê diretor de pesquisas patrocinado pela Novartis e Servier. Dr. Lang recebeu pagamentos de consultoria e/ou financiamentos de pesquisa da Amgen, AstraZeneca, Merck Sharp & Dohme, Novartis e Servier. Dr. Voors recebeu pagamentos de consultoria e/ou financiamentos de pesquisa da Alere, Amgen, Bayer, Boehringer Ingelheim, Cardio3Biosciences, Celladon, GlaxoSmithKline, Merck/Merck Sharp & Dohme, Novartis, Servier, Stealth Peptides, Singulex, Sphingotec, Trevena, Vifor e ZS Pharma. Todos os demais autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

Manuscrito recebido em 3 de maio de 2018; manuscrito revisado recebido em 15 de junho de 2018, aceito em 18 de junho de 2018.

<b>TABELA 1 Características basais da coorte escocesa em categorias de FEVE</b>				
	<b>ICFER (n = 718)</b>	<b>ICFEI (n = 395)</b>	<b>ICFEP (n = 431)</b>	<b>Valor de p para tendência</b>
<b>Características demográficas</b>				
Idade, anos	72,0 ± 10,9	74,9 ± 10,0	76,2 ± 9,9	<b>&lt;0,001</b>
Feminino	188 (26,2)	137 (34,7)	187 (43,4)	<b>&lt;0,001</b>
IMC, kg/m <sup>2</sup>	28,2 ± 6,0	28,9 ± 5,9	30,0 ± 6,8	<b>&lt;0,001</b>
PAS, mmHg	122,7 ± 21,3	127,3 ± 22,3	129,9 ± 23,3	<b>&lt;0,001</b>
PAD, mmHg	69,8 ± 12,3	68,5 ± 13,1	68,0 ± 13,7	0,006
<b>Classe funcional NYHA</b>				
I	6 (0,8)	5 (1,3)	4 (0,9)	<b>&lt;0,001</b>
II	337 (46,9)	160 (40,6)	136 (31,6)	
III	300 (41,8)	176 (44,7)	206 (47,8)	
IV	75 (10,4)	53 (13,5)	85 (19,7)	
FEVE, %	30,1 ± 7,3	43,7 ± 2,8	57,3 ± 6,0	<b>&lt;0,001</b>
Frequência cardíaca, batimentos/min	73,9 ± 16,5	72,3 ± 16,4	75,0 ± 15,8	0,172
<b>Comorbidades</b>				
Anemia	316 (44,4)	142 (36,0)	199 (46,4)	0,001
Diabetes melito	212 (29,6)	133 (34,0)	158 (36,9)	0,009
DPOC	110 (15,5)	61 (15,6)	110 (25,6)	<b>&lt;0,001</b>
Hipertensão	363 (50,8)	249 (63,2)	293 (68,0)	<b>&lt;0,001</b>
DVP	144 (20,5)	88 (23,0)	116 (27,7)	0,007
Acidente vascular cerebral	117 (16,5)	84 (21,5)	84 (19,6)	0,138
Fibrilação atrial na ECG	199 (27,7)	136 (34,4)	162 (37,6)	<0,001
ICP	132 (18,5)	80 (20,5)	74 (17,3)	0,713
RM	137 (19,1)	86 (21,8)	62 (14,4)	0,089
<b>Medidas laboratoriais</b>				
NT-proBNP, ng/L	1.672 (667-4.615)	1.209,5 (428,0-2.942,0)	1.062 (392-2.820)	<b>&lt;0,001</b>
TFGe, ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	59,8 (43,3-77,4)	59,7 (42,1-76,6)	58,4 (42,0-76,0)	0,310
Ureia, mmol/L	8,6 (6,7-12,3)	8,6 (6,6-11,2)	8,6 (6,4-11,7)	0,289
Hemoglobina, g/dL	13,6 (4,9)	13,5 (6,6)	13,1 (7,6)	<0,001
<b>Medicamentos</b>				
IECA/BRA	538 (74,9)	274 (69,4)	268 (62,2)	<b>&lt;0,001</b>
Betabloqueador	570 (79,4)	293 (74,2)	257 (59,6)	<b>&lt;0,001</b>
ARM	295 (41,1)	109 (27,6)	85 (19,7)	<b>&lt;0,001</b>
Agentes diuréticos	712 (99,2)	391 (99,0)	425 (98,6)	0,375
Os valores são expressos como média ± DP, n (%) ou mediana (intervalo interquartil). Negrito indica p <0,05. ARM = antagonista do receptor mineralocorticoide; BRA = bloqueador do receptor de angiotensina; BRE = bloqueio de ramo esquerdo; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; DVP = doença vascular periférica; ECG = eletrocardiografia; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; HVE = hipertrofia ventricular esquerda; ICP = intervenção coronária percutânea; IECA = inibidor da enzima conversora de angiotensina; IMC = índice de massa corporal; NT-proBNP = peptídeo natriurético do tipo pro-B N-terminal; NYHA = New York Heart Association; PAD = pressão arterial diastólica; PAS = pressão arterial sistólica; RM = revascularização miocárdica; TFGe = taxa de filtração glomerular estimada.				

dadas pela ESC (21). Além disso, todos os pacientes foram incluídos com piora dos sinais e sintomas de IC, como em pacientes ou em ambulatorios (16). Para caracterizar adequadamente os perfis de biomarcadores em pacientes com ICFER e ICFEP, investigamos os perfis de biomarcadores únicos para pacientes com ICFER e ICFEP, que não mostraram sobreposição com ICFEI. A ICFER foi definida como tendo uma FEVE <40%, a ICFEI foi definida como tendo uma FEVE de 40% a 49%, e a ICFEP foi definida como tendo uma FEVE ≥50%.

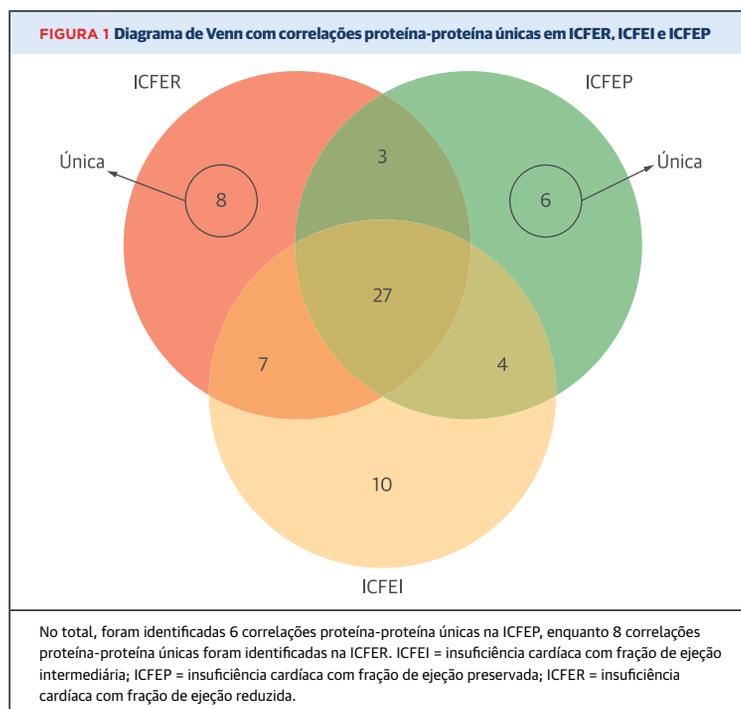
**MEDIÇÕES CLÍNICAS E DE BIOMARCADORES.** História clínica, uso atual de medicamentos e exame físico foram todos registrados no início do estudo. A ecocardiografia padrão foi fortemente recomendada, mas não obrigatória para inclusão no estudo. Nas coortes combinadas, mais de 80% das ecocardiografias foram

realizadas dentro de 1 ano antes da inclusão, com mais de 70% das ecocardiografias realizadas dentro de 3 meses. O período da ecocardiografia foi semelhante em ICFER e ICFEP nas coortes escocesa e europeia.

Um grande painel com 92 biomarcadores de uma ampla gama de domínios fisiopatológicos foi medido nas coortes escocesas e europeias. Uma visão geral dos biomarcadores e sua função fisiopatológica é apresentada na [Tabela On-line 1](#). As características do ensaio são apresentadas na [Tabela On-line 2](#). Noventa e duas proteínas foram medidas usando uma técnica de alto rendimento com o kit Olink Proseek Multiplex CVD III96X96 (Olink Proteomics, Uppsala, Suécia), que mede proteínas com relação cardiovascular simultaneamente em amostras de plasma de 1-µl (22). O kit utiliza tecnologia de ensaio de extensão de proximidade, em

que 92 pares de sonda de anticorpo marcados com oligonucleótidos são permitidos a ligarem-se ao seu respectivo alvo presente na amostra. O ensaio de extensão de proximidade é um ensaio homogêneo que usa pares de anticorpos equipados com moléculas repórteres de DNA. Quando se ligam aos seus alvos corretos, eles dão origem a novos amplicons de DNA, cada um com o código de barras de identificação do respectivo antígeno. Os amplicons são subsequentemente quantificados usando uma plataforma de PCR em tempo real Fluidigm BioMark HD. Quatro controles internos e dois controles externos (em triplicado) são incluídos no ensaio. Os operadores do laboratório estavam cegos para todas as informações relativas à população do estudo.

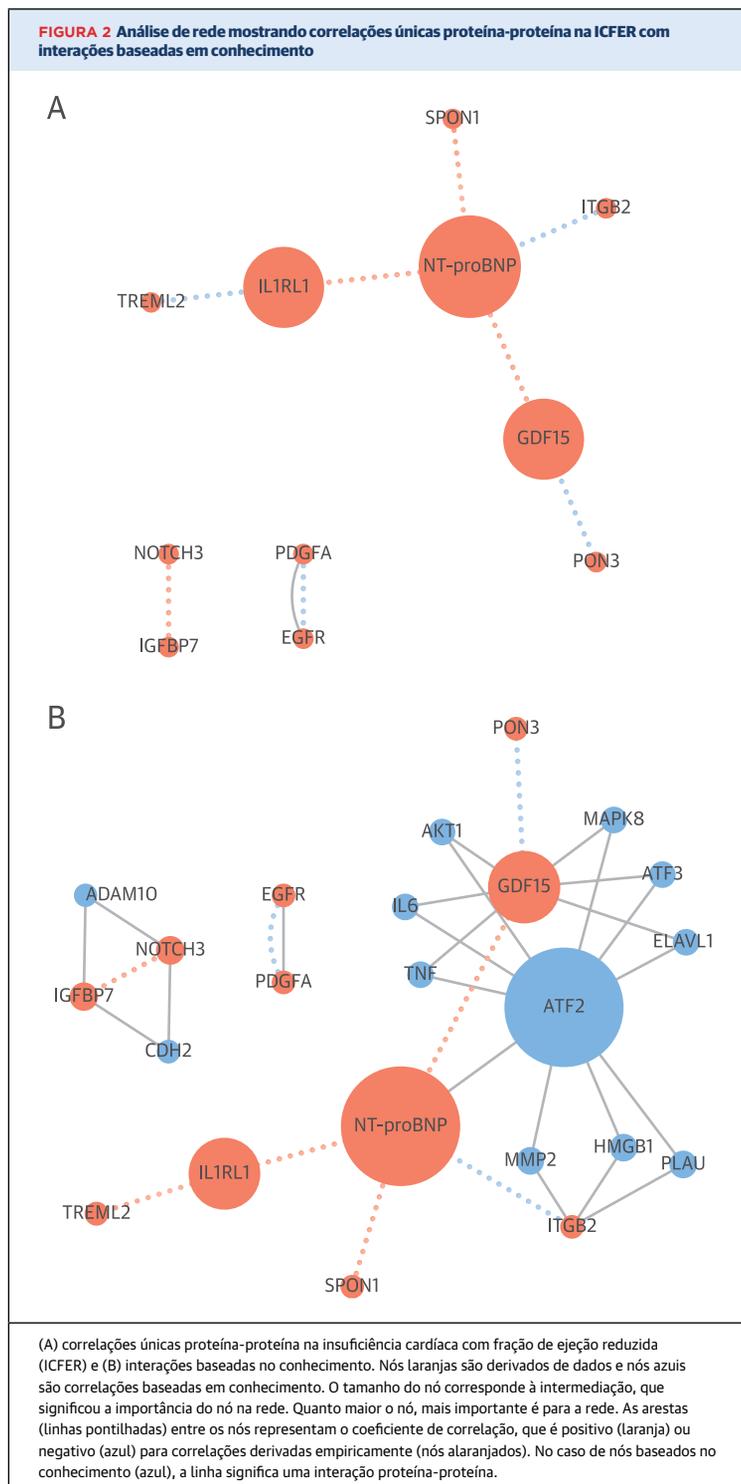
**ANÁLISE ESTATÍSTICA.** Um teste de tendência foi realizado para investigar as tendências nas características basais entre ICFER, ICPEI e ICPEP. Uma descrição detalhada dos métodos utilizados para a análise de rede pode ser encontrada no [Apêndice On-line](#). Em resumo, realizamos análise de rede utilizando correlações únicas entre proteínas (biomarcadores) dentro da ICFER, ICPEI e ICPEP. Mantivemos apenas os biomarcadores que passaram no ponto de corte do valor p após a correção de múltiplas comparações. O ponto de corte do valor p foi baseado no número de componentes principais após análises de componentes principais, que determinaram >95% da variância entre os biomarcadores nas coortes separadas (10). Um total de 51 PCs foi encontrado, do qual os autovalores explicaram cumulativamente >95% da variação observada no conjunto de dados de descoberta. Para corrigir a comparação múltipla para correlações interbiomarcadores, foi utilizado  $0,05 / ([PC \times PC - 1] / 2)$  para o valor de corte p ajustado, em que PC é o número de componentes principais encontrados. Esse procedimento foi repetido para a coorte europeia independente. Aqui, 50 PCs explicaram >95% da variação nos biomarcadores. Em seguida, apenas as correlações pareadas foram retidas, tanto na descoberta quanto na coorte de validação. Em análises de sensibilidade, testamos se as correlações biomarcador-biomarcador eram dependentes dos níveis de NT-proBNP, realizando análises separadas em pacientes com níveis de NT-proBNP acima e abaixo de 2.000 ng/L na coorte escocesa. Além disso, em análises de sensibilidade adicionais, testamos se as correlações biomarcador-biomarcador eram semelhantes entre pacientes com ICFER da coorte europeia e pacientes com ICFER que foram excluídos com base nos valores ausentes de NT-proBNP ou valores de NT-proBNP abaixo do ponto de corte de 2.000 ng/L em nossa coorte europeia. Por fim, como uma análise de sensibilidade adicional, repetimos nossas análises em pacientes com ICFER, ICPEI ou ICPEP incluída apenas em pacientes ambulatoriais e internados. Para



explorar se a realização de análises de correlação era adequada para nossas análises de rede, comparamos os valores de R2 com os valores de informação mútua de acordo com Steuer et al. (23). Devido à diferença em n da ICFER, ICPEI e ICPEP, as correlações retidas após o ponto de corte do valor de p tinham uma média R2 menor em comparação com as correlações retidas na ICPEI e ICPEP ([Figura On-line 1](#)). Para tornar as redes de correlação comparáveis, um corte adicional foi aplicado, baseado na força de correlação (R2). Para ajustar o parâmetro de corte, optou-se pelo ponto de corte mais baixo que reduziu a relação entre o tamanho amostral e o R2, mantendo ainda um número razoável de correlações. [A Figura On-line 2](#) mostra a relação entre o número de correlações e o tamanho amostral para 6 pontos de corte diferentes de R2. Com base nessas observações, um ponto de corte de R2 >0,2 foi escolhido. A seguir, identificamos correlações únicas entre biomarcadores para ICFER e ICPEP, que não mostraram sobreposição com ICPEI e enriqueceram-nas, utilizando interações de proteína baseadas em conhecimento de uma lista abrangente de fontes ([Tabela On-line 3](#)). Em seguida, realizamos uma análise de super-representação do via para examinar as vias super-representadas em ICFER e ICPEP.

## RESULTADOS

**CARACTERÍSTICAS BASAIS.** As características basais são apresentadas em [Tabela 1](#). No geral, os pacientes



tinham uma idade média de  $73,7 \pm 10,7$  anos, e 34,2% eram mulheres. De um total de 1.544 pacientes, 718 (47%) tinham ICFER, 395 (26%) tinham ICPEI, e 431 (28%) tinham ICPEP. Com o aumento da FEVE, os pacientes eram mais velhos; eram mais frequentemente mulheres; tiveram maiores taxas de diabetes, doença

pulmonar obstrutiva crônica, hipertensão e fibrilação atrial na eletrocardiografia; foram menos frequentemente em IECA/BRA e antagonistas dos receptores de mineralocorticoides; e tinham níveis mais baixos de NT-proBNP.

Os pacientes da coorte europeia apresentaram maiores níveis de NT-proBNP (5.122 ng/L em comparação a 1.334 ng/L); outras características eram geralmente comparáveis (Tabela On-line 4). As diferenças entre pacientes de acordo com os estratos da FEVE na coorte europeia são apresentadas na Tabela On-line 5.

**ANÁLISE DE REDE.** Para investigar as diferenças nos perfis de biomarcadores entre ICFER e ICPEP, foram extraídas correlações pareadas que passaram um ponto de corte do valor *p* corrigido para comparações múltiplas. Não encontramos valores elevados de *R*<sup>2</sup> com baixos valores de informação mútua, o que sugere que as análises de correlação de Pearson são adequadas (Figura On-line 3). Estudamos a correlação única para ICFER e ICPEP, que não mostrou sobreposição a ICPEI. Essas comparações pareadas refletem potenciais proteínas em interação dentro de ICFER e ICPEP. No total, 65 correlações de biomarcadores passaram o ponto de corte do valor de *p* em ICFER, ICPEI e ICPEP em ambas as coortes escocesa e europeia (Figura 1). Dessas, 45 correlações de biomarcadores passaram o ponto de corte do valor *p* em ICFER e poderiam ser validadas com sucesso na coorte europeia. Das 45 correlações significativas, 8 foram únicas para ICFER apenas (Figura 1). Pacientes com ICPEP mostraram 40 correlações significativas que poderiam ser validadas com sucesso; do total de 40 correlações, 6 eram únicas para ICPEP (Figura 1). Houve considerável sobreposição entre ICFER, ICPEI e ICPEP com um total de 27 correlações significativas que foram compartilhadas. Nas análises de sensibilidade, as correlações biomarcador-biomarcador foram independentes do período da ecocardiografia e foram semelhantes em ambos os pacientes com níveis de NT-proBNP abaixo e acima de 2.000 ng/L. Além disso, descobrimos que as correlações biomarcador-biomarcador foram semelhantes em pacientes com ICFER que foram excluídos da coorte europeia devido à falta de valores de NT-proBNP ou valores de NT-proBNP abaixo de 2.000 ng/L em comparação com pacientes com ICFER incluídos. Por fim, análises de sensibilidade restritas a pacientes internados ou ambulatoriais não afetaram nossos resultados.

Os resultados da análise de rede para ICFER e ICPEP são apresentados nas Figuras 2 e 3. O tamanho do nó (*hub*) está relacionado à centralidade e importância do *hub* na rede particular. Em outras palavras, os biomarcadores que formam grandes *hubs* dentro de uma rede podem ser considerados biologicamente mais

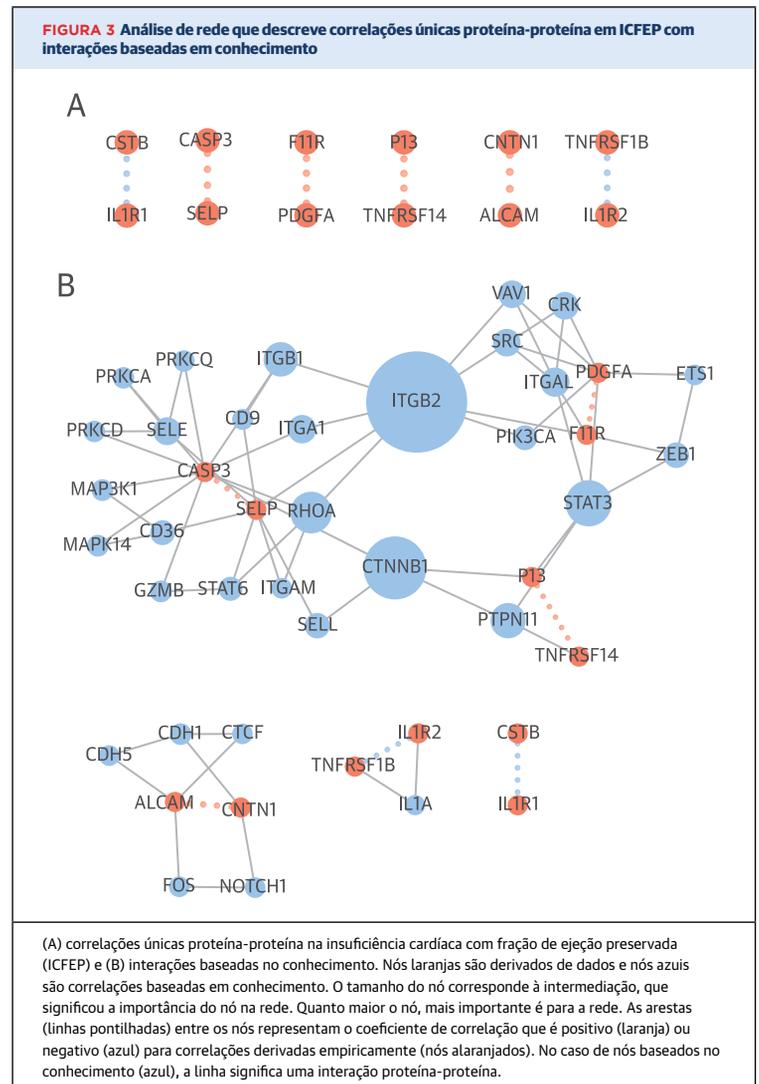
importantes em comparação com os biomarcadores que são *hubs* menores. A análise de rede mostrou que os principais centros de ICFER eram NT-proBNP, fator de diferenciação de crescimento (FDC)-15 e receptor de interleucina 1 tipo 1 (IL1RL1) (Figura 2A). Na ICPEP, não foram observados *hubs* claros entre as correlações únicas nos biomarcadores medidos (Figura 3A).

**ENRIQUECIMENTO BASEADO EM CONHECIMENTO DA ANÁLISE DE REDE.** Nós enriquecemos as redes encontradas experimentalmente com proteína-proteína associada com base em vários bancos de dados independentes, conforme descrito no Apêndice On-line. Ao incluir a análise de dados baseada em conhecimento, o fator de transcrição dependente de AMP cíclico ativando o fator de transcrição 2 (ATF2) tornou-se um *hub* adicional em ICFER (Figura 2B). Ao adicionar interações baseadas em conhecimento às redes de biomarcadores em ICPEP, a integrina subunidade beta 2 (ITGB2) e a beta-1 catenina tornaram-se *hubs* proeminentes na ICPEP (Figura 3B). Nas redes enriquecidas de ICPEP, descobrimos que o receptor de plasminogênio uroquinase, o transdutor de sinal e o ativador da transcrição 1, o fator de transcrição AP-1 e o IL-1B eram possíveis *hubs* (Figura On-line 4).

**CONVERSÃO EM VIAS BIOLÓGICAS.** As proteínas encontradas em nossa análise de rede, que foi enriquecida pelo conhecimento existente sobre as interações de biomarcadores, foram traduzidas em vias biológicas que eram tipicamente relacionadas a ICFER e ICPEP (Figura 4). As 10 vias mais representadas na ICFER foram caracterizadas por processos relacionados à atividade do fator de transcrição de ligação ao DNA, fosforilação de peptidil-serina, processos metabólicos de proteínas celulares, bem como a regulação em processos biossintéticos de óxido nítrico. Em contraste, as 10 vias super-representadas em pacientes com ICPEP foram caracterizadas por processos inflamatórios, incluindo resposta a citocinas, organização da matriz extracelular, bem como resposta a lipopolissacarídeos e inflamação. Na ICPEP, as 10 vias reguladas para cima foram relacionadas à degranulação de neutrófilos, migração de leucócitos e atividade do fator de transcrição de ligação ao DNA (Figura On-line 5).

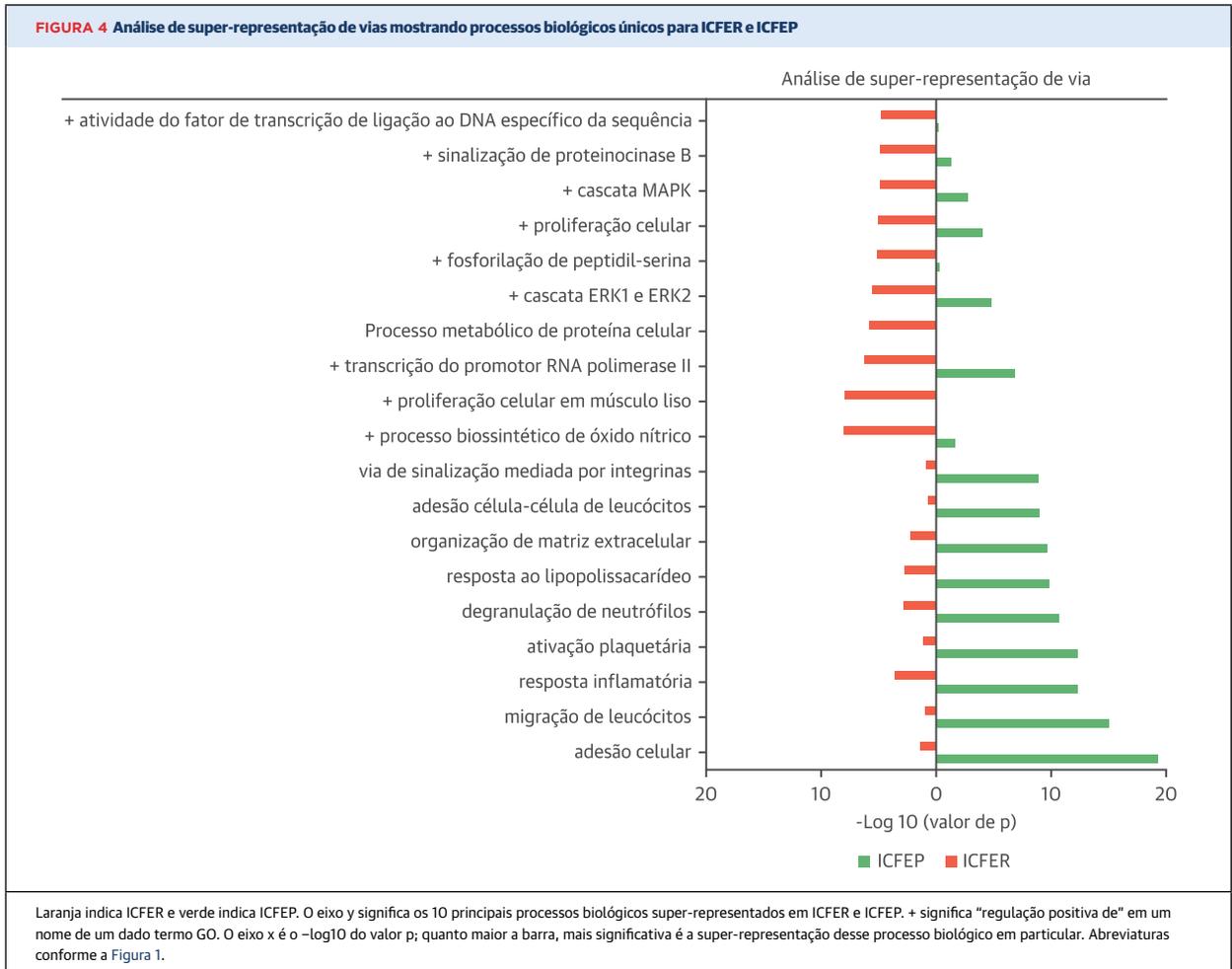
## DISCUSSÃO

De nosso conhecimento, este é o primeiro estudo utilizando uma abordagem abrangente de análise de rede baseada em conhecimento para caracterizar as diferenças nas assinaturas de biomarcadores circulantes entre os pacientes com ICFER, ICPEP e ICPEP. No geral, houve uma sobreposição importante entre as correlações proteína-proteína em ICFER, ICPEP e ICPEP. Isso



sugere que uma grande proporção dessas correlações proteína-proteína pertence a vias comuns relacionadas à IC. No entanto, também encontramos diferenças distintas, que são resumidas em Ilustração Central. Nossos achados mostram que as vias especificamente super-reguladas para cima em pacientes com ICFER estavam relacionadas ao metabolismo e crescimento celular. As vias que foram especificamente super-reguladas em pacientes com ICPEP estavam relacionadas à inflamação e à reorganização da matriz extracelular.

A análise de rede de correlações únicas de biomarcadores em ICFER mostrou que o NT-proBNP, o FDC-15 e o IL1RL1 eram *hubs* centrais. O NT-proBNP está associado a estiramento cardíaco e foi previamente identificado como um *hub* específico na análise de rede na ICFER em 2 estudos independentes (9, 10). O FDC-15 já foi anteriormente associado a desfechos mais adversos na ICFER (24, 25). Além disso, os resultados do nosso



estudo mostram que o IL1RL1 é um *hub* potencial em pacientes com ICFER. Em pacientes com ICPEI, a IL1-B era um *hub*, sugerindo que a inibição da IL1 nesses pacientes poderia valer ser investigada. A análise de rede em ICPEP mostrou uma combinação mais difusa de correlações de biomarcadores sem *hubs* centrais específicos. Isso está de acordo com estudos anteriores, que sugerem que a ICPEP pode ser mais heterogênea do que a ICFER (26, 27). A maioria dos biomarcadores encontrada na ICPEP estava relacionada à inflamação, que é uma característica da fisiopatologia subjacente da ICPEP (7). Depois de adicionar interações proteína-proteína baseadas em conhecimento para nossas redes experimentalmente encontradas, observamos que o ATF2 era um importante *hub* adicional na ICFER. O ATF2 é uma proteína envolvida na hipertrofia cardíaca, desencadeado pelo TGF- $\beta$ . Um estudo experimental anterior descobriu que a supressão do ATF2 atenuava a resposta hipertrófica do ventrículo esquerdo (28). Na ICPEP, observamos que o ITGB2 e a beta catenina eram

*hubs* importantes. Estudos anteriores mostram que o ITGB2 está envolvido em processos inflamatórios crônicos e disfunção endotelial (29). Além disso, um estudo experimental mostrou que os níveis de beta catenina foram aumentados em ratos dahl sensíveis ao sal quando desenvolveram um fenótipo ICPEP (30). Isso sugere que a beta catenina em particular pode ser uma proteína de interesse na ICPEP. O enriquecimento baseado em conhecimento de nossas redes foi realizado com dados combinados de vários repositórios bioinformáticos disponíveis publicamente, que juntos fornecem uma fonte de dados abrangente sobre todas as interações proteína-proteína conhecidas. A combinação desses recursos reduziu o viés geral em nosso enriquecimento. No entanto, sem o enriquecimento baseado no conhecimento, o ICPEP não mostrou *hubs* significativos. Isso sugere que a fisiopatologia geral da ICPEP é mais heterogênea em comparação com a ICFER.

O último passo em nossa análise foi realizar uma análise de super-representação de via das proteínas

**ILUSTRAÇÃO CENTRAL** Biomarcadores na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida em comparação à preservada

## Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida

### Processos biológicos:

- Regulação da transcrição de ligação ao DNA específica da sequência
- Proliferação celular de músculo liso
- Biossíntese de óxido nítrico

### Marcadores específicos:

- Fator de transcrição dependente de AMP, ativando o fator de transcrição 2
- Peptídeo natriurético do tipo pro-B N-terminal
- Fator de diferenciação de crescimento 15 (FDC-15)
- Receptor de interleucina 1 tipo 1

## Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

### Processos biológicos:

- Adesão celular
- Migração de leucócitos
- Resposta inflamatória
- Degranulação de neutrófilos
- Vias de sinalização mediadas por integrinas
- Organização de matriz extracelular

### Marcadores específicos:

- Integrina subunidade beta 2
- Beta 1 catenina

Tromp, J. et al. J Am Coll Cardiol. 2018; 72(10):1081-1090

encontradas em nossas redes enriquecidas por conhecimento. Os resultados mostraram que, em ICFER, os processos biológicos estavam relacionados com a ligação ao DNA específico da sequência, a fosforilação da peptidil-serina e a proliferação de células do músculo liso. Em conjunto, esses processos estão relacionados à proliferação celular. Além disso, as vias biológicas relacionadas à sinalização da proteinocinase B e à cascata da MAPK também foram enriquecidas. Tanto a sinalização da proteinocinase B quanto a MAPK estão relacionadas à proliferação celular e ao aumento do metabolismo (31, 32, 33). Em contraste, os processos biológicos na ICPEP estão relacionados à inflamação, sinalização da integrina e organização da matriz extracelular (33). Esses dados confirmam achados anteriores em relação a ICPEP, mas também permitem que estudos futuros se concentrem na interação proteína-proteína em certas vias existentes, como sinalização mediada por integrina e organização da matriz extracelular (7). As vias biológicas que foram super-reguladas em pacientes com ICPEI estavam entre pacientes com ICFER e ICPEP. Isso está de acordo com um estudo anterior que sugeriu que os perfis de biomarcadores de pacientes com ICPEI estão entre pacientes com ICFER e ICPEP (34). Nossa abordagem

pode ser usada para identificar pacientes com ICPEI com um perfil de biomarcador semelhante a ICFER, que poderiam gerar mais benefícios do tratamento direcionado por diretrizes.

Este estudo tem várias implicações clínicas. Primeiro, os resultados deste estudo fornecem um contexto biológico para a presença de síndromes claramente distintas, o que pode potencialmente explicar a resposta divergente à terapia da IC. Em segundo lugar, os processos de resposta ao estresse cardíaco e a proliferação celular são enriquecidos em pacientes com ICFER, enquanto os processos relacionados à inflamação são enriquecidos em ICPEP. Particularmente, o ATF2 poderia ser um alvo novo de tratamento em potencial de ICFER, enquanto ITGB2 e beta catenina poderiam ser novos alvos de tratamento para ICPEP; essa possibilidade merece um estudo mais aprofundado.

**LIMITAÇÕES DO ESTUDO.** Primeiro, a ecocardiografia não foi realizada na inclusão. No entanto, a análise de sensibilidade mostrou que o período da ecocardiografia não influenciou os níveis de biomarcadores em ICFER e ICPEP. Além disso, fomos capazes de validar nossos achados em uma coorte independente, reduzindo significativamente o efeito potencial dessa limitação.

Infelizmente, faltavam valores para o NT-proBNP em nossa coorte de validação. Isso pode ter introduzido um viés potencial em nossa coorte europeia, porque esses pacientes tiveram que ser excluídos. Em contraste com nossa coorte escocesa, nossa coorte europeia teve pacientes com ICFER e ICFEP com um valor de NT-proBNP >2.000 ng/L. Essa é uma limitação, porque pode aumentar o erro do tipo II. No entanto, essa é também uma força particular deste estudo porque as correlações proteína-proteína, bem como as diferenças nos níveis de biomarcadores encontradas para ICFER e ICFEP neste estudo são relativamente estáveis em todo o espectro de gravidade da doença. Por último, os pacientes em BIostat-CHF foram suboptimamente tratados, o que pode introduzir um viés potencial.

## CONCLUSÕES

Vias biológicas únicas para ICFER estão associadas a aumento do metabolismo e hipertrofia celular. Um alvo novo em potencial para ICFER é o ATF2. Vias biológicas únicas para ICFEP estão relacionadas à inflamação, degranulação de neutrófilos e sinalização de integrinas. Novos alvos de tratamento em potencial na ICFEP são IGTB2 e beta catenina. Essas profundas diferenças nos

processos biológicos subjacentes enfatizam a necessidade de programas distintos de desenvolvimento de medicamentos na ICFER e ICFEP.

**AGRADECIMENTO.** Os autores agradecem a M.F.G.A Hoes, do University Medical Centre Groningen, pela ajuda com a figura conceitual.

## PERSPECTIVAS

**COMPETÊNCIA NO CONHECIMENTO MÉDICO.** As principais diferenças nos processos fisiopatológicos se distinguem na ICFER e ICFEP. Os pacientes com ICFER exibem atividade de fator de transcrição de ligação ao DNA, metabolismo de proteína celular e regulação do óxido nítrico, enquanto a ICFEP está associada a resposta de citocinas, organização da matriz extracelular e inflamação.

**PANORAMA TRANSLACIONAL.** O tratamento de pacientes com ICFEP deve focar na inflamação como um mecanismo fisiopatológico central, e futuras análises de rede baseadas em biomarcadores podem identificar mecanismos adicionais da doença.

## REFERÊNCIAS

1. P. Ponikowski, A.A. Voors, S.D. Anker, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*, 18 (2016), pp. 891-975.
2. J.J.V. McMurray, M. Packer, A.S. Desai, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*, 371 (2014), pp. 993-1004.
3. J.J. McMurray, J. Östergren, K. Swedberg, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet*, 362 (2003), pp. 767-771.
4. B.M. Massie, P.E. Carson, J.J. McMurray, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med*, 359 (2008), pp. 2456-2467.
5. B. Pitt, M.A. Pfeffer, S.F. Assmann, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*, 370 (2014), pp. 1383-1392.
6. S. Yusuf, M.A. Pfeffer, K. Swedberg, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*, 362 (2003), pp. 777-781.
7. W.J. Paulus, C. Tschoepe. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*, 62 (2013), pp. 263-271.
8. J. Tromp, A. Van Der Pol, I.T. Klip, et al. Fibrosis marker syndecan-1 and outcome in patients with heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*, 7 (2014), pp. 457-462.
9. J. Tromp, M.A.F. Khan, R.J. Mentz, et al. Biomarker profiles of acute heart failure patients with a mid-range ejection fraction. *J Am Coll Cardiol HF*, 5 (2017), pp. 507-517.
10. J. Tromp, M.A.F. Khan, I.T. Klip, et al. Biomarker profiles in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *J Am Heart Assoc*, 6 (2017), p. e003989.
11. S. Sanders-van Wijk, V. van Empel, N. Davarzani, et al. Circulating biomarkers of distinct pathophysiological pathways in heart failure with preserved vs. reduced left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail*, 17 (2015), pp. 1006-1014.
12. B.A. Borlaug. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*, 11 (2014), pp. 507-515.
13. A. Sharma, B.G. Demissei, J. Tromp, et al. A network analysis to compare biomarker profiles in patients with and without diabetes mellitus in acute heart failure. *Eur J Heart Fail*, 19 (2017), pp. 1310-1320.
14. J. Felgueiras, J.V. Silva, M. Fardilha. Adding biological meaning to human protein-protein interactions identified by yeast two-hybrid screenings: a guide through bioinformatics tools. *J Proteomics*, 171 (2018), pp. 127-140.
15. G. Alanis-Lobato, M.A. Andrade-Navarro, M.H. Schaefer. HIPPIE v2.0: enhancing meaningfulness and reliability of protein-protein interaction networks. *Nucleic Acids Res*, 45 (2017), pp. D408-D414.
16. A.A. Voors, S.D. Anker, J.G. Cleland, et al. A systems BIOlogy Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure: rationale, design, and baseline characteristics of BIostat-CHF. *Eur J Heart Fail*, 18 (2016), pp. 716-726.
17. W. Ouwerkerk, A.A. Voors, S.D. Anker, et al. Determinants and clinical outcome of uptitration of ACE-inhibitors and beta-blockers in patients with heart failure: a prospective European study. *Eur Heart J*, 38 (2017), pp. 1883-1890.
18. A. Bayes-Genis, A.A. Voors, F. Zannad, J.L. Januzzi, A. Mark Richards, J. Diez. Transitioning from usual care to biomarker-based personalized and precision medicine in heart failure: call for action. *Eur Heart J*, 133 (2017), pp. 226-231.
19. J.P. Ferreira, P. Rossignol, J.-L. Machu, et al. Mineralocorticoid receptor antagonist pattern of use in heart failure with reduced ejection fraction: findings from BIostat-CHF. *Eur J Heart Fail*, 19 (2017), pp. 1284-1293.
20. A.A. Voors, W. Ouwerkerk, F. Zannad, et al. Development and validation of multivariable models to predict mortality and hospitalization in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*, 19 (2017), pp. 627-634.

21. P. Ponikowski, A.A. Voors, S.D. Anker, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*, 37 (2016), pp. 2129-2200.
22. E. Assarsson, M. Lundberg, G. Holmquist, et al. Homogenous 96-plex PEA immunoassay exhibiting high sensitivity, specificity, and excellent scalability. *PLoS One*, 9 (2014), p. e95192.
23. R. Steuer, J. Kurths, C.O. Daub, J. Weise, J. Selbig. The mutual information: detecting and evaluating dependencies between variables. *Bioinformatics*, 18 (2002), pp. S231-S240.
24. M.M.Y. Chan, R. Santhanakrishnan, J.P.C. Chong, et al. Growth differentiation factor 15 in heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*, 18 (2016), pp. 81-88.
25. A. Sharma, S.R. Stevens, J. Lucas, et al. Utility of growth differentiation factor-15, a marker of oxidative stress and inflammation, in chronic heart failure: insights from the HF-ACTION study. *J Am Coll Cardiol HF*, 5 (2017), pp. 724-734.
26. S.J. Shah, D.H. Katz, S. Selvaraj, et al. Phenomapping for novel classification of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*, 131 (2015), pp. 269-279.
27. D.P. Kao, J.D. Lewsey, I.S. Anand, et al. Characterization of subgroups of heart failure patients with preserved ejection fraction with possible implications for prognosis and treatment response. *Eur J Heart Fail*, 17 (2015), pp. 925-935.
28. J.Y. Lim, J.P. Sung, H.Y. Hwang, et al. TGF- $\beta$ 1 induces cardiac hypertrophic responses via PKC-dependent ATF-2 activation. *J Mol Cell Cardiol*, 39 (2005), pp. 627-636.
29. A. Ducat, L. Doridot, R. Calicchio, et al. Endothelial cell dysfunction and cardiac hypertrophy in the STOX1 model of preeclampsia. *Sci Rep*, 6 (2016), p. 19196.
30. D. Kamimura, K. Uchino, T. Ishigami, M.E. Hall, S. Umemura. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  prevents development of heart failure with preserved ejection fraction; inhibition of wnt- $\beta$ -catenin signaling as a possible mechanism. *J Cardiovasc Pharmacol*, 68 (2016), pp. 155-161;
31. A.R. Wende, B.T. O'Neill, H. Bugger, et al. Enhanced cardiac Akt/protein kinase B signaling contributes to pathological cardiac hypertrophy in part by impairing mitochondrial function via transcriptional repression of mitochondrion-targeted nuclear genes. *Mol Cell Biol*, 35 (2015), pp. 831-846.
32. A. Plotnikov, E. Zehorai, S. Procaccia, R. Seger. The MAPK cascades: signaling components, nuclear roles and mechanisms of nuclear translocation. *Biochim Biophys Acta*, 1813 (2011), pp. 1619-1633.
33. S. Israeli-Rosenberg, A.M. Manso, H. Okada, R.S. Ross. Integrins and integrin-associated proteins in the cardiac myocyte. *Circ Res*, 114 (2014), pp. 572-586.
34. J. Tromp, A.A. Voors, C.S.P. Lam. Heart failure with mid-range ejection fraction: causes and consequences. *Eur J Heart Fail*, 20 (2018), pp. 660-662.

---

**PALAVRAS-CHAVE biomarcadores, IC-FEP, ICFER, análise de rede, fisiopatologia**

---

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

## COMENTÁRIO EDITORIAL

# Identificação de mecanismos fisiopatológicos em insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida em comparação com mecanismos fisiopatológicos em insuficiência cardíaca com fração preservada

Maria da Consolação V Moreira\*

## INTRODUÇÃO

Os últimos 30 anos testemunharam grandes avanços na compreensão, diagnóstico e tratamento da síndrome complexa da insuficiência cardíaca (IC). Surgiram grandes estudos randomizados, controlados, com múltiplas intervenções, com impacto positivo na melhora dos sintomas, qualidade de vida, redução de hospitalização e mortalidade dos pacientes com IC e fração de ejeção reduzida (ICFER) (1,2,3). Entretanto, a controvérsia permanece, se a insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) é uma variante da ICFER, uma entidade distinta, ou constitui, meramente, uma consequência do envelhecimento e as suas comorbidades (1,2). Os grandes estudos randomizados prévios com os fármacos clássicos que se mostraram benéficos na ICFER, foram desapontadores na ICFEP (1,2,4). Essa falta de resposta pode ser, em parte, devida ao fato de que estas duas doenças possam ter diferenças fundamentais nos fenótipos e fisiopatologia (5-7). Os pacientes com ICFEP tipicamente apresentam uma ou mais comorbidades, tais como: idade avançada, obesidade, hipertensão arterial sistêmica, diabetes, doença renal crônica ou pulmonar, as quais têm impacto negativo no prognóstico (1,2,5). Recentemente, tem sido levantada a hipótese de que a ICFEP deriva de uma cascata de eventos, na qual a inflamação microvascular é a via

final comum ligando a ICFEP às comorbidades. Esta resposta inflamatória afeta o endotélio vascular coronariano e reduz a biodisponibilidade de óxido nítrico afetando diretamente os miócitos cardíacos e causando hipertrofia celular e endurecimento cardíaco (6,7).

As novas Diretrizes de IC introduziram o termo “insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária” (ICFEI), ou seja, FEVE entre 40-49% (1,2). Todavia, a FEVE não é um marcador ideal para classificar a IC, e a FEVE pode mudar com o tratamento (8). Entretanto, a FEVE continua sendo o marcador mais comumente utilizado.

Outras modalidades de marcadores podem refinar a caracterização da IC, mas seu impacto na rotina clínica ainda não foi estabelecido. Considerando a heterogeneidade da IC e a dificuldade em sua caracterização, particularmente a ICFEP, uma abordagem personalizada com multimarcadores, tal como o ocorre na oncologia, poderia melhorar a classificação e caracterização da IC (8,9). Na atualidade, os avanços na biologia molecular produziram um grande número de biomarcadores que são capazes de capturar objetivamente aspectos distintos da fisiopatologia da IC, o que aliados à estatística moderna são capazes de extrair informações de grandes bancos de dados clínicos (10).

A análise de rede é uma ferramenta para obter novo conhecimento sobre vias de doenças e fisiopatologia, estudando as correlações proteína-proteína (biomarcador-biomarcador) (11).

\*Professora Titular da Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil.

## RESUMO DO ARTIGO

---

No presente artigo os autores reanalisaram a IC aplicando técnicas analíticas avançadas utilizando-se um grande banco de dados de biomarcadores de uma coorte de pacientes com fenótipos bem definidos, com o objetivo de compreender as vias moleculares de dois grupos de pacientes com ICFER e ICFEP (12). Foi realizada uma análise de rede enriquecida por interações baseadas em conhecimento para descobrir mecanismos biológicos que são únicos para pacientes com ICFER e ICFEP.

Foram analisados dados dos pacientes do projeto BIOSTAT-CHF (BIOlogy Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure), que foi descrito em outros estudos (13-17).

Em resumo, o BIOSTAT-CHF incluiu 2 coortes de pacientes com IC incluídos na Escócia e na Europa. O objetivo do estudo BIOSTAT-CHF foi caracterizar as vias biológicas relacionadas à resposta/não resposta à terapia farmacológica recomendada pelas diretrizes para IC. Portanto, os pacientes tiveram que ser tratados de forma subótima para serem incluídos no estudo. Foi utilizada a coorte escocesa do estudo BIOSTAT-CHF como coorte de estudo primária e a coorte europeia do estudo BIOSTAT-CHF como coorte de validação porque essa era uma população menos selecionada. A coorte escocesa consistia em 1.738 pacientes de 6 centros na Escócia, no Reino Unido. Os pacientes deviam ter  $\geq 18$  anos, com diagnóstico de IC e internados previamente com IC, necessitando de tratamento diurético. Os biomarcadores foram medidos em 1.707 do total de 1.738 pacientes. Desses pacientes, a ecocardiografia estava disponível em 1.544 pacientes. Os achados foram validados na coorte europeia do estudo BIOSTAT-CHF, que originalmente consistia em 2.516 pacientes com IC de 69 centros em 11 países europeus.

Os pacientes das duas coortes foram tratados de forma subótima com IECA/BRA e/ou betabloqueadores e anteciparam o início ou a titulação mais alta dos IECA/ BRA e dos betabloqueadores para doses-alvo recomendadas.

Para caracterizar adequadamente os perfis de biomarcadores em pacientes com ICFER e ICFEP, foram avaliados os perfis de biomarcadores únicos para pacientes com ICFER e ICFEP, que não mostraram sobreposição com ICFEI. A ICFER foi definida como tendo FEVE  $< 40\%$ , a ICFEI foi definida como tendo FEVE de  $40\%$  a  $49\%$ , e a ICFEP foi definida como tendo FEVE  $\geq 50\%$ .

Um grande painel com 92 biomarcadores de uma ampla gama de domínios fisiopatológicos foi medido nas coortes escocesas e europeias. Noventa e duas proteínas foram medidas usando uma técnica de alto rendimento, que mede proteínas com relação cardiovascular simultaneamente em amostras de plasma

de  $1\text{-}\mu\text{l}$ . Em resumo, foram realizadas análises de rede utilizando-se correlações únicas entre proteínas (biomarcadores) dentro da ICFER, ICFEI e ICFEP. Para investigar as diferenças nos perfis de biomarcadores entre ICFER e ICFEP, foram extraídas correlações pareadas que passaram um ponto de corte do valor  $p$  corrigido para comparações múltiplas.

No total, 65 correlações de biomarcadores passaram o ponto de corte do valor de  $p$  em ICFER, ICFEI e ICFEP em ambas as coortes escocesa e europeia. Dessas, 45 correlações de biomarcadores passaram o ponto de corte do valor  $p$  em ICFER e poderiam ser validadas com sucesso na coorte europeia. Das 45 correlações significativas, 8 foram únicas para ICFER apenas. Pacientes com ICFEP mostraram 40 correlações significativas que poderiam ser validadas com sucesso; do total de 40 correlações, 6 eram únicas para ICFEP. Houve considerável sobreposição entre ICFER, ICFEI e ICFEP com um total de 27 correlações significativas que foram compartilhadas.

As proteínas encontradas na análise de rede, que foi enriquecida pelo conhecimento existente sobre as interações de biomarcadores, foram traduzidas em vias biológicas que eram tipicamente relacionadas a ICFER e ICFEP. As 10 vias mais representadas na ICFER foram caracterizadas por processos relacionados à atividade do fator de transcrição de ligação ao DNA, fosforilação de peptidil-serina, processos metabólicos de proteínas celulares, bem como a regulação em processos biossintéticos de óxido nítrico. Em contraste, as 10 vias super-representadas em pacientes com ICFEP foram caracterizadas por processos inflamatórios, incluindo resposta a citocinas, organização da matriz extracelular, bem como resposta a lipopolissacarídeos e inflamação. Na ICFEI, as 10 vias reguladas para cima foram relacionadas à degranulação de neutrófilos, migração de leucócitos e atividade do fator de transcrição de ligação ao DNA.

## IMPLICAÇÕES

---

Este estudo evidencia que vias moleculares subjacentes de uma síndrome complexa como a IC, potencialmente poderiam identificar subgrupos de pacientes que poderiam se beneficiar de estratégias terapêuticas mais individualizadas. Os biomarcadores poderiam ser facilmente medidos e, os dados analisados por intermédio de técnicas analíticas modernas, cujos resultados poderiam influenciar não só na tomada de decisão clínica como no desenvolvimento de futuros fármacos para diferentes subgrupos de pacientes com IC. Sinalizam com a Medicina de precisão.

Os autores confirmam a ideia de que a ICFEP é uma doença muito heterogênea e, portanto, seu tratamento

ainda não foi estabelecido em face dos grandes estudos negativos. Os mecanismos fisiopatológicos da ICFER e ICFEP são diferentes. O tratamento de pacientes com ICFEP deveria focar na inflamação como um mecanismo fisiopatológico central? Futuras análises de rede baseadas em biomarcadores poderiam identificar mecanismos adicionais da doença. Existem muitos desafios futuros.

## CONCLUSÕES

O presente estudo demonstra que vias biológicas únicas para ICFER estão associadas a aumento do metabolismo e hipertrofia celular. Vias biológicas únicas para ICFEP estão relacionadas à inflamação, degranulação de neutrófilos e sinalização de integrinas.

## REFERÊNCIAS

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2017 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). *Eur Heart J* 2016;37:2129-200.
2. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:776-803.
3. McMurray JJ. Improving outcomes in heart failure: a personal perspective. *Eur Heart J* 2015;36:3467-3470.
4. Komajda M, Isnard R, Cohen-Solal A, Metra M, Pieske B, Ponikowski P, Voors AA, Dominjon F, Henon-Goburdhun C, Pannaux M, Bohm M; preserved left ventricular ejection fraction chronic heart failure with ivabradine study (EDIFY) Investigators. Effect of ivabradine in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the EDIFY randomized placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1495-1503.
5. Lund LH. The Inescapable Heterogeneity of Heart Failure. *J Card Fail* 2017;23: 351-352.
6. W.J. Paulus, C. Tschope. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*, 62 (2013), pp. 263-271.
7. B.A. Borlaug. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*, 11 (2014), pp. 507-515.
8. Rastogi A, Novak E, Platts AE, Mann DL. Epidemiology, pathophysiology and clinical outcomes for heart failure patients with a mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail*; 2017; 19: 1597-1605
9. Lund LH. The Inescapable Heterogeneity of Heart Failure. *J Card Fail* 2017;23: 351-352.
10. Krumholz HM. Big data and new knowledge in medicine: the thinking, training, and tools needed for a learning health system. *Health Aff (Millwood)* 2014;33:1163-70.
10. Gyongyosi M, Winkler J, Ramos I, Do QT, Firat H, McDonald K, Gonzalez A, Thum T, Diez J, Jaisser F, Pizard A, Zannad F. Myocardial fibrosis: biomedical research from bench to bedside. *Eur J Heart Fail* 2017;19:177-191.
11. S. Sanders-van Wijk, V. van Empel, N Davarzani, et al. Circulating biomarkers of distinct pathophysiological pathways in heart failure with preserved vs. reduced left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail*, 17 (2015), pp. 1006-1014.
12. Tromp J, Westenbrink BD, Ouwerkerk W, et al. Identifying pathophysiological mechanisms in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1081-90.
13. A.A. Voors, S.D. Anker, J.G. Cleland, et al. A systems BIOlogy Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure: rationale, design, and baseline characteristics of BIOSTAT-CHF. *Eur J Heart Fail*, 18 (2016), pp. 716-726.
14. W. Ouwerkerk, A.A. Voors, S.D. Anker, et al. Determinants and clinical outcome of up-titration of ACE-inhibitors and beta-blockers in patients with heart failure: a prospective European study. *Eur Heart J*, 38 (2017), pp. 1883-1890.
15. A. Bayes-Genis, A.A. Voors, F. Zannad, J.L. Januzzi, A. Mark Richards, J. Diez. Transitioning from usual care to biomarker-based personalized and precision medicine in heart failure: call for action. *Eur Heart J*, 133 (2017), pp. 226-231.
16. J.P. Ferreira, P. Rossignol, J.-L. Machu, et al. Mineralocorticoid receptor antagonist pattern of use in heart failure with reduced ejection fraction: findings from BIOSTAT-CHF. *Eur J Heart Fail*, 19 (2017), pp. 1284-1293.
17. A.A. Voors, W. Ouwerkerk, F. Zannad, et al. Development and validation of multivariable models to predict mortality and hospitalization in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*, 19 (2017), pp. 627-634.

ARTIGO ORIGINAL

# Desfechos de longo prazo após uso ou não de circulação extracorpórea em cirurgia de revascularização miocárdica por cirurgiões experientes



Joanna Chikwe, MD,<sup>ab</sup> Timothy Lee, MD,<sup>a</sup> Shinobu Itagaki, MD, MSC,<sup>a</sup> David H. Adams, MD,<sup>a</sup> Natalia N. Egorova, PHD<sup>c</sup>

## RESUMO

**CONTEXTO** Os benefícios de longo prazo do uso ou não de circulação extracorpórea (CEC) em cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) são controversos.

**OBJETIVOS** Os autores buscaram comparar sobrevivência e morbidade em longo prazo após CRM com *versus* sem CEC.

**MÉTODOS** Registros administrativos e médicos obrigatórios do Departamento de Saúde de New Jersey, EUA, foram conectados de modo a identificar pacientes que foram submetidos a CRM entre 2005 e 2011, por cirurgiões que haviam realizado pelo menos 100 operações de CRM com ou sem CEC. Sobrevida, acidentes vasculares cerebrais (AVCs), infartos do miocárdio, novas revascularizações e novas necessidades de diálise foram comparadas utilizando a modelagem de Cox, escores de propensão e análise de variáveis instrumentais. O acompanhamento médio foi de 6,8 anos (intervalo: 0 a 11,0 anos); a última data de acompanhamento foi 31 de dezembro de 2015.

**RESULTADOS** Entre 42.570 pacientes de CRM, 6.950 dos que foram submetidos a CRM sem CEC e 15.295 dos que foram submetidos a CRM com CEC encaixaram-se nos critérios do estudo. A CRM sem CEC foi associada a uma mortalidade maior [33,4% vs. 29,6% em 10 anos; razão de risco (RR): 1,11; intervalo de confiança de 95% (IC): 1,04 a 1,18;  $p = 0,002$ ] em comparação com CRM com CEC. A CRM sem CEC foi associada a um risco aumentado de revascularização incompleta (15,7% vs. 8,8%;  $p < 0,001$ ), o que foi um preditor de mortalidade tardia (RR: 1,10; IC 95%: 1,03 a 1,17%;  $p = 0,006$ ); e taxas maiores de nova revascularização (15,4% vs. 14,0% em 10 anos; RR: 1,17; IC 95% 1,01 a 1,37;  $p = 0,048$ ). Não houve diferenças significativas na taxa de AVCs, infartos do miocárdio ou nova diálise.

**CONCLUSÕES** Neste registro clínico obrigatório, o não uso de CEC foi associado ao aumento de revascularizações incompletas, novas revascularizações e mortalidade em 10 anos em comparação com a CRM com CEC, o que sugere que a CRM com CEC pode ser a opção mais adequada para pacientes submetidos a revascularização cirúrgica. (J Am Coll Cardiol 2018;72:1478-86) © 2018 Publicado por Elsevier em nome da American College of Cardiology Foundation.

A cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) é um tratamento efetivo para pacientes com doença de artérias coronárias extensa (1, 2). Essa operação é uma das realizadas com mais frequência no mundo, e é mais comumente realizada utilizando-se a circulação extracorpórea (CEC), a qual permite que anastomoses coronárias sejam executadas no coração

parado (3, 4). Técnicas para facilitar a CRM no coração ativo sem uso de CEC foram desenvolvidas para reduzir as complicações associadas à CEC e à manipulação da aorta (5). As estratégias de CRM sem e com CEC foram comparadas em ensaios clínicos randomizados (6, 7, 8, 9, 10). Ensaios cirúrgicos randomizados são o modo mais eficaz de mitigar confundidores não mensurados



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



<sup>a</sup>Department of Cardiovascular Surgery, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nova York, Nova York; <sup>b</sup>Department of Surgery, The State University of New York, Stony Brook, Nova York, Nova York; e <sup>c</sup>Department of Population Health Science and Policy, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nova York, Nova York. A Icahn School of Medicine at Mount Sinai recebe pagamentos de *royalties* da Edwards Lifesciences por propriedade intelectual relacionada ao desenvolvimento de 2 anéis de reparo da valva mitral, e da Medtronic por propriedade intelectual relacionada ao desenvolvimento de um anel de reparo para valva tricúspide. Dra. Chikwe recebeu honorários de palestrante da Edwards Lifesciences. Todos os demais autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

Manuscrito recebido em 17 de junho de 2018; aceito em 2 de julho de 2018.

**ABREVIATURAS  
E ACRÔNIMOS**

**AVC** = acidente vascular cerebral  
**CEC** = circulação extracorpórea  
**CRM** = cirurgia de revascularização miocárdica  
**IC** = intervalo de confiança  
**ICP** = intervenção coronariana percutânea  
**RR** = razão de risco

e o viés de seleção, mas costumam não possuir a capacidade de analisar subgrupos de pacientes, geralmente envolvem pacientes e cirurgiões extremamente seletos, e fornecem um acompanhamento limitado, o que reduz o potencial de generalização dos resultados. Dados complementares podem ser obtidos através de registros clínicos não randomizados com acompanhamento de longo prazo em populações maiores que representem melhor a prática clínica. Nosso objetivo foi comparar desfechos de longo prazo de CRM sem e com CEC em pacientes identificados por meio de um registro clínico obrigatório contemporâneo.

**MÉTODOS**

**DESENHO DO ESTUDO.** Esta análise de coorte retrospectiva inclui pacientes com coronariopatias que foram submetidos a CRM sem ou com CEC entre 1º de janeiro de 2005 e 31 de dezembro de 2011, em New Jersey, EUA. O estudo foi aprovado por conselhos de revisão institucional do Departamento de Saúde de New Jersey e da instituição dos autores, incluindo uma dispensa de consentimento informado.

**REGISTROS.** Os pacientes foram identificados através de uma base de dados clínicos, o Open Heart Surgery Registry, um registro obrigatório de cirurgia cardíaca de New Jersey iniciado em 1994. Mantido pelo Departamento de Saúde de New Jersey, o registro coteja dados coletados por profissionais clínicos em cada hospital participante, realiza auditorias de dados trimestrais, e emprega médicos auditores externos para verificar os dados anualmente. Exige-se de todos os hospitais estaduais habilitados que enviem dados a respeito de cada paciente de cirurgia cardíaca, sem exceções, e, portanto, esse registro clínico engloba todas as CRMs sendo realizadas no estado.

Para obter dados de desfechos clínicos de longo prazo, esse registro clínico foi conectado a 3 bases de dados, cada uma administrada pelo Departamento de Saúde de New Jersey. Foram as seguintes: o registro de Cateterismos Cardíacos de New Jersey, uma base de dados clínica obrigatória de cateterismos; o Sistema de Coleta de Dados de Alta Hospitalar de New Jersey, uma base de dados administrativos obrigatória que coleta prospectivamente dados quanto a visitas hospitalares a partir de 1994 e consultas ambulatoriais a partir de 2004; e o registro de óbitos das Estatísticas Vitais de New Jersey, que contém todos os óbitos conhecidos por qualquer estado ou agência federal. Essas bases de dados foram conectadas por meio de pareamento probabilístico, e os pacientes foram pareados com uma

taxa de sucesso de 98%. Informações adicionais estão disponíveis no [Apêndice On-line](#).

**POPULAÇÃO DO ESTUDO.** Os pacientes foram considerados elegíveis para inclusão caso houvessem sido submetidos a CRM isolada. Os critérios de exclusão foram outras cirurgias cardíacas concomitantes ou prévias, instabilidade hemodinâmica (choque pré-operatório, ressuscitação cardiopulmonar ou necessidade de inotrópicos) e *status* de urgência. Além disso, pacientes com identificadores pessoais ou de cirurgião ausentes e residentes de fora de New Jersey foram excluídos para maximizar a coleta de desfechos tardios.

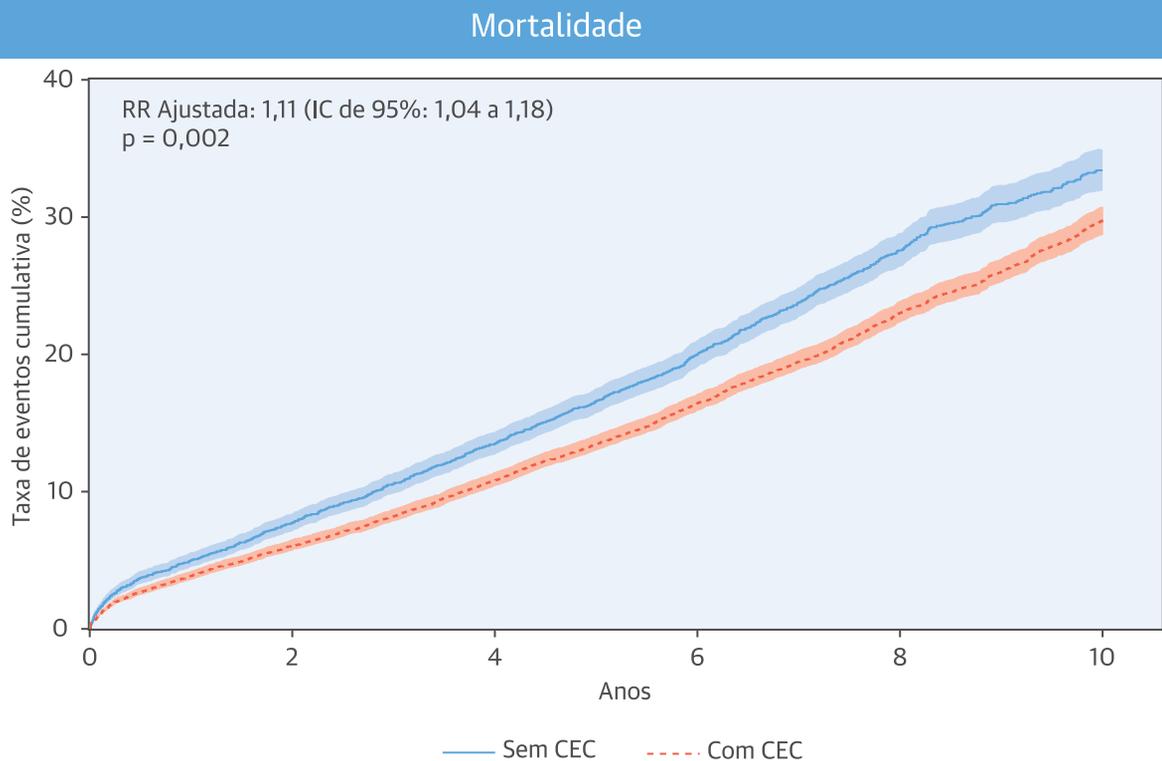
CRMs sem e com CEC foram determinadas utilizando a alocação de registros clínicos, a qual forneceu um indicador de conversões do não uso para o uso de CEC, identificando assim o subgrupo de pacientes destinados à CRM sem CEC, mas submetidos à CRM com CEC. O estudo foi concebido com base na intenção de tratar, e o subgrupo de conversão de sem CEC para com CEC foi considerado CRM sem CEC. Através das variáveis de registro clínico, definiu-se revascularização incompleta como um número maior de áreas acometidas do que enxertos colocados. Tratamentos híbridos foram identificados como procedimentos de revascularização miocárdica uniarterial sem CEC que utilizam uma abordagem minimamente invasiva em pacientes com mais de 1 área acometida e que foram submetidos a intervenção coronária percutânea (ICP) dentro de 90 dias após a cirurgia.

**CRITÉRIOS DO CIRURGIÃO.** Para reduzir o efeito do viés de experiência diferencial, incluímos critérios específicos para cirurgiões, utilizados em ensaios clínicos randomizados controlados baseados em experiência (8, 11). Os pacientes foram incluídos apenas caso seus cirurgiões houvessem realizado mais de 100 vezes o procedimento pertinente. Esses critérios de qualificação foram baseados em dados processuais a partir de 1994. No total, 49 dos 83 cirurgiões que realizaram CRM sem CEC, e 71 dos 86 cirurgiões que realizaram CRM com CEC encaixaram-se nos critérios de qualificação de cirurgiões. O número médio de CRMs completadas por esses cirurgiões no momento do procedimento inicial era 905 para CRM sem CEC e 953 para CRM com CEC, respectivamente, com uma média de 79 casos de CRM sem CEC e 137 com CEC completados durante os 365 dias imediatamente antes da cirurgia.

**DESFECHOS DO ESTUDO.** O desfecho primário foi a mortalidade por todas as causas. Os pacientes foram acompanhados desde a data da CRM inicial até 31 de dezembro de 2015. Os óbitos foram identificados a partir do registro de óbitos das Estatísticas Vitais de New Jersey. Desfechos secundários incluíram acidente

TABELA 1 Características basais dos pacientes submetidos a CRM								
	Coorte primária				Coorte pareada por propensão			
	Sem CEC (n = 6.950)	Com CEC (n = 15.295)	Dif Pad, %	Valor de p	Sem CEC (n = 3.975)	Com CEC (n = 3.975)	Dif Pad, %	Valor de p
<b>Dados sociodemográficos</b>								
Idade, anos	67,2 ± 11,0	66,4 ± 10,6	7,6	<0,001	67,0 ± 11,2	67,0 ± 10,7	0,5	0,77
Sexo feminino	1.920 (27,6)	3.672 (24,0)	8,3	<0,001	1.051 (26,4)	1.062 (26,7)	0,9	0,78
Operação urgente	4.219 (60,7)	9.811 (64,2)	7,1	<0,001	2.475 (62,3)	2.501 (62,9)	0,1	0,54
<b>Comorbidades</b>								
Índice de massa corporal, kg/m <sup>2</sup>	29,2 ± 6,4	29,4 ± 6,0	3,0	0,038	29,3 ± 6,5	29,3 ± 6,7	0,0	0,78
<b>Infarto do miocárdio prévio</b>								
Sem histórico	4.084 (58,8)	9.163 (59,9)	2,3		2.316 (58,3)	2.315 (58,2)	1,6	
0 a 23 h	64 (0,9)	133 (0,9)	0,5		33 (0,8)	30 (0,8)	2,6	
1 a 7 dias	1.115 (16,0)	2.650 (17,3)	3,4	0,001	665 (16,7)	666 (16,8)	0,3	0,77
8 a 21 dias	318 (4,6)	675 (4,4)	0,8		175 (4,4)	190 (4,8)	0,7	
>21 dias	1.369 (19,7)	2.674 (17,5)	5,7		787 (19,8)	774 (19,5)	0,8	
ICP prévia	1.382 (19,9)	2.714 (17,7)	5,5	<0,001	754 (19,0)	748 (18,8)	0,3	0,86
<b>Classificação funcional da NYHA</b>								
I	756 (10,9)	1.824 (11,9)	3,3		476 (12,0)	477 (12,0)	1,4	
II	2.968 (42,7)	5.121 (33,5)	19,1	<0,001	1.697 (42,7)	1.680 (42,3)	1,6	0,77
III	2.490 (35,8)	6.277 (41,0)	10,7		1.426 (35,9)	1.455 (36,6)	0,7	
IV	736 (10,6)	2.073 (13,6)	9,1		376 (9,5)	363 (9,1)	2,4	
AVC prévio	1.058 (15,2)	1.929 (12,6)	7,6	<0,001	586 (14,7)	577 (14,5)	0,8	0,77
<b>Doença renal</b>								
Ausência de doença renal	6.454 (92,9)	14.427 (94,3)	6,0		3.693 (92,9)	3.703 (93,2)	0,6	
Dependência de diálise	213 (3,1)	405 (2,7)	2,5	<0,001	125 (3,1)	123 (3,1)	0,0	0,84
Creatinina >2,3 mg/dL	283 (4,1)	463 (3,0)	5,7		157 (4,0)	149 (3,8)	0,8	
Doença vascular periférica	1.186 (17,1)	2.172 (14,2)	7,9	<0,001	660 (16,6)	674 (17,0)	0,1	0,67
<b>Diabetes</b>								
Ausência de diabetes	40,04 (57,6)	8.905 (58,2)	1,2		2.273 (57,2)	2.289 (57,6)	2,7	
Diabetes com dependência de insulina	877 (12,6)	1.856 (12,1)	1,5	0,54	508 (12,8)	537 (13,5)	0,0	0,57
Diabetes sem dependência de insulina	2.069 (29,8)	4.534 (29,7)	0,3		1.194 (30,0)	1.149 (28,9)	2,9	
<b>Histórico de tabagismo</b>								
Sem histórico de tabagismo	2.722 (39,2)	6.095 (39,8)	1,4		1.550 (39,0)	1.615 (40,6)	0,1	
Tabagismo atual (≤1 mês)	1.417 (20,4)	2.968 (19,4)	2,5	0,22	784 (19,7)	772 (19,4)	3,5	0,10
Tabagismo prévio (>1 mês)	2.811 (40,5)	6.232 (40,8)	0,6		1.641 (41,3)	1.588 (40,0)	2,9	
<b>DPOC</b>								
Nenhuma	5.625 (80,9)	12.972 (84,8)	10,3		3.300 (83,0)	3.307 (83,2)	0,3	
Leve	717 (10,2)	1.339 (8,8)	5,3	<0,001	368 (9,3)	379 (9,5)	1,3	0,85
Moderada ou grave	608 (8,8)	984 (6,4)	0,9		307 (7,7)	289 (7,3)	1,1	
Insuficiência cardíaca	1.044 (15,0)	2.203 (14,4)	1,8	0,23	633 (15,9)	644 (16,2)	2,0	0,74
Hipertensão	6.069 (87,3)	13.146 (85,9)	4,0	0,006	3.461 (87,1)	3.442 (86,6)	2,6	0,53
Fibrilação atrial	681 (9,8)	1.321 (8,6)	4,0	0,005	376 (9,5)	382 (9,6)	0,6	0,82
Insuficiência hepática	331 (4,8)	756 (4,9)	0,8	0,56	205 (5,2)	188 (4,7)	0,4	0,38
Câncer	893 (12,9)	1.854 (12,1)	2,2	0,13	513 (12,9)	508 (12,8)	4,4	0,87
<b>Função cardíaca</b>								
<b>Fração de ejeção</b>								
<35%	666 (9,6)	1.642 (10,7)	3,8		390 (9,8)	386 (9,7)	0,4	
35% a 50%	2.995 (43,1)	7.136 (46,7)	7,2	<0,001	1.738 (43,7)	1.699 (42,7)	3,6	0,75
>50%	3.289 (47,3)	6.517 (42,6)	9,5		1.847 (46,5)	1.890 (47,6)	3,4	
<b>Número de vasos acometidos</b>								
Estenose de tronco de coronária esquerda >50%	2.480 (35,7)	5.449 (35,6)	0,1	0,93	1.445 (36,4)	1.418 (35,7)	0,1	0,53
1	464 (6,7)	324 (2,1)	22,4		163 (4,1)	163 (4,1)	2,4	
2	1.368 (19,7)	2.741 (17,9)	4,5	<0,001	778 (19,6)	777 (19,6)	1,0	0,38
3	5.118 (73,6)	12.230 (80,0)	15,0		3.034 (76,3)	3.035 (76,4)	2,1	

Os valores correspondem a média ± DP ou n (%), a menos que se indique o contrário. Apresenta características basais dos pacientes na coorte de estudo primária e na coorte pareada por propensão. Escores de propensão foram calculados por meio de regressão logística adaptada para tratamento sem CEC, controlando para todas as covariáveis dos pacientes, com os pacientes agrupados por hospital (C-statistic = 0,86). O pareamento foi realizado de modo "um a um" com tamanho do calibre de 0,10 do logit do escore de propensão. AVC = acidente vascular cerebral; CEC = circulação extracorpórea; CRM = cirurgia de revascularização miocárdica; Dif Pad = diferença padronizada; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; ICP = intervenção coronariana percutânea; NYHA = New York Heart Association.

**ILUSTRAÇÃO CENTRAL** Mortalidade em longo prazo após uso ou não de circulação extracorpórea em cirurgia de revascularização miocárdica

Chikwe, J. et al. J Am Coll Cardiol. 2018;72(13):1478-86.

São apresentadas as taxas de mortalidade cumulativas não ajustadas entre as coortes sem CEC (linha azul contínua) e as com CEC (linha laranja pontilhada) bem como intervalos de confiança (IC) de 95% para mortalidade cumulativa (áreas sombreadas), calculados pela análise de Kaplan-Meier. Razões de risco (RR) e valores de p estão ajustados ao risco e foram calculados por meio do modelo de risco proporcional de Cox, controlando para todas as covariáveis dos pacientes, com os pacientes agrupados por cirurgião e hospital. CEC = circulação extracorpórea.

vascular cerebral (AVC), infarto do miocárdio, nova revascularização e nova insuficiência renal com necessidade de diálise. AVC foi definido como um evento vascular cerebral durante a internação inicial (mas que não estava presente no momento da internação inicial) ou o diagnóstico primário de internações subsequentes; eventos isquêmicos transitórios foram excluídos. Infarto do miocárdio foi definido como um infarto do miocárdio ocorrido durante a internação inicial (mas que não estava presente no momento da internação inicial), ou o diagnóstico primário de internações subsequentes. Nova revascularização foi definida como uma ICP pós-operatória ou uma nova CRM. Nova insuficiência renal com necessidade de diálise foi definida como diálise pós-operatória em pacientes sem histórico de diálise pré-operatória.

**ANÁLISE ESTATÍSTICA.** Variáveis contínuas são apresentadas como média  $\pm$  DP. Variáveis categóricas

são expressas como proporções. As diferenças basais entre pacientes submetidos a CRM sem e com CEC foram detectadas por meio do teste *t* de Student para variáveis contínuas com distribuição normal e do teste de qui-quadrado de Pearson para variáveis categóricas e diferenças padronizadas tanto para variáveis contínuas como para as categóricas.

As taxas de eventos cumulativos para a mortalidade foram estimadas por meio da análise de Kaplan-Meier. As taxas de eventos cumulativos para infarto do miocárdio, AVC, nova revascularização e nova insuficiência renal dependente de diálise foram estimadas por meio da análise de riscos competitivos com óbito como evento competitivo. Para cada desfecho, o efeito da cirurgia sem CEC foi determinado por meio de modelos de risco proporcional de Cox (12), ajustados às seguintes covariáveis: idade do paciente, sexo, raça, *status* de seguro, índice de massa corporal, infarto do miocárdio prévio, ICP

prévia, AVC prévio, doenças renais, doenças vasculares periféricas, diabetes, histórico de tabagismo, doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência cardíaca, hipertensão, fibrilação atrial, insuficiência hepática, câncer, fração de ejeção do ventrículo esquerdo, estenose de tronco de coronária esquerda, número de vasos acometidos, ano da cirurgia, uso de múltiplos enxertos arteriais e uso de betabloqueadores pré-operatórios, aspirina, estatina, inibidores de glicoproteínas IIb/IIIa, inibidores de adenosina trifosfato e varfarina (mais informações nas Tabelas On-Line 1 e 2). De modo a controlar o efeito do cirurgião e do hospital, os pacientes foram aglomerados por cirurgião e hospital utilizando-se uma abordagem marginal de Cox com um estimador robusto (sanduíche) de variância (13).

Diferenças significativas nos efeitos de tratamento entre os subgrupos foram analisadas por meio da inclusão de um termo de interação nos modelos de Cox entre o tratamento sem CEC e as covariáveis. As análises de subgrupos incluíram coortes estratificadas de acordo com idade do paciente, sexo, índice de massa corporal, estado de diabetes, doenças renais, histórico de AVC, fração de ejeção, presença de lesão de tronco de coronária esquerda, número de vasos acometidos, completude da revascularização e volume de cirurgões no ano anterior à cirurgia. Para avaliar a validade dos achados do estudo, realizamos diversas análises de sensibilidade (Apêndice On-Line). Primeiramente, eliminamos o limite mínimo de experiência por parte dos cirurgões e examinamos o efeito do tratamento sem CEC na coorte geral de pacientes. Em segundo lugar, para considerar o impacto da conversão do não uso para o uso de CEC, as análises foram repetidas com o subgrupo de conversão do não uso para o uso de CEC sendo tratado como CRMs com CEC (com base nos pacientes tratados), ou como uma coorte separada (subgrupo de conversão), ou sendo excluído. Em terceiro lugar, utilizou-se pareamento por escore de propensão para criar grupos de comparação com características basais semelhantes (14). O escore de propensão foi calculado utilizando-se regressão logística apropriada para CRM sem CEC, ajustada a todas as covariáveis mensuradas, com os pacientes agrupados por hospital. O C-statistic para o modelo foi de 0,86. O pareamento foi efetuado de modo “um a um” com tamanho do calibre de 0,10 do logit do escore de propensão. Após o pareamento por escore de propensão, as diferenças nas características basais entre pacientes em cada grupo foram detectadas por meio de um teste *t* pareado para variáveis contínuas com distribuição normal e de um teste de McNemar para variáveis categóricas e diferenças padronizadas. Para quantificar o efeito da cirurgia sem CEC na mortalidade de longo prazo na coorte pareada por propensão, adequamos um único modelo de Cox à mortalidade,

**TABELA 2 Desfechos de longo prazo após CRA sem ou com CEC**

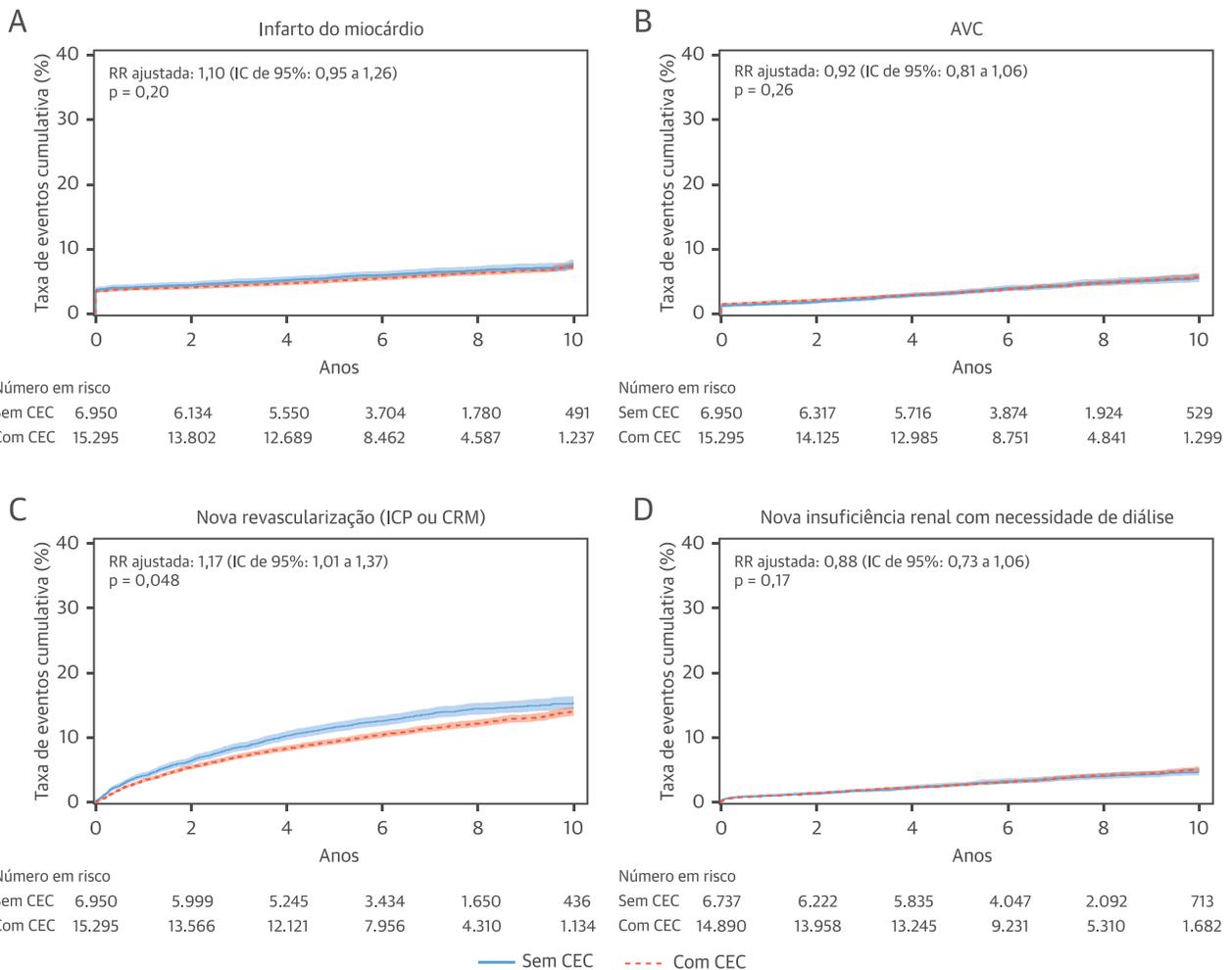
	Taxa de eventos cumulativa em 10 anos, % (IC de 95%)		Razão de risco ajustada (IC de 95%)
	Sem CEC (n = 6.950)	Com CEC (n = 15.295)	
Mortalidade	33,4 (31,9-34,9)	29,6 (28,7-30,7)	1,11 (1,04-1,18)
Infarto do miocárdio	7,5 (6,8-8,4)	7,3 (6,8-7,9)	1,10 (0,95-1,26)
Acidente vascular cerebral	5,6 (4,9-6,3)	5,7 (5,2-6,2)	0,92 (0,81-1,06)
Nova revascularização	15,4 (14,4-16,4)	14,0 (13,3-14,7)	1,17 (1,01-1,37)
ICP	14,7 (13,7-15,7)	13,3 (12,7-14,0)	1,18 (1,01-1,39)
CRM	0,9 (0,7-1,2)	0,9 (0,7-1,2)	0,96 (0,68-1,38)
Nova diálise	4,7 (4,1-5,3)	5,0 (4,6-5,5)	0,88 (0,73-1,06)

Apresenta taxas de eventos cumulativos não ajustadas entre os coortes sem e com CEC, calculadas pela análise de Kaplan-Meier (para o desfecho de mortalidade), ou por análise de riscos competitivos (para os desfechos de infarto do miocárdio, AVC, nova revascularização, nova insuficiência renal com necessidade de diálise) com o risco competitivo de óbito. Razões de risco estão ajustadas ao risco e foram calculadas por meio do modelo de risco proporcional de Cox, controlando para todas as covariáveis dos pacientes, com os pacientes agrupados por cirurgião e hospital. A análise de nova insuficiência renal com necessidade de diálise exclui pacientes com necessidade de diálise pré-operatória (213 pacientes sem CEC e 405 pacientes com CEC).  
 CEC = circulação extracorpórea; CRM = cirurgia de revascularização do miocárdio; IC = intervalo de confiança; ICP = intervenção coronariana percutânea.

ajustando apenas à cirurgia sem CEC, com os pacientes agrupados em pares pareados. Também utilizamos os mesmos escores de propensão para efetuar uma análise de sobrevivência por meio da ponderação por probabilidade inversa (15, 16).

Por fim, variáveis instrumentais foram utilizadas para contemplar possíveis variáveis confundidoras não observadas (17, 18, 19, 20, 21). Neste estudo, o instrumento foi definido como a taxa de CRMs sem *versus* com CEC realizadas pelo cirurgião durante os 365 dias imediatamente anteriores ao procedimento inicial. Verificamos que esse instrumento foi fortemente associado ao tratamento, com uma estatística F no primeiro estágio de 5.950 (uma estatística F >10 é geralmente considerada o limite para um instrumento viável) (20). Identificamos, então, coortes de pacientes cujos cirurgões demonstraram uma forte preferência por cirurgia sem ou com CEC (≥90% dos casos no último ano trabalharam com 1 tipo de procedimento) e, entre esse subconjunto de pacientes, calculamos o impacto do tratamento sem CEC na mortalidade de longo prazo utilizando uma regressão de dois estágios (20, 21). Essa análise foi repetida em coortes de pacientes tratados por cirurgões com uma preferência de ≥80%. Mais informações sobre as análises estatísticas realizadas estão disponíveis no Apêndice On-Line.

Todos os testes foram bicaudais, e um nível  $\alpha$  de 0,05 foi considerado estatisticamente significativo. Todas as análises estatísticas foram realizadas no SAS, versão 9.4 (SAS Institute, Cary, Carolina do Norte, EUA).

**FIGURA 1** Desfechos de longo prazo após CRA sem ou com CEC

(A) Infarto do miocárdio. (B) AVC. (C) Nova revascularização. (D) Nova insuficiência renal com necessidade de diálise. São apresentadas as taxas de eventos cumulativos entre as coortes sem CEC (linha azul contínua) e com CEC (linha laranja pontilhada) bem como os intervalos de confiança (IC) de 95% para os eventos cumulativos (área sombreada), calculados pela análise de riscos competitivos com o risco competitivo de óbito. Razões de risco (RRs) e valores de p estão ajustados ao risco e foram calculados por meio do modelo de risco proporcional de Cox, controlando para todas as covariáveis dos pacientes, com os pacientes agrupados por cirurgião e hospital. A análise de nova insuficiência renal com necessidade de diálise exclui pacientes com necessidade de diálise pré-operatória (213 pacientes sem CEC e 405 pacientes com CEC). CEC = circulação extracorpórea; CRM = cirurgia de revascularização do miocárdio; ICP = intervenção coronariana percutânea.

## RESULTADOS

**PACIENTES.** Um total de 42.570 pacientes foram submetidos a CRM entre 1º de janeiro de 2005 e 31 de dezembro de 2011. Após a aplicação dos critérios de exclusão, os dados dos 15.295 pacientes que foram submetidos a CRM com CEC e dos 6.950 pacientes que foram submetidos a CRM sem CEC foram incluídos na análise primária (Figura On-line 1). A Tabela 1 mostra características selecionadas dos pacientes do estudo (todas as variáveis estão disponíveis na Tabela On-Line 2). A diferença principal entre os grupos foi quanto à

severidade da coronariopatia, com pacientes de cirurgia com CEC tendo maior probabilidade de apresentar doenças multiarteriais e deficiência da função ventricular esquerda, e pacientes de cirurgia sem CEC tendo maior probabilidade de apresentar doenças unarteriais e função ventricular preservada (Tabela 1). O pareamento por escore de propensão resultou em 3.975 pares de pacientes que foram submetidos a CRM com CEC e pacientes que foram submetidos a CRM sem CEC, resultando em diferenças padronizadas de <5% para cada variável (Tabela 1). As características operatórias para ambas as coortes estão listadas na Tabela On-Line 3.

**DESFECHO PRIMÁRIO.** A CRM sem CEC foi associada a um risco maior de morte em 10 anos em relação ao risco da CRM com CEC (33,4% vs. 29,6%; razão de risco [RR]: 1,11; intervalo de confiança de 95% [IC 95%]: 1,04 a 1,18;  $p = 0,002$ ). O efeito foi similar quando se utilizou pareamento por escore de propensão e ponderação (Tabela On-Line 4, Figura On-Line 2); quando se analisou uma coorte de pacientes sem exclusão de pacientes com base na experiência dos cirurgiões (Figura On-Line 3); em análises de subgrupos baseadas em características que incluíam idade  $\geq 70$  anos, fração de ejeção do ventrículo esquerdo  $< 35\%$  e coronariopatia triarterial (Tabela On-Line 5).

A conversão de CRM sem CEC para CRM com CEC ocorreu em 250 dos 6.950 pacientes (3,6%) e foi associada a um aumento na mortalidade em comparação com pacientes que foram submetidos a CRM com CEC sem conversão (RR: 1,41; IC 95%: 1,15 a 1,72;  $p < 0,001$ ) e a CRM sem CEC sem conversão (RR: 1,28; IC 95%: 1,04 a 1,58;  $p = 0,021$ ) (Figura On-Line 4A). A CRM sem CEC continuou associada a uma mortalidade de longo prazo maior quando o subgrupo de conversão de CRM sem CEC para com CEC foi tratado como CRM com CEC (RR: 1,09; IC 95%: 1,02 a 1,16;  $p = 0,012$ ) ou quando foi excluído da análise (RR: 1,10; IC 95%: 1,03 a 1,17;  $p = 0,006$ ) (Figuras On-Line 4B e 4C).

**DESFECHOS SECUNDÁRIOS.** A revascularização incompleta foi mais comum na CRM sem CEC em comparação com a com CEC (15,7% vs. 8,8%, respectivamente;  $p < 0,001$ ). A revascularização incompleta foi associada a um aumento na mortalidade de longo prazo (RR: 1,15; IC 95%: 1,06 a 1,23;  $p = 0,006$ ). CRM sem CEC foi associada a maiores taxas de nova revascularização em 10 anos (15,4% vs. 14,0%; RR: 1,17; IC 95%: 1,01 a 1,37;  $p = 0,048$ ) e riscos semelhantes de infarto do miocárdio (7,5% vs. 7,3%; RR: 1,10; IC 95%: 0,95 a 1,26;  $p = 0,20$ ), AVC (5,6% vs. 5,7%; RR: 0,92; IC 95%: 0,81 a 1,06;  $p = 0,26$ ) e nova insuficiência renal com necessidade de diálise (4,7% vs. 5,0%; RR: 0,88; IC 95%: 0,73 a 1,06;  $p = 0,17$ ) (Figuras 1A-1D, Tabela 2). Procedimentos híbridos constituíram 3,1% dos 1.090 pacientes de CRM sem CEC que foram sub-revascularizados; a exclusão desses pacientes não alterou de modo significativo a taxa de sub-revascularização (15,7% vs. 15,4%).

**CONFUNDIDORES NÃO MENSURADOS.** De modo a controlar para possíveis confundidores não mensurados, realizamos uma análise de variáveis instrumentais com base na preferência dos cirurgiões pela cirurgia sem CEC (Figura On-Line 5). O instrumento foi definido como a taxa de CRMs sem *versus* com CEC durante os 365 dias imediatamente anteriores ao procedimento inicial. Entre os pacientes tratados por cirurgiões com qualificados pelo volume com uma preferência de  $\geq 90\%$  pela

cirurgia sem CEC, a cirurgia sem CEC ainda foi associada a um aumento na mortalidade de longo prazo (RR: 1,36; IC 95%: 1,04 a 1,78;  $p = 0,025$ ) (Tabela On-Line 4).

## DISCUSSÃO

Em uma coorte contemporânea de pacientes submetidos a CRM, o risco de óbito em longo prazo associado à CRM sem CEC foi maior do que o associado à CRM com CEC. A CRM sem CEC foi associada a um aumento do risco de revascularização incompleta e a maiores taxas de nova revascularização. A revascularização incompleta foi um preditor independente de mortalidade tardia. Não houve diferença significativa nas taxas de infarto do miocárdio, AVC ou nova diálise entre os 2 grupos. O efeito na sobrevivência com a cirurgia sem CEC foi consistente, independentemente de análise ter sido realizada com base em cada tratamento ou na intenção de tratar; entre os cirurgiões, independentemente de experiências prévias ou preferência por cirurgia sem CEC; e entre os subgrupos de pacientes, incluindo idosos e pacientes com baixa fração de ejeção.

Nossos resultados devem ser avaliados no contexto dos resultados de outros estudos. Foram realizados três ensaios clínicos randomizados controlados de grande porte e multicêntricos comparando CRMs sem e com CEC, e mais de 80 ensaios menores, geralmente unicêntricos (6, 7, 8, 9, 10). Esses ensaios não costumavam possuir poder para detectar diferenças em taxa de mortalidade, baseando-se, em vez disso, em desfechos compostos que incluem óbito, AVC, infarto do miocárdio, nova revascularização e insuficiência renal com necessidade de diálise. Por exemplo, o ensaio clínico CORONARY [Coronary Artery Bypass Surgery (CABG) Off or On Pump Revascularization Study], um ensaio clínico randomizado de grande porte, relatou uma mortalidade em 5 anos de 13,5% no grupo com CEC e de 14,6% no grupo sem CEC na CRM ( $p = 0,30$ ) (8). Teriam sido necessários  $> 37.000$  pacientes para haver um poder de 80% de detectar essa diferença com um  $\alpha$  de 0,05. Os resultados do ensaio ROOBY (Randomized On/Off Bypass), no qual uma diferença significativa na mortalidade em 5 anos foi recentemente relatada favorecendo CRMs com uso de CEC, foram atribuídos à amostra pouco representativa de pacientes, que eram predominantemente homens veteranos, e à relativa falta de experiência por parte dos cirurgiões (que tinham um requisito mínimo de apenas 20 casos por cirurgião, os quais eram residentes em 58% dos casos), o que provavelmente levou a um viés de experiência diferencial que favoreceu o procedimento com CEC, que exige menos tecnicamente. Nosso estudo foi concebido para minimizar o impacto dessas limitações.

Nossa observação de que a cirurgia sem CEC esteve associada a piores desfechos de longo prazo do que os da cirurgia com CEC complementa informações de acompanhamento de curto prazo fornecidas por 3 metanálises e 3 estudos observacionais de grande porte (9, 10, 22, 23, 24, 25). Entre eles há uma metanálise da Base de Dados Cochrane de 86 ensaios clínicos incluindo 10.716 pacientes que demonstraram maior sobrevida de longo prazo com uso de CEC do que sem uso de CEC em CRMs, mas essa análise definiu acompanhamento de longo prazo como >30 dias, e não incluiu dados dos 2 maiores ensaios randomizados (6, 8, 22). Duas metanálises mais recentes, que incorporaram ambos os ensaios em questão, incluindo uma revisão sistemática realizada em conformidade com os padrões da American College of Cardiology e da American Heart Association para o desenvolvimento de diretrizes práticas, relataram um benefício quanto à mortalidade no uso de CEC em comparação com o não uso de CEC em CRMs em 5 anos (9, 10). Resultados similares em acompanhamentos de menor duração foram relatados em estudos observacionais de grande porte (23, 24, 25).

A vantagem de sobrevida associada consistentemente ao uso de CEC *versus* o não uso de CEC em CRMs foi atribuída às maiores taxas de revascularização incompleta e à pior patência de enxertos sem o uso de CEC do que com o uso de CEC em CRMs, como observado em ensaios randomizados e em estudos retrospectivos (26). Demonstrou-se repetidamente que pacientes submetidos a CRM sem CEC recebem menos enxertos tanto em relação ao número planejado como ao número de áreas acometidas, em comparação com pacientes submetidos a CRM com CEC (6, 7, 8). Em uma metanálise de 76 ensaios randomizados relatando o número de enxertos realizados, a CRM sem CEC foi associada a menos enxertos em comparação com a CRM com CEC (2,6 vs. 2,9;  $p < 0,001$ ) (9). A incidência de oclusões de enxertos em 30 dias também foi maior em pacientes submetidos a CRM sem CEC em comparação com CRM com CEC nessa metanálise (7,3% vs. 4,4%;  $p = 0,04$ ), e a taxa de nova vascularização em 1 ano foi maior após CRM sem CEC (2,2% vs. 1,5%;  $p = 0,01$ ) (9). Nossos dados confirmam as taxas maiores de revascularização incompleta com CRM sem CEC. Essas diferenças foram atribuídas ao viés de experiência diferencial em estudos observacionais e randomizados, devido aos maiores desafios técnicos envolvidos na anastomose de uma artéria coronária em um coração ativo, em comparação com um coração parado em CRM com CEC. Para lidar com essa questão, nossos critérios de inclusão no estudo especificaram proficiência cirúrgica (experiência de pelo menos 100 casos com ou sem CEC) para inclusão em cada braço

de tratamento. Neste conjunto de cirurgiões relativamente experientes, a CRM sem CEC continuou sendo associada a um menor número de anastomoses e maior probabilidade de revascularização incompleta, o que verificamos ser um fator de risco independente para a mortalidade tardia em todos os pacientes. Por fim, já foi argumentado que certos avanços em tecnologia e prática clínica, incluindo o tratamento médico ideal, a avaliação epiaórtica intraoperatória e o procedimento de CEC, contemplaram mais limitações da CRM com CEC do que da CRM sem CEC. Acreditamos que esses achados possuem implicações claras quanto à melhor opção de procedimento na maioria dos pacientes submetidos a revascularização cirúrgica que não apresentam contra-indicações à CEC.

**VANTAGENS E LIMITAÇÕES DO ESTUDO.** A vantagem de conectar bases de dados clínicos e administrativos para comparar desfechos de tratamentos é a oportunidade de avaliar populações numerosas e representativas durante longos períodos de acompanhamento, em vez da prática seletiva avaliada em ensaios cirúrgicos randomizados. No entanto, este estudo observacional possui limitações específicas. As informações sobre anatomia das coronárias não são detalhadas suficientemente para fazer o ajuste completo às diferenças entre os grupos de tratamento. As características basais dos pacientes nos grupos de CRM sem e com CEC eram diferentes, e embora isso tenha sido contemplado pelo ajuste com multivariáveis e pelos escores de propensão, é possível que os achados do estudo possam ser explicados pela presença de confundidores não mensurados. Por exemplo, variáveis que podem influenciar a decisão de usar ou não CEC, tais como calcificação da aorta, vasos pequenos ou difusos, e instabilidade hemodinâmica intraoperatória, não estavam disponíveis para inclusão no modelo de riscos. Pela mesma razão, não foi possível ajustar ao uso de técnicas aórticas do tipo *no touch*, pois, embora haja relatos com informações sobre estratégias de pinçamento de aortas, não há informações sobre a localização de anastomoses proximais ou uso de enxertos *in situ versus* livre em mamárias internas. Embora a análise de variáveis instrumentais indique que o efeito de confundidores não mensurados provavelmente seja pequeno, é concebível que o viés de seleção tenha contribuído para os resultados de nosso estudo. Além disso, faltaram dados sobre variáveis pós-operatórias que podem impactar desfechos de longo prazo, incluindo a adesão à prevenção secundária. Por fim, pacientes e desfechos clínicos limitaram-se a visitas hospitalares em New Jersey, e nossos achados podem não ser generalizáveis a pacientes de outras regiões.

## CONCLUSÕES

Este estudo utilizou dados de um registro clínico de CRMs conectado a registros estaduais obrigatórios para comparar a eficácia da CRM sem e com uso de CEC. Verificamos que a cirurgia sem CEC foi associada ao aumento de revascularização incompleta, nova revascularização e mortalidade em comparação com a CRM com CEC. Esses resultados sugerem que a CRM com CEC possa ser a opção mais adequada para pacientes sem contraindicações quanto à CEC que estejam sendo submetidos a revascularização cirúrgica.

**CORRESPONDÊNCIA.** Dr. Joanna Chikwe, Department of Cardiovascular Surgery, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, 1190 Fifth Avenue, New York, New York 10029. E-mail: Joanna.Chikwe@mountsinai.org. Twitter: @IcahnMountSinai, @SUNY.

## PERSPECTIVAS

**COMPETÊNCIA NA ASSISTÊNCIA AO PACIENTE E HABILIDADES PROCESSUAIS.** Em um registro estadual obrigatório de CRMs, procedimentos sem CEC, mesmo quando efetuados por cirurgões que completaram >100 operações, foram associados a revascularização incompleta, necessidade mais frequente de nova revascularização e maior mortalidade em comparação com CRM com CEC.

**PANORAMA TRANSLACIONAL.** Estudos futuros devem avaliar desfechos de procedimentos realizados utilizando tecnologia contemporânea e estratégias de revascularização de modo a informar melhor a seleção da abordagem ideal de CEC para pacientes submetidos a CRM.

## REFERÊNCIAS

- Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:e123-210.
- Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2014;35:2541-619.
- Weiss AJ, Elixhauser A. Trends in Operating Room Procedures in U.S. Hospitals, 2001-2011: Statistical Brief #171. Agency for Healthcare Research and Quality. Março de 2014. Disponível em: <https://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb171-Operating-Room-Procedure-Trends.pdf>. Acesso em 17 de julho de 2017.
- Bakaeen FG, Shroyer AL, Gammie JS, et al. Trends in use of off-pump coronary artery bypass grafting: results from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148:856-64.
- Head SJ, Kieser TM, Falk V, Huysmans HA, Kappetein AP. Coronary artery bypass grafting: Part 1 - the evolution over the first 50 years. *Eur Heart J* 2013;34:2862-72.
- Shroyer AL, Hattler B, Wagner TH, et al. Five-year outcomes after on-pump and off-pump coronary-artery bypass. *N Engl J Med* 2017;377:623-32.
- Diegeler A, Borgermann J, Kappert U, et al. Off-pump versus on-pump coronary-artery bypass grafting in elderly patients. *N Engl J Med* 2013;368:1189-98.
- Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, et al. Five-year outcomes after off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting. *N Engl J Med* 2016;375:2359-68.
- Puskas JD, Martin J, Cheng DC, et al. ISMICS consensus conference and statements of randomized controlled trials of off-pump versus conventional coronary artery bypass surgery. *Innovations (Phila)* 2015;10:219-29.
- Smart NA, Dieberg G, King N. Long-term outcomes of on- versus off-pump coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:983-91.
- Devereaux PJ, Bhandari M, Clarke M, et al. Need for expertise based randomized controlled trials. *BMJ* 2005;330:88.
- Cox DR. Regression models and life-tables. *J Roy Statist Soc Ser B* 1972;34:187-220.
- Wei LY, Lin DY, Weissfeld L. Regression analysis of multivariate incomplete failure time data by modeling marginal distribution. *J Am Statist Assoc* 1989;84:1065-73.
- Rosenblum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika* 1983;70:41-55.
- Austin PC, Stuart EA. Moving towards best practice when using inverse probability of treatment weighting (IPTW) using the propensity score to estimate causal treatment effects in observational studies. *Stat Med* 2015;34:3661-79.
- D'Agostino RB Jr. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Stat Med* 1998;17:2265-81.
- Angrist JD, Imbens GW, Rubin DB. Identification of causal effect using instrumental variables. *J Am Stat Assoc* 1996;91:444-55.
- Bagiella E, Karamlou T, Chang H, Spivack J. Instrumental variable methods in clinical research. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;150:779-82.
- Brookhart MA, Schneeweiss S. Preference-based instrumental variable methods for the estimation of treatment effects: assessing validity and interpreting results. *Int J Biostat* 2007;3:Article 14.
- Baiocchi M, Cheng J, Small DS. Instrumental variable methods for causal inference. *Stat Med* 2014;33:2297-340.
- Tchetgen Tchetgen EJ, Walter S, Vansteelandt S, Martinussen T, Glymour M. Instrumental variable estimation in a survival context. *Epidemiology* 2015;26:402-10.
- Moller CH, Penninga L, Wetterslev J, Steinbruchel DA, Gluud C. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting for ischaemic heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(3):CD007224.
- Bakaeen FG, Chu D, Kelly RF, et al. Performing coronary artery bypass grafting off-pump may compromise long-term survival in a veteran population. *Ann Thorac Surg* 2013;95:1952-8.
- Hannan EL, Wu C, Smith CR, et al. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass graft surgery: differences in short-term outcomes and in long-term mortality and need for subsequent revascularization. *Circulation* 2007;116:1145-52.
- Kim JB, Yun SC, Lim JW, et al. Long-term survival following coronary artery bypass grafting: off-pump versus on-pump strategies. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2280-8.
- Adams DH, Chikwe J. On-pump CABG in 2018: still the gold standard. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:992-3.

**PALAVRAS-CHAVE** revascularização coronária, ponte de artéria coronária sem circulação extracorpórea, ponte de artéria coronária com circulação extracorpórea

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

## COMENTÁRIO EDITORIAL

# Revascularização com e sem circulação extracorpórea: além de uma comparação

Whady Hueb\*

Admitida como uma alternativa segura e eficaz para substituir a revascularização cirúrgica do miocárdio com circulação extracorpórea (CCEC), a cirurgia sem esse circuito (SCEC) tem recebido atenções dos pesquisadores na busca de comparar seus efeitos de longo prazo, aqui nomeados como eventos adversos. Recente estudo direcionado a comparar essas duas técnicas (1) identificou, em longo prazo, maior número de revascularização incompleta, maior percentual de revascularização não planejada e maior taxa de mortalidade nos pacientes operados sem circulação extracorpórea. Em contrapartida observou similaridade na ocorrência de infarto, acidente vascular encefálico (AVE) ou necessidade de diálise renal. Esse estudo repete, em linhas gerais, os resultados observados em outros estudos de revisão sistemática e metanálises.

Considerando que a maioria dos estudos seja direcionada a comparar os efeitos dessas técnicas relacionando-os com a ocorrência de eventos, cabe aqui questionar se esse é o objetivo adequado. Senão vejamos: Admitindo que a doença coronariana e a revascularização miocárdica são semelhantes no pacientes estudados, cabe aqui considerar se a principal meta seria tão somente avaliar a qualidade dos enxertos. Com isso, todos os demais resultados seriam considerados decorrentes da doença e não do tratamento. Além disso, a maioria dos estudos

de avaliação de resultados é baseada em banco dados cuja opção de escolha obedece a critérios clínicos e não randômicos. Dito isso, há que se considerar que a cirurgia SCEC geralmente é opção do médico para pacientes mais idosos, com algum grau de doença pulmonar crônica, disfunção renal, ou de aorta ateromatosa com potencial risco de fragmentação de placa. Ou então, para pacientes mais simples com uma ou duas artérias comprometidas.

Outro dado potencialmente enganoso é a ocorrência de AVE durante o seguimento. Não se pode considerar esse evento, em longo prazo, como decorrente da intervenção cirúrgica e sim consequência da doença aterosclerótica. Além disso, infarto do miocárdio e re-intervenção cirúrgica não planejada, só pode ser computado se for relacionada aos vasos não tratados. Essa relação nem sempre é feita. Por fim, a comparação dos resultados baseados na experiência do cirurgião (2) afronta os princípios mais elementares da ética médica. Não é tolerável admitir cirurgias sem experiência conduzindo a cirurgia no campo operatório. Assim, a revascularização miocárdica SCEC deve ter sua indicação baseada em critérios clínicos objetivos, para pacientes específicos, e condições apropriadas de indicação médica impedindo de ser escolhida ao sabor da vontade do cirurgião. Essa conduta coloca a cirurgia SCEC como opção complementar e não concorrente.

## REFERÊNCIAS

1. Chikwe J, Lee T, Itagaki S, Adams DH, Egorova NN. Long-Term Outcomes After Off-Pump Versus On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting by Experienced Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Sep 25; 72(13):1478-1486. doi: 10.1016/j.

jacc.2018.07.029.

2. Almassi GH, Carr BM, Bishawi M, Shroyer AL, Quin JA, Hattler B, Wagner TH, Collins JF, Ravichandran P, Cleveland JC, Grover FL, Bakaeen FG; Veterans Affairs #517 Randomized On/Off Bypass (ROOBY)

Study Group. Resident versus attending surgeon graft patency and clinical outcomes in on- versus off-pump coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015 Dec; 150(6):1428-35, 1437. doi: 10.1016/j.jtcvs.2015.08.124.

## O PRESENTE E O FUTURO

### REVISÃO DO ESTADO DA ARTE DO JACC

# O futuro em evolução dos inibidores da PCSK9



Robert S. Rosenson, MD<sup>a</sup>, Robert A. Hegele, MD<sup>b</sup>, Sergio Fazio, MD, PhD<sup>c</sup>, Christopher P. Cannon, MD<sup>d</sup>

#### RESUMO

As variantes da pró-proteína convertase subtilisina/kexina 9 (PCSK9) fornecem informações sobre os mecanismos que regulam os níveis de lipoproteína de baixa densidade (LDL). Anticorpos monoclonais humanos que visam a PCSK9 reduzem os níveis de colesterol LDL (C-LDL) de 55% a 72% em diferentes grupos de pacientes de alto risco. Ensaios clínicos com inibidores da PCSK9 demonstraram redução de eventos de doença cardiovascular aterosclerótica, particularmente em pacientes com síndrome coronariana aguda recente, doença arterial coronariana multiarterial ou doença arterial periférica. Reduções profundas comumente observadas no C-LDL para níveis < 25 mg/dL foram acompanhadas por taxas ainda mais baixas de eventos de doença cardiovascular aterosclerótica, corroborando, assim, o conceito de que pode não haver um limite inferior para o C-LDL. A redução agressiva de C-LDL com anticorpos monoclonais PCSK9 totalmente humanos tem sido acompanhada por um perfil de segurança muito favorável. Com base em evidências de ensaios clínicos, a redução da LDL com inibidores da PCSK9 é recomendada para pacientes de alto risco com níveis de C-LDL ≥ 70 mg/dL em terapias orais maximamente toleradas, incluindo estatinas e/ou ezetimiba. (J Am Coll Cardiol 2018;72:314-29) © 2018 pela American College of Cardiology Foundation.

A lipoproteína de baixa densidade (LDL) é o fator de risco modificável associado à doença cardiovascular aterosclerótica (DCA) mais extensamente estudado (1). Estudos de coorte prospectivos, estudos de randomização mendeliana (ou natural) e ensaios clínicos randomizados (ECRs) demonstram uma associação log-linear entre a exposição absoluta do colesterol LDL (C-LDL) e o risco de DCA (1, 2). Ambos os estudos de randomização natural e ECRs confirmam que reduzir a concentração de C-LDL e LDL por meio de mecanismos que aumentem primária ou secundariamente a atividade do receptor de LDL (RLDL) reduz o risco de DCA.

A concentração de partículas de LDL pode ser diminuída com reduções do consumo de gorduras saturadas e da ingestão calórica, bem como por várias classes de

terapias redutoras de colesterol (1-4). As estatinas, ou inibidores da 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A redutase, são as terapias para reduzir os eventos de LDL e DCA mais amplamente estudadas (1-4). Para cada redução de 38,6 mg/dL (1 mmol/L) no C-LDL, os eventos de DCA são reduzidos em 21% após 1 ano de tratamento com estatinas de intensidade moderada ou alta (5). A quantidade de redução do risco de DCA com a terapia com estatina está diretamente relacionada à quantidade de redução de C-LDL expressa como redução absoluta em relação à referência. A terapia combinada com certos agentes não estatinosos em pacientes tratados com estatinas de intensidade moderada ou alta proporciona diminuição progressiva do C-LDL e redução de eventos de DCA (6-9). De modo específico, os ECRs demonstraram que a terapia com estatina combinada com inibidores



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



<sup>a</sup>Zena and Michael A. Wiener Cardiovascular Institute, Marie-Josee and Henry R. Kravis Center for Cardiovascular Health, Mount Sinai Hospital, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York, EUA; <sup>b</sup>Department of Medicine and Robarts Research Institute, Schulich School of Medicine, Western University, London, Ontario, Canadá; <sup>c</sup>Oregon Health & Science University, Knight Cardiovascular Institute, Center for Preventive Cardiology, Portland, Oregon, EUA; e <sup>d</sup>Cardiovascular Division, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, EUA. Dr. Rosenson, através de sua instituição, recebeu bolsas de pesquisa da Akcea, Amgen, AstraZeneca, Medicines Company e Regeneron; atuou em conselhos consultivos da Akcea, Amgen, C5, CVS Caremark, Regeneron e Sanofi; recebeu honorários da Akcea, Kowa e Pfizer; recebeu royalties da UpToDate; e tem participação acionária na MediMergent. Dr. Hegele recebeu honorários de consultoria da Aegerion, Acasti, Akcea/Ionis, Amgen, Sanofi e Pfizer. Dr. Fazio recebeu honorários de consultoria da Aegerion, Amgen, Kowa e Akcea. Dr. Cannon recebeu bolsas de pesquisa da Amgen, Arisaph, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Daiichi-Sankyo, Janssen, Merck e Takeda; e honorários de consultoria da Alnylam, Amgen, Amgen, Arisaph, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Eisai, GlaxoSmithKline, Kowa, Lipimedix, Merck, Pfizer, Regeneron, Sanofi e Takeda. John J. P. Kastelein, MD, PhD, atuou como editor convidado deste trabalho.

Manuscrito recebido em 14 de março de 2018; manuscrito revisado em 23 de abril de 2018 e aceito em 25 de abril 2018.

**ABREVIATURAS  
E ACRÔNIMOS**

**ACC** = American College of Cardiology  
**AHA** = American Heart Association  
**apoB** = apolipoproteína B  
**C-LDL** = colesterol de lipoproteína de baixa densidade  
**DCA** = doença cardiovascular aterosclerótica  
**DC** = doença das coronárias  
**ECR** = ensaio clínico randomizado  
**FDA** = Food and Drug Administration  
**GDF** = ganho de função  
**HDL** = lipoproteína de alta densidade  
**HF** = hipercolesterolemia familiar  
**IC** = intervalo de confiança  
**IM** = infarto do miocárdio  
**LDL** = lipoproteína de baixa densidade  
**Lp(a)** = lipoproteína (a)  
**PIRL** = proteína I relacionada ao RLDL  
**PCSK9** = pró-proteína convertase subtilisina/kexina 9  
**PDF** = perda de função  
**RLDL** = receptor de lipoproteína de baixa densidade  
**RR** = razão de risco  
**SC** = subcutâneo  
**SMAE** = sintomas musculares associados à estatina

da ezetimiba ou da pró-proteína convertase subtilisina/kexina 9 (PCSK9) reduz eventos de DCA em populações de alto risco (6-9).

Esta Revisão do Estado da Arte fornece uma atualização sobre os inibidores da PCSK9 (10) após a conclusão de vários ensaios de desfechos clínicos (6-9). A disponibilidade clínica dos inibidores da PCSK9 gerou várias dúvidas em relação às populações ideais de pacientes, à eficácia dos desfechos clínicos e à segurança da redução intensiva do C-LDL.

**GENÉTICA DA PCSK9**

A PCSK9 foi implicada no metabolismo do colesterol com base em linhas convergentes de investigação do início da década de 2000. Evidências fundamentais surgiram de grandes famílias multigeracionais da França e dos Estados Unidos com hipercolesterolemia familiar (HF) aparentemente típica, na qual a herança de níveis elevados de C-LDL seguia um padrão autossômico dominante (11, 12), contudo, nenhuma variação patogênica de DNA foi observada nos genes RLDL ou APOB, os quais codificam o RLDL ou a apolipoproteína B (apoB) respectivamente. Como esses dois genes eram os únicos conhecidos por causar HF, suspeitou-se de um novo gene causador. A análise de ligação sugeriu que o *locus* causador residia no cromossomo 1p (11, 12), mas como o genoma humano ainda não havia sido mapeado, o desafio de encontrar o gene mutante foi extraordinário.

Um dos numerosos genes que poderia ser o causador dentro da região ligada codificou um membro da família de genes da pró-proteína convertase, a qual havia sido caracterizada por Seidah e Chrétien (13, 14). O gene tinha dois aliases: NARC1 (para convertase relacionada à apoptose neuronal tipo 1) e PCSK9 (15). A PCSK9 foi sequenciada por DNA em três famílias francesas com hipercolesterolemia, o que resultou na identificação de duas mutações heterozigóticas raras do tipo de sentido incorreto, a saber, p.S127R e p.F216L (16). As variantes cossegregavam perfeitamente com hipercolesterolemia e estavam ausentes na população geral (16). A análise subsequente da família de Utah identificou uma variante rara e diferente de PCSK9, a saber, p.D374Y (17), a qual mostrou cossegregação similar com C-LDL elevado.

Dessa forma, a PCSK9 se tornou o terceiro gene causador da HF, o que levou a investigações extensas de biologia celular e molecular para caracterizar sua relação funcional com o RLDL (Figura 1). As variantes de PCSK9 representam < 1% dos casos de HF, enquanto

as mutações de perda de função (PDF) do RLDL e as mutações defeituosas na ligação ao receptor APOB representam de 80% a 90% e 5% a 10% dos casos respectivamente (18). Um mecanismo de ganho de função (GDF) da PCSK9 na HF foi comprovado em camundongos transgênicos: a superexpressão simples da PCSK9 causou um fenótipo semelhante à HF (19) e resultou em aumento da degradação intracelular do RLDL (20). Há mais de 30 variantes de GDF da PCSK9 causadoras de doenças relatadas (21). A maioria é de variantes de sentido incorreto, que afetam quase todas as regiões do gene e domínios funcionais da proteína madura. Os mecanismos intra e extracelulares relatados para diferentes variantes de GDF incluem: aumento da transcrição, autocatálise alterada e aumento da estabilidade da interação PCSK9-RLDL (21).

A associação das variantes de GDF da PCSK9 com DCA deriva de estudos familiares e observacionais de coorte (22). Essas variantes da PCSK9 têm uma prevalência tão baixa que, mesmo em projetos de sequenciamento em larga escala, uma relação com o aumento do risco de DCA não é aparente (23). Heterozigotos duplos bastante raros para mutações de GDF da PCSK9 e de PDF do RLDL apresentam C-LDL, que é intermediário entre HF homozigótica e heterozigótica típicas (24). Além disso, uma menina portuguesa de 11 anos que era um heterozigoto composto de duas mutações de GDF da PCSK9 apresentava um C-LDL não tratado de ~235 mg/dL que caiu > 60% com o tratamento com baixa dose de estatina (25). Isso indica um fenótipo mais suave do que a HF homozigótica típica.

Experiências genéticas complementares revelaram as relevâncias biológica e clínica cruciais das variantes de PDF da PCSK9. Para encontrar mutações adicionais, Cohen et al. (26) sequenciaram o gene da PCSK9 em pacientes com níveis extremos de C-LDL. Em ambas as extremidades do espectro de colesterol plasmático, foram encontradas mutações raras do gene da PCSK9 em pacientes, no entanto, os tipos de mutações foram diferentes entre os dois grupos. O design experimental diligente revelou que as variantes da PDF da PCSK9 estavam associadas a níveis mais baixos de C-LDL. Até o momento, foram relatadas > 20 variantes funcionais prováveis e possíveis de PDF da PCSK9, das quais a maioria é de alterações de sentido incorreto ou sem sentido (27) encontradas em todas as regiões de codificação e afetando todos os domínios funcionais da PCSK9. Vários mecanismos diferentes podem reduzir a função da PCSK9, incluindo aumento da degradação, redução do transporte intracelular, alteração da clivagem autocatalítica e redução da afinidade do RLDL (21). Embora a maioria das variantes de PDF da PCSK9 seja ultrarrara, com frequências alélicas < 0,1% na população, algumas (p.R46L, p.Y142X e p.C679X) são mais comuns, com

frequências alélicas de 1 a 5% em certas subpopulações e com implicações no risco de DCA na comunidade.

Indivíduos com variantes de PDF da PCSK9 que apresentavam níveis de C-LDL reduzidos ao longo da vida também apresentavam risco de DCA reduzido, conforme mostrado em caráter decisivo em um estudo mendeliano de randomização realizado por Cohen et al. (28) em amostras epidemiológicas multiétnicas coletadas prospectivamente. Um estudo mendeliano de randomização faz a avaliação de variantes genéticas que ocorrem naturalmente para avaliar o efeito causal de uma característica intermediária na saúde e na doença. Dos 3.363 indivíduos afro-americanos estudados, 2,6% possuíam uma variante heterozigótica sem sentido da PCSK9, a saber, p.Y142X ou p.C679X, e ambas previram a transmissão de uma PDF completa. Portadores da variante heterozigótica tiveram uma redução de 28% no C-LDL e uma surpreendente redução de 88% no risco de DCA. Esses resultados foram confirmados em um estudo com 17.457 afro-americanos e 31.303 brancos (29). As variantes da PCSK9 foram associadas a uma concentração mais baixa de C-LDL de 35 mg/dL e a um risco de doença das coronárias (DC) 49% menor em afro-americanos, além de a um C-LDL mais baixo de 13 mg/dL e a um risco de DC 18% menor em brancos. Em 9.524 indivíduos com ancestralidade europeia, 3,2% eram heterozigotos para a variante em sentido incorreto p.R46L da PCSK9; esses indivíduos tiveram reduções de 15 e 47% no risco de C-LDL e DCA respectivamente (30). A última associação foi replicada em uma metanálise de três coortes escandinavas, totalizando > 66.000 indivíduos: heterozigotos para o alelo p.R46L da PCSK9 tiveram 12 e 28% de redução no risco de C-LDL e DCA respectivamente. A variante p.R46L foi funcionalmente associada à redução da secreção proteica (31), redução da fosforilação e redução da afinidade de ligação ao RLDL (32, 33).

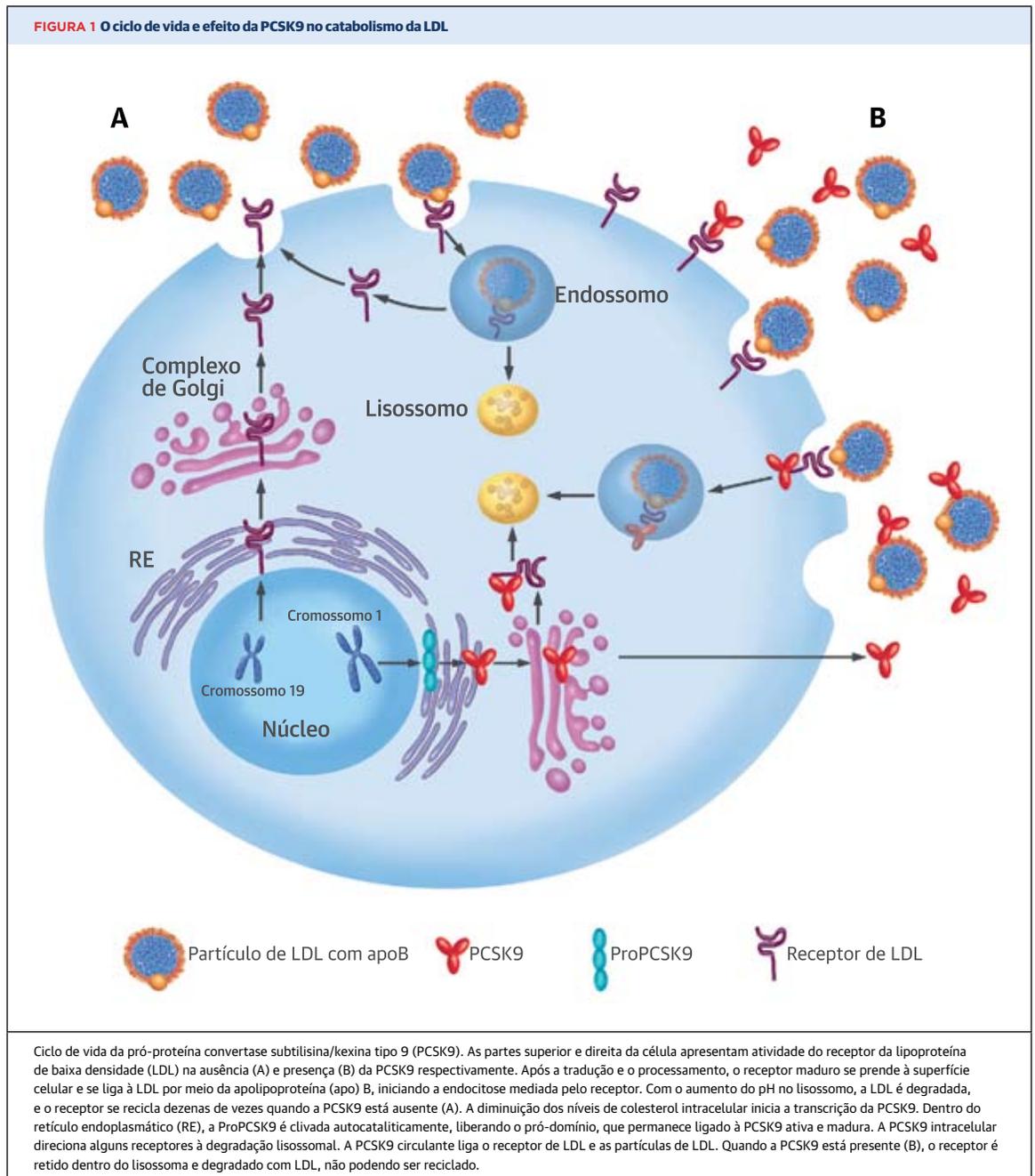
Como os portadores heterozigóticos das variantes de PDF da PCSK9 eram saudáveis, foram realizados esforços para reproduzir esse fenótipo favorável farmacologicamente. Estudos subsequentes mostraram que homozigotos raros das variantes de PDF da PCSK9 também eram saudáveis, apesar de terem níveis extremamente baixos de C-LDL, aumentando ainda mais a confiança de que a inibição desse alvo teria consequências deletérias mínimas (34, 35). Em < 1 década dessas observações seminais, os esforços para inibir a PCSK9 farmacologicamente levaram ao desenvolvimento das drogas que são o tópico desta revisão.

Análises de associação genômica ampla de variantes comuns da PCSK9 indicaram que algumas delas também exerceram efeitos pequenos e altamente reprodutíveis nos níveis de C-LDL, embora amostras de tamanho epidemiológico fossem necessárias para observá-las (36).

Além disso, as taxas de eventos de DCA foram reduzidas de acordo com o grau de redução do C-LDL. Estudos de randomização mendeliana em coortes independentes demonstraram que os portadores de certas variantes da PCSK9 apresentaram níveis mais baixos de C-LDL e reduziram o risco de DCA, mas também apresentaram piora na glicemia e até diabetes mellitus tipo 2 (37-39). Essas associações são um espelho daquelas observadas em estudos de randomização mendeliana de HMGCR (codificando 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A redutase): portadores de variantes com redução de C-LDL apresentaram menor risco de DCV, mas aumento do risco de diabetes mellitus (40). Os ECRs de estatinas corroboram essa previsão (41), embora os ECRs de inibidores da PCSK9 não mostrem esse desfecho (42) até o momento. Os estudos de randomização mendeliana também não encontraram nenhuma relação causal entre a função reduzida da PCSK9 e doenças neurodegenerativas (43, 44), acidente vascular isquêmico (45) ou aneurismas da aorta abdominal (46).

## BIOLOGIA DA PCSK9: ALÉM DO BÁSICO

Níveis circulantes da PCSK9 representam o regulador mais forte do tráfico de colesterol no corpo. O mecanismo de ação da PCSK9 é via inibição da reciclagem de RLDL, um processo que normalmente permite que o RLDL traga centenas de partículas de LDL (Figura 1). Uma maneira simples de ver a PCSK9 é como um ligante adicional e de baixa abundância para o RLDL, de uma forma que concorra com os ligantes canônicos muito mais abundantes para o mesmo receptor, a saber, a LDL e algumas outras lipoproteínas contendo apoB [ou seja, lipoproteína de densidade intermediária, remanescentes de lipoproteína de densidade muito baixa e lipoproteína(a) - Lp (a) - até certo grau] (47). Embora pareça bastante simples, é preciso se questionar como uma proteína, na qual a concentração plasmática varia entre 100 e 300 ng/ml e o peso molecular se aproxima do RLDL, consegue regular até 70% das bilhões de moléculas de RLDL da superfície celular presentes no fígado. É inconcebível que uma interação molar de um para um entre um ligante de baixa abundância e um receptor de alta abundância resulte na dizimação do receptor, a menos que existam mecanismos em vigor que amplifiquem os efeitos da interação. Para esse efeito, é importante ter em mente que, embora a entrada de PCSK9 nas células dependa do RLDL, grande parte da PCSK9 internalizada permanece intacta dentro das células por várias horas. Esse atraso sugere que a união entre a PCSK9 e o RLDL não leva ao direcionamento imediato do ligante e do receptor ao lisossoma e que, talvez, esteja presente um circuito de reciclagem que permita que uma única molécula de PCSK9 retorne à superfície



e atue em novas moléculas de RLDL que se reciclam (48, 49). Esse modo de interação (RLDL ao lisossoma enquanto o ligante se recicla) difere da interação canônica com lipoproteínas contendo apoB (ligante ao lisossoma enquanto o RLDL se recicla) (50) e a interação menos conhecida com lipoproteínas ricas em apolipoproteína E (ambos ligante e RLDL se reciclam) (Figura 2) (51).

Outro elemento a ser considerado é o fato de que a PCSK9 é particionada no sangue, com quase metade dela associada a partículas de LDL ou Lp(a) (52, 53) e

o restante viajando livre de lipoproteínas ou em menor grau, como parte de lipoproteína de alta densidade (HDL) (54). Curiosamente, a PCSK9 que se liga à LDL está majoritariamente em sua forma intacta, enquanto a PCSK9 que circula livremente está majoritariamente como uma proteína curta clivada por furina que pode apresentar redução da afinidade pelo RLDL (Figura 2) (52, 55). Devido ao grande excesso molar de partículas de LDL relativas à PCSK9 plasmática, essa partição produz uma média de 1 LDL contendo PCSK9 para cada

500 partículas naturais de LDL. É tentador especular que exista um processo estocástico extracelular pelo qual uma entre muitas centenas de partículas de LDL carrega o agente de morte do RLDL e, por fim, controla a homeostase do colesterol no corpo inteiro, que, por outro lado, depende de mecanismos celulares complexos e bastante regulados, como a proteína de ligação ao elemento de resposta do esterol (PRERE) e as vias de transcrição do receptor X do fígado (RXF). Isso fornece uma explicação plausível para o fato de uma única molécula de RLDL ser capaz de se reciclar centenas de vezes antes de se tornar inativa (50).

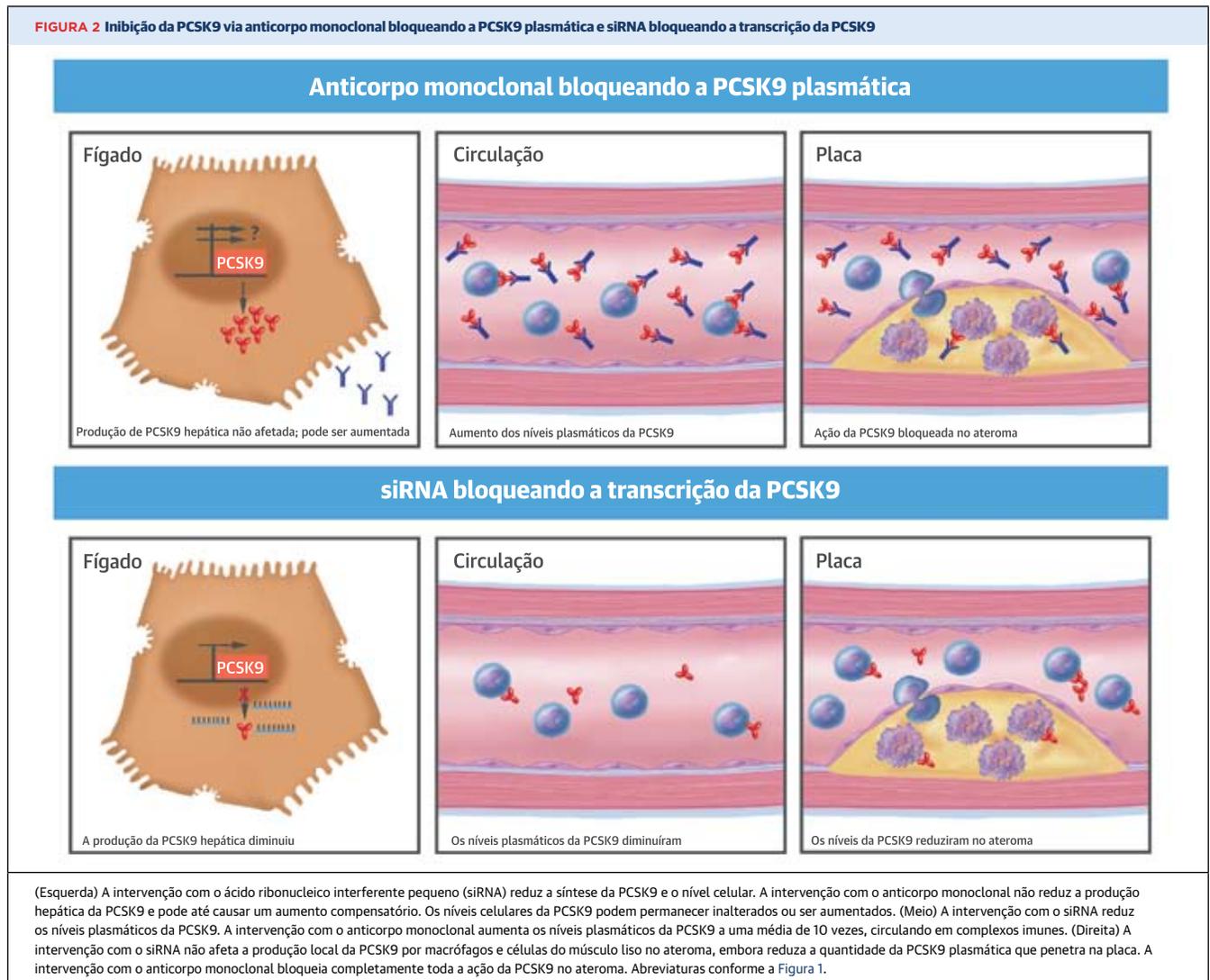
O elemento final é o efeito da PCSK9 circulante no ateroma, algo que ainda não foi bem descrito e cujo impacto não pode ser antecipado pela análise dos ECRs dos inibidores da PCSK9. A PCSK9 plasmática é livre para circular pelo espaço extracelular na placa arterial e, além disso, os macrófagos da placa e as células do músculo liso secretam a PCSK9 e respondem à sua ação. Isso significa que, sob circunstâncias normais, a expressão de RLDL em células de ateroma é regulada pela concentração local da PCSK9 (56). A placa é muito diferente do fígado em relação à absorção eficiente do colesterol da lipoproteína não ser um resultado desejável por poder induzir a progressão ou a instabilidade da lesão (57). É possível prever que a inibição terapêutica da PCSK9 produzirá uma regulação ascendente do RLDL nas células da placa, o que leva ao aumento do acúmulo de colesterol no ateroma. No entanto, também foi relatado que a PCSK9 tem efeitos pró-inflamatórios diretos na parede do vaso, possivelmente através de efeitos em outro membro da família de RLDL, a proteína 1 relacionada ao RLDL ou P1RL, que exerce um forte efeito regulador na posição inflamatória dos macrófagos da placa. A perda de P1RL induz a inflamação, e a PCSK9 na placa reduz os níveis de P1RL (58, 59). Assim, o bloqueio terapêutico da PCSK9 por meio de anticorpos monoclonais poderia ter uma combinação de efeitos positivos e negativos, cujo equilíbrio será difícil de avaliar em estudos clínicos dado o grande efeito benéfico da redução de C-LDL plasmático.

## INIBIÇÃO TERAPÊUTICA DA PCSK9

**INIBIÇÃO DA AÇÃO PLASMÁTICA DA PCSK9 POR MEIO DE ANTICORPOS MONOCLONAIS.** Os dois anticorpos disponíveis atualmente (alirocumabe, evolocumabe) contra a PCSK9 são subtipos de IgG totalmente humanos que se ligam com uma estequiometria aproximada de 1:1 à PCSK9 circulante e próbem sua ligação ao RLDL, criando, assim, um estado de deficiência da PCSK9 que resulta em um grande acúmulo de RLDL na membrana dos hepatócitos, depuração acelerada das partículas de LDL e grandes reduções nos níveis plasmá-

ticos do C-LDL (60, 61) (Figura 2). A injeção subcutânea de 75 a 150 mg de alirocumabe ou de 140 a 420 mg de evolocumabe introduz um vasto excesso (acima de 100 a 1, em relação à meta) de anticorpos que, em apenas poucas horas de administração, capturam todas as PCSK9 circulantes, além de capturar todas as PCSK9 recentemente secretadas durante os vários dias seguintes (62, 63) (Figura 2). Os dados relatando a quase ausência de PCSK9 livre em pacientes tratados não conseguem transmitir o quadro completo do que acontece com a PCSK9 circulante após a injeção do anticorpo porque, na verdade, essa abordagem para inibir a PCSK9 leva a um grande acúmulo do alvo na corrente sanguínea (62-65). O total das concentrações plasmáticas da PCSK9 em pacientes usando anticorpos monoclonais direcionados aumentam 10 vezes em média, chegando a até 20 vezes em alguns indivíduos (66).

Essa acumulação extrema tem diferentes explicações, incluindo as duas mais lógicas: 1) a depuração da PCSK9 como parte do complexo imune é muito mais lenta do que a da PCSK9 livre (porque, obviamente, o alvo não tem mais acesso à via mais eficiente do RLDL); e 2) a PCSK9 recém-produzida por vários dias após a injeção será aprisionada na circulação em complexos com o anticorpo terapêutico. No entanto, um mecanismo menos intuitivo também pode estar em jogo, a saber, a regulação ascendente da secreção de PCSK9 pelo fígado. Neste cenário, o retorno inibido da PCSK9 circulante ao fígado ativaria as vias transcricionais contrarreguladoras para aumentar a síntese e a secreção da PCSK9. Ainda que esse efeito não alterasse a eficiência do bloqueio global de PCSK9 plasmática pelo anticorpo, produziria um aumento inesperado e possivelmente biologicamente significativo na PCSK9 celular. Como a produção da PCSK9 foi associada à produção de triglicerídeos hepáticos (57), é plausível que o efeito relativamente modesto dos inibidores da PCSK9 nos níveis plasmáticos de triglicerídeos possa ser resultado de um aumento da produção de lipoproteínas contendo apoB, rica em triglicerídeos, o que compensa o aumento da depuração do remanescente rico em triglicerídeos que é secundário à regulação positiva do RLDL (Figura 2). É surpreendente que uma redução de 60% nos níveis de C-LDL induzidos pelo evolocumabe no FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk) tenha sido acompanhada por uma queda de apenas 15% nos níveis de triglicerídeos (7) (para uma razão de 4 entre os 2 deltas), uma vez que estatinas mostram um efeito muito mais próximo em ambos os parâmetros, como visto, por exemplo, no ensaio TNT (Treating to New Targets) (67), no qual 10 mg de atorvastatina reduziram o C-LDL em 36% e os triglicerídeos em 22% (para uma razão de < 1,5 entre os deltas).

**FIGURA 2** Inibição da PCSK9 via anticorpo monoclonal bloqueando a PCSK9 plasmática e siRNA bloqueando a transcrição da PCSK9

O fato de o tratamento com anticorpo monoclonal induzir o acúmulo da PCSK9 na corrente sanguínea como parte do complexo imune pode ser usado como um primeiro marcador de diagnóstico na avaliação de casos aparentes de resistência a inibidores de PCSK9 (66): a confirmação da PCSK9 plasmática elevada significaria que o anticorpo atingiu o alvo (resistência verdadeira); já os níveis normais da PCSK9 sugeririam problemas com a conformidade do paciente, com a técnica de injeção ou a presença de obstáculos dermatológicos, linfáticos ou sistêmicos à distribuição livre do anticorpo na circulação. Por fim, como quase 50% da PCSK9 reside nas partículas de LDL, é plausível postular que uma boa porção dos complexos imunes criados pela injeção de um anticorpo monoclonal estará ligada à LDL. Não se sabe se isso tem ou não relevância para a eficácia bioquímica ou clínica da intervenção, mas é algo que pode ser explo-

rado como uma ferramenta de pesquisa para identificar a subpopulação de LDL transportando PCSK9.

#### **EFICÁCIA CLÍNICA COM ANTICORPOS MONOCLONAIS HUMANOS PARA PCSK9.**

Os dois inibidores da PCSK9 clinicamente disponíveis foram inicialmente aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA “como um complemento da dieta e da terapia com estatina máxima tolerada para o tratamento de adultos com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (HFHe) ou DCA clínica que requerem redução adicional do C-LDL” (60, 61). O evolocumabe também tem indicação para uso em HF homozigótica. A FDA acrescentou uma indicação para o evolocumabe com base nos resultados do estudo FOURIER “7): (para reduzir o risco de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e revascularização coronariana em adultos com doença cardiovascular estabelecida).

O alirocumabe está disponível em duas doses: 75 e 150 mg por via subcutânea (SC) a cada 2 semanas e 300 mg por mês (60). A dose mais baixa geralmente é recomendada para a dose inicial, mas a dose mais alta pode ser iniciada diretamente. Recomenda-se a monitorização do efeito dessa classe no C-LDL, com a medição ao nível mínimo do intervalo de dosagem (ou seja, 14 dias após a dose anterior). Com a dose de 75 mg, os níveis de C-LDL caem de 45 a 48%; já com a dose de 150 mg, eles caem aproximadamente 60% (68-71). Se depois de 4 a 8 semanas o nível desejado de redução de C-LDL não for alcançado, a dose pode ser titulada para 150 mg (69-71). Em estudos com indivíduos que não estavam administrando estatina, a redução máxima de C-LDL foi de aproximadamente 45% (72). O evolocumabe está disponível em dois tipos de programação de dosagem que atingem o mesmo nível de redução de C-LDL (aproximadamente 60%): 140 mg SC a cada 2 semanas ou 420 mg SC mensalmente (73). Ambos os agentes diminuem os triglicérides em 10 a 15%, aumentam o colesterol HDL em 5 a 10% e reduzem a Lp(a) em 25 a 30% (69-73). Os níveis de proteína C reativa de alta sensibilidade não mudam com a inibição da PCSK9, mas tem sido relatada uma redução nas citocinas pró-inflamatórias em macrófagos derivados de monócitos humanos (74).

O efeito da inibição da PCSK9 na aterosclerose foi estudado no ensaio GLAGOV (Global Assessment of Plaque Regression With a PCSK9 Antibody as Measured by Intravascular Ultrasound) (75). No GLAGOV, 968 pacientes com doença arterial coronariana foram tratados mensalmente por um ano e meio com o inibidor da PCSK9 evolocumabe ou placebo. Na ultrassonografia intravascular serial, os níveis mais baixos de C-LDL no grupo de evolocumabe versus placebo (36,6 mg/dL vs. 93,0 mg/dL) foram associados a uma redução no percentual do volume de ateroma (-0,95% vs. 0,05%;  $p < 0,001$ ); e uma porcentagem maior de pacientes tratados apresentou regressão de placa (64,3% vs. 47,3%;  $p < 0,001$ ). Este ensaio demonstrou que a redução do C-LDL com a adição de evolocumabe à terapia com estatina induziu a regressão do ateroma.

Os efeitos da inibição da PCSK9 nos desfechos clínicos foram relatados em dois ECRs de grandes desfechos e em outros ECRs menores. No FOURIER, foram recrutados 27.564 pacientes com DCA prévia com uma característica adicional de alto risco que estavam recebendo o máximo de estatina tolerada (dois terços estavam sendo tratados com uma estatina de alta intensidade), mas que ainda apresentavam um C-LDL  $\geq 70$  mg/dL ou um colesterol não HDL  $\geq 100$  mg/dL (7). Os pacientes foram randomizados para receber injeções subcutâneas de evolocumabe (140 mg a cada 2 semanas ou 420 mg por mês, dependendo da preferência do paciente) ou pla-

cebo correspondente. O evolocumabe reduziu o C-LDL em 59%, de uma mediana de 92 mg/dL para 30 mg/dL. Após uma média de 2 anos de seguimento, o composto de morte cardiovascular, infarto do miocárdio (IM), acidente vascular cerebral, hospitalização por angina ou revascularização ocorreu em 11,3% versus 9,8% do grupo placebo, uma redução de 15% ( $p < 0,001$ ) do risco relativo. O desfecho de morte cardiovascular, IM ou acidente vascular cerebral foi reduzido em 20%, de 7,4% para 5,9% ( $p < 0,001$ ) (7).

Análises de subgrupos de alto risco, como aqueles com IM recente ou doença multiarterial (76), diabetes mellitus (77) ou doença arterial periférica (78), revelaram maiores taxas de eventos e, conseqüentemente, maior benefício absoluto. Usando apenas o primeiro evento prevenido, foi estimado que a quantidade necessária para tratar a adição de um inibidor de PCSK9 seria de  $\leq 50$  para pacientes de alto risco e grande alto risco com C-LDL  $\geq 70$  mg/dL (79). Para pacientes com níveis mais altos de C-LDL ( $\geq 130$  mg/dL), a quantidade necessária para tratar seria de  $\leq 30$  para pacientes de alto risco. O benefício foi observado independentemente do C-LDL de referência, inclusive naqueles que iniciaram com  $< 70$  mg/dL (80). Uma análise observacional do FOURIER descobriu que a taxa de eventos de DCA diminuiu continuamente com o menor C-LDL atingido (81), o que sugere que não há limite real para o benefício da DCA com a redução de C-LDL e levanta a questão sobre se a meta/limite atual recomendada pela diretriz de C-LDL  $< 70$  mg/dL deve ser diminuída nesses pacientes de alto risco.

Os desfechos clínicos após o tratamento com alirocumabe foram estudados no estudo ODYSSEY OUTCOMES (Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab) em pacientes após síndrome coronariana aguda tratados com terapia com estatina máxima tolerada (9). Neste ensaio, 18.924 pacientes foram randomizados para tratamento com alirocumabe ou placebo. Este estudo utilizou um novo delineamento de tratamento até a meta, com todos os pacientes recebendo 75 mg de alirocumabe a cada 2 semanas e com a dose sendo aumentada para 150 mg a cada 2 semanas se o C-LDL não cair para  $< 50$  mg/dL. Um total de 1.955 pacientes apresentou um desfecho primário (morte por DC, IM não fatal, acidente vascular cerebral isquêmico fatal e não fatal ou necessidade de hospitalização devido a angina instável), com 903 (9,5%) e 1.052 (11,1%) nos grupos que receberam alirocumabe e placebo respectivamente para uma redução absoluta de risco de 1,6% [razão de risco (RR): 0,85; intervalo de confiança (IC) de 95%: 0,78 a 0,93;  $p = 0,0003$ ]. Entre os desfechos secundários de eficácia significativamente reduzidos estão o evento principal de DC, o evento cardiovascular, o IM

ou acidente vascular cerebral isquêmico. Embora não pudesse ser avaliada como parte do teste hierárquico, a mortalidade por todas as causas foi menor com alirocumabe em 3,5% versus 4,1% (RR: 0,85; IC95%: 0,73 a 0,98;  $p = 0,026$ ).

O programa SPIRE (Studies of PCSK9 Inhibition and the Reduction of Vascular Events) consistiu em dois ensaios clínicos (SPIRE-1 e SPIRE-2) que foram encerrados precocemente. Esses estudos avaliaram a DCA em 27.438 pacientes programados para receber bococizumabe (com dose de 150 mg SC) a cada 2 semanas ou placebo (8). O bococizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que contém 3% da sequência murina na região determinante de complementaridade de ligação ao antígeno. O desfecho primário incluiu IM não fatal, acidente vascular cerebral não fatal, morte cardiovascular ou hospitalização por angina instável exigindo revascularização urgente. A diferença média de grupo no C-LDL entre os grupos de tratamento foi de 59,0% ( $p < 0,001$ ). Em um ensaio com pacientes de baixo risco com nível basal de C-LDL de  $\geq 70$  mg/dL e um seguimento médio mais curto de 7 meses, não houve diferenças nos principais eventos DCA (RR: 0,99; IC95%: 0,80 a 1,22;  $p = 0,94$ ). No ensaio clínico de pacientes de alto risco com um C-LDL de referência  $\geq 100$  mg/dL e um seguimento mediano maior que 12 meses, os principais eventos DCA foram reduzidos (RR: 0,79; IC95%: 0,65 a 0,97;  $p = 0,02$ ). A RR para o desfecho primário nos ensaios clínicos combinados foi de 0,88 (IC95%: 0,76 a 1,02;  $p = 0,08$ ). As reações no local da injeção foram mais frequentes no grupo bococizumabe do que no grupo placebo (10,4% vs. 1,3%;  $p < 0,001$ ). A principal limitação do SPIRE foi o desenvolvimento de anticorpos antidrogas de alto título, os quais diminuíram bastante a magnitude e a durabilidade da redução nos níveis de C-LDL (82). Devido aos frequentes anticorpos antidrogas, o patrocinador encerrou o programa de desenvolvimento clínico com bococizumabe.

**INIBIÇÃO DA SÍNTESE E SECREÇÃO HEPÁTICA DA PCSK9.** Também é possível reduzir a ação da PCSK9 para controlar os níveis de C-LDL por meio da inibição da síntese hepática da PCSK9 com abordagens específicas à regulação transcricional, como o uso de oligonucleótidos antisense ou de siRNA como agentes farmacológicos (83, 84) (Figura 2). Essas intervenções não estão disponíveis para prática atualmente, mas obtêm efeitos redutores de colesterol proporcionais ao grau de redução da PCSK9 plasmática induzida, que geralmente fica em torno de 70% e, portanto, menor que o bloqueio total da PCSK9 livre produzida por anticorpos monoclonais. Embora os efeitos bioquímicos e clínicos mensuráveis da inibição da síntese da PCSK9 possam ser semelhantes e proporcionais àqueles observados no

bloqueio da PCSK9, há diferenças significativas entre as duas abordagens e que podem, em algum momento, ter a relevância clínica comprovada (Figura 2): 1) a intervenção antisense resulta na redução real dos níveis de PCSK9 no plasma, recriando assim o estado da verdadeira deficiência relativa de PCSK9 observada em pacientes nascidos com mutações de PDF em PCSK9; 2) os níveis intracelulares da PCSK9 também são reduzidos com tratamentos antimensageiros, ao contrário do que se observa em pacientes tratados com anticorpos monoclonais; 3) não há bloqueio da PCSK9 produzida localmente no ateroma; e 4) não existem complexos imunes não naturais circulando em níveis elevados, como a LDL ou ligados a ela. Prevê-se que a entrada da abordagem de siRNA (inclisiran) à inibição da PCSK9 no mercado mude ainda mais o ecossistema de terapias de colesterol se comparada aos anticorpos inibidores da PCSK9, porque o agente injetável pode ser aprovado como uma intervenção de duas injeções por ano. Após uma injeção de 300 mg no nível basal e 90 dias depois, aos 180 dias, o C-LDL foi reduzido em 48% (83). Ocorreram reações no local da injeção em 5% dos pacientes. Há mais testes em grandes ensaios clínicos em andamento.

## SELEÇÃO DAS POPULAÇÕES

**HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR.** A HF é um distúrbio genético autossômico comum com prevalência de ~1 em 250 pessoas (85) para heterozigotos e 1 em 300.000 para homozigotos (86). Estudos genéticos recentes mostram vários genes causadores que codificam o RLDL ou proteínas-chave de interação, embora muitos casos possam ser resultado de causas poligênicas (87). Suspeita-se de HF heterozigótica em um adulto quando o nível de C-LDL excede 190 mg/dL e há características acompanhantes, como xantelasmas, xantomas tendinosos, histórico familiar de doença vascular precoce ou dislipidemia ou teste de DNA positivo (87). Os pacientes heterozigóticos com HF não tratados apresentam um risco bastante aumentado de um desfecho vascular com início na quarta década, enquanto os homozigotos não tratados apresentam início de doença vascular na segunda década (88).

Antes da era do inibidor da PCSK9, o padrão de tratamento da HF heterozigótica era com medicamentos de estatinas, muitas vezes junto com agentes orais não estáticos (87-90). Em HF homozigótica, as terapias tradicionais são marginalmente eficazes, e o padrão de cuidados envolve a aférese extracorpórea de partículas de LDL, a qual é realizada semanal ou quinzenalmente (88, 91). As metas de níveis de C-LDL recomendadas pelas diretrizes raramente são atingidas em heterozigotos, principalmente em pacientes com HF homozigótica (88, 91).

A HF é uma indicação aprovada pela FDA para os dois inibidores da PCSK9 (60, 61). Quando o evolocumabe e o alirocumabe foram administrados com terapias padrão a pacientes com HF heterozigótica, eles reduziram ainda mais o C-LDL, de 51 a 61%, em comparação ao placebo (92-97). Estudos com ambos os inibidores da PCSK9 mostraram que entre 60 e 80% dos pacientes com HF podem atingir as metas estritas recomendadas de C-LDL em comparação a < 5% dos pacientes randomizados para placebo (94-96). Embora o C-LDL de referência estivesse relacionado ao tipo de mutação RLDL, não foram observadas diferenças entre genótipos nas reduções relativas de C-LDL com esses agentes (93, 97).

Houve uma descoberta inesperada, mas bem-vinda, na qual 50 pacientes com HF homozigótica apresentaram redução de 31% do C-LDL com 420 mg de evolocumabe a cada 4 semanas (98). Em outro estudo com 106 pacientes com HF homozigótica, o tratamento com 420 mg de evolocumabe a cada 2 ou 4 semanas reduziu o C-LDL em 21% (99). Análises de subgrupos mostraram que indivíduos com HF homozigótica com duas mutações de receptor negativo responderam minimamente ao evolocumabe (98, 99). Para obter uma resposta, o paciente deve ter pelo menos uma variante defeituosa do receptor, cuja atividade residual poderia estar suprarregulada (100, 101).

Pacientes com causas genéticas não relacionadas a RLDL da HF também respondem bem aos inibidores da PCSK9, incluindo tanto aqueles com mutações heterozigóticas de APOB com ligação defeituosa (97) quanto aqueles com mutações heterozigóticas de GDF da PCSK9 (102). Estudos *in vitro* sugerem que pacientes com hipercolesterolemia autossômica recessiva também devem responder à inibição da PCSK9 (103).

Os inibidores da PCSK9 melhoram outros desfechos clínicos na HF, incluindo a regressão de xantomas tendinosos (104) e a redução na frequência de tratamentos de aférese (105). Estão em andamento análises de subgrupos de indivíduos inscritos em ensaios de desfechos de inibidores da PCSK9 que cumprem os critérios bioquímicos para HF (7-9), bem como ensaios de eficácia e segurança na população pediátrica com HF (NCT02624869) e de eficácia e segurança na HF de agentes antissenso de longa duração direcionados à PCSK9 (NCT03397121).

**Sintomas musculares associados a estatinas.** A intolerância muscular é o motivo mais comum de descontinuação do tratamento com estatinas pelos pacientes (106). A diminuição da titulação ou descontinuação da estatina aumenta o risco de eventos cardiovasculares em pacientes previamente hospitalizados por um IM (107) e de mortalidade em outros pacientes de alto risco (108).

Vários estudos avaliaram a segurança e a eficácia dos inibidores da PCSK9 em pacientes que relatam sin-

tomas musculares associados a estatinas (SAMS) (109-112). Os principais estudos incluíram participantes com incapacidade de tolerar  $\geq 2$  estatinas na dose mais baixa disponível (110-112). O GAUSS-2 (Cumprimento de metas após utilização de um anticorpo anti-PCSK9 em indivíduos intolerantes a estatina-2) incluiu 307 pacientes com alto risco cardiovascular que relataram SAMS com pelo menos duas estatinas diferentes (110). Esse estudo comparou a eficácia do evolocumabe 140 mg a cada 2 semanas ou 420 mg mensalmente, com ou sem ezetimiba. O tratamento com 140 mg de evolocumabe duas vezes ao mês reduziu os níveis de C-LDL em uma média de 56%, e o grupo mensal com 420 mg mostrou uma redução equivalente de 53% no C-LDL. Nenhum dos participantes descontinuou a medicação do estudo devido a eventos musculares adversos. Embora esse estudo tenha confirmado um potente efeito de redução do C-LDL com boa tolerabilidade, sua duração foi de apenas 12 semanas. O ODYSSEY ALTERNATIVE comparou alirocumabe com ezetimiba em pacientes com risco cardiovascular moderado a alto apresentando SAMS devido à incapacidade de tolerar  $\geq 2$  estatinas, incluindo uma na dose inicial mais baixa aprovada (112). Foi randomizado um total de 314 participantes (2:2:1) para alirocumabe 75 mg SC duplo-cego a cada 2 semanas (mais placebo oralmente), ezetimiba 10 mg por dia (mais placebo SC a cada 2 semanas) ou atorvastatina 20 mg por dia (mais placebo SC a cada 2 semanas) por 24 semanas. Apesar de um histórico de intolerância à estatina, 66% dos pacientes nos grupos atorvastatina e ezetimiba completaram o tratamento duplo-cego em comparação a 76% no grupo alirocumabe. Durante o período de 2 anos de tratamento aberto com alirocumabe, mais de 98% dos grupos duplo-cego tratados anteriormente (atorvastatina, alirocumabe e ezetimiba) foram capazes de tolerar a medicação do estudo.

O GAUSS-3 incluiu participantes com SAMS confirmado por meio de uma fase de nova exposição cega e controlada por placebo de 10 mg de atorvastatina (111). Durante a fase de nova exposição cega, apenas 42,6% dos indivíduos apresentaram sintomas musculares intoleráveis durante o tratamento com atorvastatina, sem ocorrer o mesmo durante o placebo. Durante a segunda fase do ensaio clínico, os sintomas musculares que levaram à descontinuação do medicamento oral do estudo ocorreram em 6,8% (5 de 73) dos pacientes tratados com ezetimiba e em 7,6% (11 de 145) dos pacientes tratados com evolocumabe que receberam placebo oralmente. Os sintomas musculares que levaram à descontinuação ocorreram em 0,7% (1 de 145) dos pacientes tratados com evolocumabe e 0% (0 de 73) dos pacientes tratados com ezetimiba que receberam injeções de placebo.

A baixa precisão da atribuição correta de SAMS à estatina na nova exposição levou ao ceticismo em relação à alta prevalência de sintomas relatados pelo paciente na prática, o que contrasta com as baixas taxas de eventos musculares adversos nos ECRs (113). As limitações dos ensaios clínicos com inibidores da PCSK9 em pacientes que relataram eventos musculares adversos representam um desafio, porque o participante é frequentemente exposto a uma estatina que não resultou em SAMS, seja por ter sido administrada em uma dose menor ou por ter sido administrada como estatina de intensidade baixa a moderada quando uma estatina de alta intensidade é recomendada para pacientes com DCA. Um ensaio de estatina de alta intensidade (atorvastatina 40 mg ou 80 mg; ou rosuvastatina 20 mg ou 40 mg) seria mais consistente com uma ótima abordagem terapêutica baseada em ECRs e nas diretrizes sobre colesterol do American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA) (3, 114). O uso de ferramentas clínicas validadas que orientam o diagnóstico preciso da SAMS melhoraria a seleção do paciente e a avaliação dos sintomas no decorrer do ensaio (115, 116).

### SEGURANÇA DOS INIBIDORES DA PCSK9 E NÍVEIS MUITO BAIXOS DE C-LDL

O perfil de segurança de ambos os agentes é excelente. As reações adversas mais comuns são nasofaringite e reações leves no local da injeção. Não há aumento de mialgias e nenhum aumento importante nos efeitos adversos neurocognitivos, mesmo com níveis muito baixos de C-LDL.

Estudos clínicos com inibidores da PCSK9 não apresentaram restrições (7) no nível absoluto de C-LDL ou apresentaram um limite inferior < 15 mg/dL em um caso ou < 25 mg/dL em dois casos (9). Devido à previsão de reduções extremas no C-LDL, as agências reguladoras exigem um monitoramento aprimorado dos eventos adversos que surgem do tratamento e estudos laboratoriais de especial interesse (117). Em análises agrupadas de estudos de fase II e IIIA, o tratamento com anticorpo monoclonal anti-PCSK9 totalmente humano reduziu os níveis de C-LDL para < 25 mg/dL em 37,0% (575 de 1.550) dos participantes tratados com alirocumabe e 26,0% (773 de 2.976) de pacientes tratados com evolocumabe (118). Foram relatados níveis de C-LDL < 15 mg/dL em 9,4% dos participantes tratados com alirocumabe (119).

Os eventos neurocognitivos foram registrados como delírio (incluindo confusão), distúrbios e transtornos cognitivos e de atenção, demência e condições amnésicas, distúrbios de pensamento e percepção e distúrbios de comprometimento mental. Embora

tenham sido sugeridas diferenças nos estudos iniciais de fase III – 1,6% para o evolocumabe versus 1,5% para o placebo ( $p =$  não significativo) (7) –, elas se dissiparam após o estudo de uma quantidade maior de pacientes. Avaliações objetivas e prospectivas da função neurocognitiva foram incorporadas nos estudos de desfechos clínicos de fase III, como o EBBINGHAUS (Avaliar a influência de anticorpos ligantes da PCSK9 na saúde cognitiva em indivíduos com alto risco cardiovascular) (120). Nesse subestudo do FOURIER, não houve diferenças nos grupos no índice de estratégia de memória de trabalho espacial da função executiva (desfecho primário) ou na memória de trabalho ou alteração psicomotora (desfecho secundário). Essas descobertas são corroboradas por um estudo mendeliano de randomização no qual as variantes da PDF na PCSK9 não foram associadas a danos nos testes de memória verbal (43).

As concentrações de vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K) e os hormônios esteroides foram medidos como parte da análise de segurança pré-especificada em ensaios de fase II com inibidores da PCSK9 (118, 121). Dados de estudos controlados e duplo-cegos de 52 semanas não demonstraram alterações nos níveis de vitaminas lipossolúveis (A, D, E ou K), na relação cortisol:hormônio adrenocorticotrófico ou nos esteroides sexuais.

No FOURIER, a redução nos desfechos primários e secundários estava linearmente relacionada à concentração de C-LDL atingida. Em uma análise post hoc de pacientes do FOURIER, 5% ( $n = 1.335$ ) atingiram níveis de C-LDL < 15 mg/dL. Nesse subgrupo, não houve associações entre concentrações de C-LDL atingidas e eventos de segurança predeterminados. No ODYSSEY OUTCOMES, 7,7% ( $n = 730$ ) dos pacientes tratados com alirocumabe apresentaram um C-LDL < 15 mg/dL em duas ocasiões, o que resultou na descontinuação da terapia por protocolo (9). Nesse estudo, não houve diferenças em qualquer desfecho de segurança com o alirocumabe.

A análise de custo-efetividade dos inibidores da PCSK9 é baseada em desfechos clínicos e econômicos entre pacientes com histórico prévio de DCA e nível de C-LDL mínimo qualificado  $\geq 70$  mg/dL. A metodologia de custo/valor baseia-se na relação incremental de custo-efetividade e no nível de valor das recomendações das diretrizes clínicas usando anos de vida ajustados pela qualidade (122). Com base no ensaio clínico FOURIER (7), a relação incremental de custo-efetividade para estatina e evolocumabe (custo de aquisição no atacado) foi de US\$ 1.336.221 e US\$ 799.596 quando foi usado o preço líquido do evolocumabe (123). A relação custo-efetividade da terapia com inibidores da PCSK9 pode ser melhorada com a seleção de grupos de pacientes que

alcançaram maior benefício absoluto no FOURIER (IM recente, doença vascular em múltiplos vasos) e redução nos custos de medicação. No ODYSSEY OUTCOMES (9), o tratamento com alirocumabe no subgrupo de LDL  $\geq 100$  mg/dL resultou em reduções maiores no desfecho primário do que nos subgrupos com níveis basais mais baixos de C-LDL. Após 12 meses de tratamento, a RR (IC95%) foi de 0,71 (0,58 a 0,87) para o desfecho primário e 0,67 (0,50 a 0,89) para morte por todas as causas. Entre os pacientes com C-LDL, o intervalo de referência de preço do alirocumabe é de US\$ 2.306 a US\$ 3.441, e para pacientes com C-LDL  $\geq 41$  mg/dL, a faixa de custo é de US\$ 4.460 a US\$ 6.578 (124). Essas análises demonstram que a relação custo-efetividade pode ser alcançada em um subgrupo de maior risco a um menor custo de medicação. Por fim, as análises de custo-benefício sugerem que, em pacientes com HF, uma redução de dois terços no custo dos inibidores da PCSK9 criará um argumento convincente para seu uso em comparação com outras terapias comumente reembolsadas (125).

## DIREÇÕES FUTURAS

Tem havido um extenso debate sobre se uma meta do nível de C-LDL deve ser usada na prática. Na metanálise CTT (Cholesterol Treatment Trialists), uma redução de 38,6 mg/dL (1 mmol/L) do C-LDL foi associada a uma redução de 21% nos eventos de DCA, independentemente do C-LDL de nível basal (2, 5). Isso induziu a diretriz do ACC/AHA de 2013 a fazer recomendação contra o uso de metas de níveis absolutas (3). Por outro lado, tem-se observado taxas menores de eventos em comparações randomizadas de diferentes estatinas ou diferentes doses da mesma estatina, de modo que o C-LDL mais baixo obtido fornece uma justificativa para diminuir a meta. Por exemplo, no ensaio PROVE IT (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy), que comparou a terapia padrão versus terapia intensiva de estatina, os valores de C-LDL alcançados foram de 95 e 63 mg/dL respectivamente (126). Isso levou a atualização do National Cholesterol Education Programme III a adicionar uma meta sugerida de  $< 70$  mg/dL para pacientes de alto risco (127). Isso foi recentemente readotado no Consensus Pathway do ACC de 2017 para uso de agentes não estatínicos (89, 90). As diretrizes da American Association of Clinical Endocrinologists e do American College of Endocrinology recomendam uma redução mais agressiva do C-LDL  $< 55$  mg/dL e colesterol não HDL  $< 80$  mg/dL em pacientes com DCA progressiva, incluindo angina instável e pacientes com DCA estabelecida com diabetes mellitus, 3/4 de estágio crônico de doença renal, HF heterozigótica ou DCA

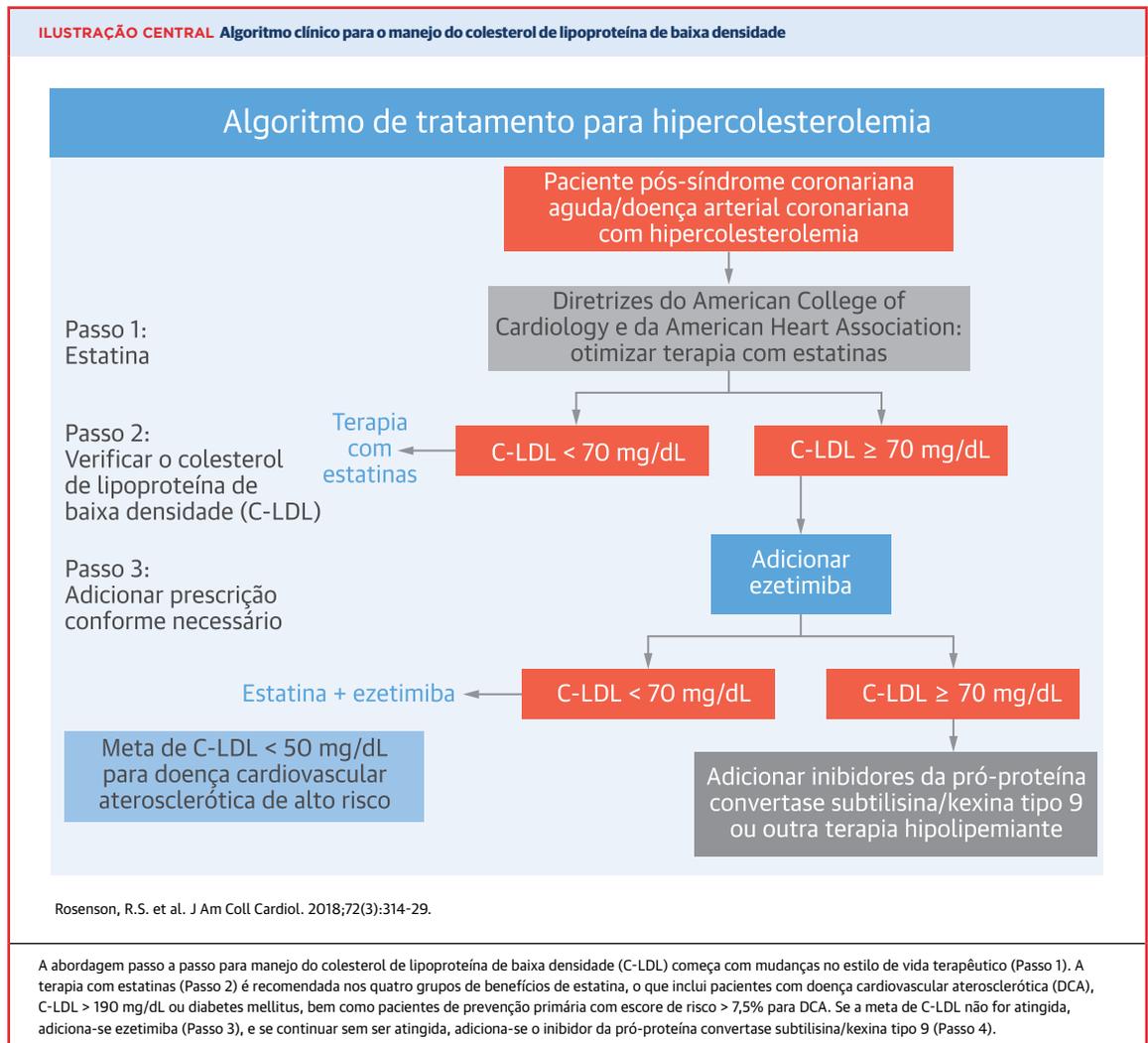
prematura ( $< 55$  anos no sexo masculino e  $< 65$  anos no sexo feminino) (128).

Com os benefícios observados nos estudos sobre PCSK9, houve questionamentos sobre se deveria haver uma meta ainda mais baixa de C-LDL. Esse pensamento é apoiado por três grandes ECRs, os quais testaram três classes diferentes de drogas redutoras de C-LDL em pacientes tratados com estatinas. Em cada caso, foi observada uma redução adicional nos eventos de DCV em pacientes com níveis alcançados de C-LDL  $< 55$  mg/dL. O ensaio IMPROVE-IT adicionou ezetimiba às estatinas e obteve um C-LDL de 54 mg/dL em comparação a 69 mg/dL com apenas estatina (6). Como observado acima, no ensaio clínico FOURIER, o evolocumabe reduziu o C-LDL para 30 mg/dL em comparação a 90 mg/dL com apenas com estatina (7). E, mais recentemente, o ensaio clínico REVEAL (Avaliação randomizada dos efeitos do anacetrapib por meio de modificação lipídica) (129) mostrou que o anacetrapib reduziu o C-LDL para  $\sim 50$  mg/dL em comparação a 61 mg/dL no grupo de estatinas em monoterapia. Todos os três ensaios clínicos mostraram reduções significativas em eventos de DCA em tratamento apenas com estatina, o que sugere que benefícios adicionais podem ser obtidos, mesmo entre pacientes cujo C-LDL de nível basal esteja próximo de 70 mg/dL. De modo mais direto, o ensaio clínico ODYSSEY OUTCOMES (9) testou uma estratégia de tratamento até a meta, na qual a dose de alirocumabe era aumentada caso o C-LDL não atingisse  $< 50$  mg/dL. Esses estudos fornecem evidências para uma meta menor de C-LDL  $< 50$  mg/dL.

Para DCA, a meta de C-LDL  $< 70$  mg/dL tem sido amplamente aceita e foi reafirmada por dados recentes. Em pacientes com risco muito alto, como aqueles pós-síndrome coronariana aguda, com doença multiarterial ou doença arterial periférica, recomenda-se uma meta de C-LDL menor, a saber,  $< 50$  mg/dL. Para a prevenção primária, as diretrizes do National Cholesterol Education Program estabeleceram uma meta geral de cerca de 30 mg/dL a mais, de modo que uma meta de faixa de C-LDL possa ser  $< 100$  mg/dL. Essa última meta é corroborada pelo mais recente ensaio clínico de prevenção primária, HOPE 3 (Avaliação de prevenção de desfechos cardíacos-3) (130), no qual o C-LDL de nível basal foi de 127 mg/dL, reduzido para 90 mg/dL no grupo de terapia com estatinas.

## ALGORITMO CLÍNICO

Com base no Consensus Decision Pathway do ACC de 2017, fornecemos uma abordagem simples do tipo passo a passo para gerenciar o C-LDL (Ilustração Central), a qual começa com mudanças no estilo de vida terapêutico (Passo 1). Em seguida, a terapia com estatina (Passo 2) é recomendada nos quatro grupos de benefícios de esta-



tina: aqueles com DCA, C-LDL > 190 mg/dL ou diabetes mellitus e pacientes de prevenção primária com escore > 7,5% de risco de DCA. Assim, se não for atingida a meta, o ezetimiba deve ser adicionado (Passo 3), e se continuar sem ser atingida, deve-se cogitar a adição de um inibidor da PCSK9 (Passo 4).

**CORRESPONDÊNCIA.** Dr. Robert S. Rosenson, Cardio-metabolics Unit, Mount Sinai Hospital, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, One Gustave L. Levy Place, Hospital Box 1030, New York, New York 10029, EUA. E-mail: robert.rosenson@mssm.edu.

#### REFERÊNCIAS

1. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease, 1: evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017;38:2459-72.
2. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins [published corrections appear in *Lancet* 2005;366:1358 and *Lancet* 2008;371:2084]. *Lancet* 2005;366:1267-78.
3. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines [published corrections appear in *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2812 and *J Am Coll Cardiol* 2014;63(Pt B):3024-5]. *J Am Coll Cardiol* 2014;63 Pt B:2889-934.
4. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European

- Atherosclerosis Society (EAS) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis* 2016;253:281-344.
5. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.
6. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al., for the IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97.
7. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. for the Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1500-9.
8. Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, et al., for the SPIRE Cardiovascular Outcome Investigators. Cardiovascular efficacy and safety of bococizumab in high-risk patients. *N Engl J Med* 2017;376:1527-39.
9. Steg P. Cardiovascular outcomes with alirocumab after acute coronary syndrome: results of the ODYSSEY Outcomes Trial. Presented at: American College of Cardiology Annual Scientific Sessions; March 10, 2018; Orlando, FL.
10. Giugliano RP, Sabatine MS. Are PCSK9 inhibitors the next breakthrough in the cardiovascular field? *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2638-51.
11. Haddad L, Day IN, Hunt S, Williams RR, Humphries SE, Hopkins PN. Evidence for a third genetic locus causing familial hypercholesterolemia: a non-LDLR, non-APOB kindred. *J Lipid Res* 1999;40:1113-22.
12. Varret M, Rabès JP, Saint-Jore B, et al. A third major locus for autosomal dominant hypercholesterolemia maps to 1p34.1-p32. *Am J Hum Genet* 1999;64:1378-87.
13. Seidah NG. New developments in proprotein convertase subtilisin-kexin 9's biology and clinical implications. *Curr Opin Lipidol* 2016;27:274-81.
14. Seidah NG, Chrétien M, Mbikay M. The everexpanding saga of the proprotein convertases and their roles in body homeostasis: emphasis on novel proprotein convertase subtilisin kexin number 9 functions and regulation. *Curr Opin Lipidol* 2018;29:144-50.
15. Seidah NG, Benjannet S, Wickham L, et al. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:928-33.
16. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003;34:154-6.
17. Timms KM, Wagner S, Samuels ME, et al. A mutation in PCSK9 causing autosomal-dominant hypercholesterolemia in a Utah pedigree. *Hum Genet* 2004;114:349-53.
18. Wang J, Dron JS, Ban MR, et al. Polygenic versus monogenic causes of hypercholesterolemia ascertained clinically. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016;36:2439-45.
19. Maxwell KN, Breslow JL. Adenoviral-mediated expression of Pcsk9 in mice results in a low-density lipoprotein receptor knockout phenotype. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:7100-5.
20. Maxwell KN, Fisher EA, Breslow JL. Overexpression of PCSK9 accelerates the degradation of the LDLR in a post-endoplasmic reticulum compartment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:2069-74.
21. Dron JS, Hegele RA. Complexity of mechanisms among human proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 variants. *Curr Opin Lipidol* 2017;28:161-9.
22. Hopkins PN, Defesche J, Fouchier SW, et al. Characterization of autosomal dominant hypercholesterolemia caused by PCSK9 gain of function mutations and its specific treatment with alirocumab, a PCSK9 monoclonal antibody. *Circ Cardiovasc Genet* 2015;8:823-31.
23. Do R, Stitzel NO, Won HH, et al. Exome sequencing identifies rare LDLR and APOA5 alleles conferring risk for myocardial infarction. *Nature* 2015;518:102-6.
24. Pisciotta L, Priore Oliva C, Cefalù AB, et al. Additive effect of mutations in LDLR and PCSK9 genes on the phenotype of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2006;186:433-40.
25. Alves AC, Etxebarria A, Medeiros AM, et al. Characterization of the first PCSK9 gain of function homozygote. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2152-4.
26. Cohen J, Pertsemlidis A, Kotowski IK, Graham R, Garcia CK, Hobbs HH. Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9 [published correction appears in *Nat Genet* 2005;37:328]. *Nat Genet* 2005;37:161-5.
27. Kotowski IK, Pertsemlidis A, Luke A, et al. A spectrum of PCSK9 alleles contributes to plasma levels of low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Hum Genet* 2006;78:410-22.
28. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr., Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006;354:1264-72.
29. Kent ST, Rosenson RS, Avery CL, et al. PCSK9 loss-of-function variants, low-density lipoprotein cholesterol, and risk of coronary heart disease and stroke: data from 9 studies of Blacks and Whites. *Circ Cardiovasc Genet* 2017;10:e001632.
30. Benn M, Nordestgaard BG, Grande P, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. PCSK9 R46L, low-density lipoprotein cholesterol levels, and risk of ischemic heart disease: 3 independent studies and meta-analyses. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2833-42.
31. Cameron J, Holla ØL, Laerdahl JK, Kulseth MA, Berge KE, Lerer TP. Mutation S462P in the PCSK9 gene reduces secretion of mutant PCSK9 without affecting the autocatalytic cleavage. *Atherosclerosis* 2009;203:161-5.
32. Dewapura T, Raymond A, Hamelin J, et al. PCSK9 is phosphorylated by a Golgi casein kinase-like kinase *ex vivo* and circulates as a phosphoprotein in humans. *FEBS J* 2008;275:3480-93.
33. Fisher TS, Lo Surdo P, Pandit S, et al. Effects of pH and low density lipoprotein (LDL) on PCSK9-dependent LDL receptor regulation. *J Biol Chem* 2007;282:20502-12.
34. Zhao Z, Tuakli-Wosornu Y, Lagace TA, et al. Molecular characterization of loss-of-function mutations in PCSK9 and identification of a compound heterozygote. *Am J Hum Genet* 2006;79:514-23.
35. Hooper AJ, Marais AD, Tanyanyiwa DM, Burnnett JR. The C679X mutation in PCSK9 is present and lowers blood cholesterol in a Southern African population. *Atherosclerosis* 2007;193:445-8.
36. Willer CJ, Schmidt EM, Sengupta S, et al. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. *Nat Genet* 2013;45:1274-83.
37. Lotta LA, Sharp SJ, Burgess S, et al. Association between low-density lipoprotein cholesterol-lowering genetic variants and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA* 2016;316:1383-91.
38. Schmidt AF, Swerdlow DI, Holmes MV, et al. PCSK9 genetic variants and risk of type 2 diabetes: a mendelian randomisation study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:97-105.
39. Ference BA, Robinson JG, Brook RD, et al. Variation in PCSK9 and HMGCR and risk of cardiovascular disease and diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:2144-53.
40. Swerdlow DI, Preiss D, Kuchenbaecker KB, et al. HMG-coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and bodyweight: evidence from genetic analysis and randomised trials. *Lancet* 2015;385:351-61.
41. Preiss D, Sattar N. Statins and the risk of new-onset diabetes: a review of recent evidence. *Curr Opin Lipidol* 2011;22:460-6.
42. Cao YX, Liu HH, Dong QT, Li S, Li JJ. Effect of the PCSK9-monoclonal antibodies on new-onset diabetes mellitus and glucose metabolism: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:1391-8.
43. Benn M, Nordestgaard BG, Frikke-Schmidt R, Tybjaerg-Hanssen A. Low LDL cholesterol, PCSK9 and HMGCR genetic variation, and risk of Alzheimer's disease and Parkinson's disease: Mendelian randomisation study [published correction appears in *BMJ* 2017;357:j170]. *BMJ* 2017;357:j1648.
44. Hopewell JC, Malik R, Valdés-Márquez E, Worrall BB, Collins R, METASTROKE Collaboration of the ISGC. Differential effects of PCSK9 variants on risk of coronary disease and ischaemic stroke. *Eur Heart J* 2018;39:354-9.
45. Mefford MT, Rosenson RS, Cushman M, et al. PCSK9 variants, low-density lipoprotein cholesterol, and neurocognitive impairment: Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *Circulation* 2017;137:1260-9.
46. Harrison SC, Holmes MV, Burgess S, et al. Genetic association of lipids and lipid drug targets with abdominal aortic aneurysm: a meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2018;3:26-33.
47. Filippatos TD, Kei A, Rizos CV, Elisaf MS. Effects of PCSK9 inhibitors on other than low-density lipoprotein cholesterol lipid variables. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2018;23:3-12.
48. Tavori H, Fan D, Blakemore JL, et al. Serum proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 and cell surface low-density lipoprotein receptor: evidence for a reciprocal regulation. *Circulation* 2013;127:2403-13.
49. Nguyen MA, Kosenko T, Lagace TA. Internalized PCSK9 dissociates from recycling LDL receptors in PCSK9-resistant SV-589 fibroblasts. *J Lipid Res* 2014;55:266-75.
50. Brown MS, Herz J, Goldstein JL. LDL-receptor structure: calcium cages, acid baths and recycling receptors. *Nature* 1997;388:629-30.
51. Swift LL, Farkas MH, Major AS, Valyi-Nagy

- K, Linton MF, Fazio S. A recycling pathway for resecretion of internalized apolipoprotein E in liver cells. *J Biol Chem* 2001;276:22965-70.
52. Tavori H, Giunzioni I, Linton MF, Fazio S. Loss of plasma proprotein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9) after lipoprotein apheresis. *Circ Res* 2013; 113:1290-5. 53. Tavori H, Christian D, Minnier J, et al. PCSK9 association with lipoprotein(a). *Circ Res* 2016;119: 29-35.
54. Fan D, Yancey PG, Qiu S, et al. Self-association of human PCSK9 correlates with its LDLR-degrading activity. *Biochemistry* 2008;47:1631-9.
55. Essalmani R, Susan-Resiga D, Chamberland A, et al. In vivo evidence that furin from hepatocytes inactivates PCSK9. *J Biol Chem* 2011;286:4257-63.
56. Linton MF, Babaev VR, Gleaves LA, Fazio S. A direct role for the macrophage low density lipoprotein receptor in atherosclerotic lesion formation. *J Biol Chem* 1999;274:19204-10.
57. Tavori H, Giunzioni I, Predazzi IM, et al. Human PCSK9 promotes hepatic lipogenesis and atherosclerosis development via apoE- and LDLR-mediated mechanisms. *Cardiovasc Res* 2016;110: 268-78.
58. Zhu L, Giunzioni I, Tavori H, et al. Loss of macrophage low-density lipoprotein receptor-related protein 1 confers resistance to the antiatherogenic effects of tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016;36: 1483-95.
59. Desai NR, Giugliano RP, Wasserman SM, et al. Association between circulating baseline proprotein convertase subtilisin kexin type 9 levels and efficacy of evolocumab. *JAMA Cardiol* 2017;2: 556-60.
60. PRALUENT (alirocumab) [package insert]. Bridgewater, NJ: Sanofi-Aventis U.S., 2015.
61. REPATHA (evolocumab) [package insert]. Thousand Oaks, CA: Amgen Inc, 2017.
62. Lunven C, Paehler T, Poitiers F, et al. A randomized study of the relative pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of alicumab, a fully human monoclonal antibody to PCSK9, after single subcutaneous administration at three different injection sites in healthy subjects. *Cardiovasc Ther* 2014;32:297-301.
63. Scherer N, Dings C, Böhm M, Laufs U, Lehr T. Alternative treatment regimens with the PCSK9 inhibitors alicumab and evolocumab: a pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling approach. *J Clin Pharmacol* 2017;57:846-54.
64. Roth EM, McKenney JM, Hanotin C, Asset G, Stein EA. Atorvastatin with or without an antibody to PCSK9 in primary hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2012;367:1891-900.
65. Stein EA, Mellis S, Yancopoulos GD, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2012;366:1108-18.
66. Shapiro MD, Miles J, Tavori H, Fazio S. Diagnosing resistance to a proprotein convertase subtilisin/ kexin type 9 inhibitor. *Ann Intern Med* 2018; 168:376-9.
67. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al., for the Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35.
68. Kereiakes DJ, Robinson JG, Cannon CP, et al. High cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: the ODYSSEY COMBO I study. *Am Heart J* 2015;169:906-15.
69. Cannon CP, Cariou B, Blom D, et al., ODYSSEY COMBO II Investigators. Efficacy and safety of alicumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2015;36:1186-94.
70. Farnier M, Jones P, Severance R, et al. Efficacy and safety of adding alicumab to rosuvastatin versus adding ezetimibe or doubling the rosuvastatin dose in high cardiovascular-risk patients: the ODYSSEY OPTIONS II randomized trial. *Atherosclerosis* 2016;244:138-46.
71. Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alicumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Eur Heart J* 2015;36:2996-3003.
72. Roth EM, Taskinen MR, Ginsberg HN, et al. Monotherapy with the PCSK9 inhibitor alicumab versus ezetimibe in patients with hypercholesterolemia: results of a 24 week, double-blind, randomized Phase 3 trial. *Int J Cardiol* 2014;176: 55-61.
73. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, et al., for the DESCARTES Investigators. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med* 2014;370:1809-19.
74. Bernelot Moens SJ, Neele AE, Kroon J, et al. PCSK9 monoclonal antibodies reverse the proinflammatory profile of monocytes in familial hypercholesterolemia. *Eur Heart J* 2017;38:1584-93.
75. 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;316:2373-84.
76. Sabatine MS, De Ferrari GM, Giugliano RP, et al. Clinical benefit of evolocumab by severity and extent of coronary artery disease: an analysis from FOURIER. *Circulation* 2018 Apr 6 [E-pub ahead of print].
77. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5:941-50.
78. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, et al. Low-density lipoprotein cholesterol lowering with evolocumab and outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the FOURIER trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation* 2018;137:338-50.
79. Murphy SA, Pedersen TR, Gaciong ZA, et al. Reduction in total cardiovascular events with the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with cardiovascular disease in the FOURIER Trial [abstract]. *Circulation* 2017;136 Suppl 1:A15100.
80. Giugliano RP, Keech A, Murphy SA, et al. Clinical efficacy and safety of evolocumab in high-risk patients receiving a statin: secondary analysis of patients with low LDL cholesterol levels and in those already receiving a maximal-potency statin in a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2017;2: 1385-91.
81. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, et al., for the FOURIER Investigators. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet* 2017;390:1962-71.
82. Ridker PM, Tardif JC, Amarenco P, et al., for the SPIRE Investigators. Lipid-reduction variability and antidrug-antibody formation with bococizumab. *N Engl J Med* 2017;376:1517-26.
83. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, et al. Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2017;376: 1430-40.
84. Nordestgaard BG, Nicholls SJ, Langsted A, Ray KK, Tybjaerg-Hansen A. Advances in lipid-lowering therapy through gene-silencing technologies. *Nat Rev Cardiol* 2018;15:261-72.
85. Akioyamen LE, Genest J, Shan SD, et al. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2017;7:e016461.
86. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al., European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013;34: 3478-3490a.
87. Defesche JC, Gidding SS, Harada-Shiba M, Hegele RA, Santos RD, Wierzbicki AS. Familial hypercholesterolemia. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3:17093.
88. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, et al., European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolemia. Homozygous familial hypercholesterolemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management: a position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2014;35:2146-57.
89. Hegele RA, Gidding SS, Ginsberg HN, et al. Nonstatin low-density lipoprotein-lowering therapy and cardiovascular risk reduction: statement from ATVB council. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015;35:2269-80.
90. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, et al. 2016 ACC expert consensus decision pathway on the role of non-statin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:92-125.
91. Santos RD, Gidding SS, Hegele RA, et al., International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. Defining severe familial hypercholesterolemia and the implications for clinical management: a consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:850-61.
92. Raal F, Scott R, Somaratne R, et al. Low-density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: the Reduction of LDL-C

with PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder (RUTHERFORD) randomized trial. *Circulation* 2012;126:2408-17.

93. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, et al., RUTHERFORD- 2 Investigators. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:331-40.

94. Hovingh GK, Raal FJ, Dent R, et al. Long-term safety, tolerability, and efficacy of evolocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2017;11:1448-57.

95. Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Eur Heart J* 2015;36:2996-3003.

96. Kastelein JJ, Hovingh GK, Langslet G, et al. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibody alirocumab vs placebo in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2017; 11:195-203.

97. Defesche JC, Stefanutti C, Langslet G, et al. Efficacy of alirocumab in 1191 patients with a wide spectrum of mutations in genes causative for familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2017;11: 1338-46.

98. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, et al., TESLA Investigators. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:341-50.

99. Raal FJ, Hovingh GK, Blom D, et al. Long-term treatment with evolocumab added to

conventional drug therapy, with or without apheresis, in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: an interim subset analysis of the open-label TAUSISIG study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:280-90.

100. Thedrez A, Blom DJ, Ramin-Mangata S, et al. Homozygous familial hypercholesterolemia patients with identical mutations variably express the LDLR (low-density lipoprotein receptor): implications for the efficacy of evolocumab. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2018;38:592-8.

101. Lambert G, Chatelais M, Petrides F, et al. Normalization of low-density lipoprotein receptor expression in receptor defective homozygous familial hypercholesterolemia by inhibition of PCSK9 with alirocumab. *J Am Coll Cardiol* 2014;64: 2299-300.

102. Hopkins PN, Defesche J, Fouchier SW, et al. Characterization of autosomal dominant hypercholesterolemia caused by PCSK9 gain of function mutations and its specific treatment with alirocumab, a PCSK9 monoclonal antibody. *Circ Cardiovasc Genet* 2015;8:823-31.

103. Thedrez A, Sjouke B, Passard M, et al. Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 inhibition for autosomal recessive hypercholesterolemia: brief report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016;36:1647-50.

104. Bea AM, Perez-Calahorra S, Marco-Benedi V, et al. Effect of intensive LDL cholesterol lowering with PCSK9 monoclonal antibodies on tendon xanthoma regression in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2017;263:92-6.

105. Moriarty PM, Parhofer KG, Babirak SP, et al. Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia undergoing lipoprotein apheresis: the ODYSSEY ESCAPE trial. *Eur Heart J* 2016;37:3588-95.

106. Rosenson RS, Baker S, Banach M, et al. Optimizing cholesterol treatment in patients with muscle complaints. *J Am Coll Cardiol* 2017;70: 1290-301.

107. Serban MC, Colantonio LD, Manthripragada A, et al. Statin intolerance and risk of coronary heart events and all-cause mortality following myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1386-95.

108. Zhang H, Plutzky J, Shubina M, Turchin A. Continued statin prescriptions after adverse reactions and patient outcomes: a cohort study. *Ann Intern Med* 2017;167:221-7.

109. Sullivan D, Olsson AG, Scott R, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on low-density lipoprotein cholesterol levels in statin-intolerant patients: the GAUSS randomized trial. *JAMA* 2012;308:2497-506.

110. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, et al., for the GAUSS-2 Investigators. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2541-8.

111. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, et al., for the GAUSS-3 Investigators. Efficacy and tolerability of evolocumab vs ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: the GAUSS-3 randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315: 1580-90.

---

**PALAVRAS-CHAVE** doença arterial coronariana, doença arterial periférica, doença cardiovascular aterosclerótica, lipoproteína de baixa densidade, síndrome coronariana aguda

## COMENTÁRIO EDITORIAL

## O futuro em evolução dos inibidores da PCSK9

Viviane Zorzaneli Rocha\*

A evidência de uma relação causal entre LDL-colesterol (LDL-C) e doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA) baseia-se não apenas na própria plausibilidade biológica dessa relação, mas também em ampla gama de estudos epidemiológicos, genéticos e grandes trials clínicos (1). O benefício da redução do LDL-C foi demonstrado robustamente em estudos clínicos com estatinas. A metanálise com dados individuais do grupo CTT (*Cholesterol Treatment Trialists*), que incluiu cerca de 170.000 indivíduos de 26 estudos clínicos randomizados com estatinas (2), revelou que para cada 39 mg/dL de redução no LDL-C ocorre redução de 22% nos eventos vasculares maiores, sendo a redução de risco cardiovascular proporcional à redução dos níveis de LDL-C.

Nos últimos 3 anos, diferentes estudos demonstraram que a adição de outros hipolipemiantes, mais especificamente ezetimibe e inibidores da proproteína convertase subtilisina/kexina 9 (PCSK9), à terapia com estatinas produz um incremento na redução de LDL-C e do risco cardiovascular (3-5).

O artigo de revisão de Rosenson et al. faz uma ampla e robusta análise dos inibidores de PCSK9, essa nova classe de medicamentos hipolipemiantes (6). A inibição da PCSK9 tornou-se um alvo terapêutico de grande interesse a partir de observações advindas de estudos genéticos, dentre os quais o estudo de Cohen et al, que revelou que indivíduos portadores de variantes genéticas associadas a perda de função (*loss of function, LOF*) da PCSK9 apresentavam níveis plasmáticos reduzidos de LDL-C ao longo da vida, e uma dramática diminuição do risco de eventos ateroscleróticos (7).

Os inibidores de PCSK9 consistem em uma classe de anticorpos monoclonais que inibem a PCSK9, uma proteína implicada na regulação dos receptores de LDL através da redução de sua reciclagem para a superfície do fígado. A inibição da PCSK9 resulta portanto em aumento da reciclagem desses receptores e de sua

disponibilidade na superfície hepática, aumentando o clearance das partículas de LDL, e reduzindo os níveis plasmáticos de LDL-C.

Os dois anticorpos monoclonais disponíveis no mercado atualmente são o evolocumab e o alirocumab, que reduzem o LDL-C em aproximadamente 60%. Tanto o estudo FOURIER que avaliou o evolocumab em indivíduos com evento vascular prévio, como o ODYSSEY OUTCOMES, que estudou o alirocumab em pacientes após síndrome coronária aguda, mostraram que a adição do inibidor de PCSK9 à terapia com estatina em indivíduos com LDL-C  $\geq 70$  mg/dL reduziu significativamente o risco de desfecho primário em 15% (4, 5). Essa redução intensiva de LDL-C com inibidores de PCSK9 mostrou-se segura até o momento, mesmo na presença de níveis de LDL-C atingido muito baixos ( $< 20$ mg/dL) (8), mas dados de segurança a longo prazo serão importantes para ratificar o perfil de segurança favorável dessa classe de medicamentos. Apesar do alto custo dessa classe de medicamentos, a custo-efetividade da terapia com inibidores de PCSK9 torna-se muito mais favorável mediante a seleção de pacientes de risco cardiovascular mais elevado, e que apresentam benefício absoluto maior com o medicamento, como por exemplo pacientes com doença multiarterial, infarto do miocárdio mais recente, LDL-C mais elevado, etc. Com base em todas essas considerações, as diretrizes mais recentes de tratamento do colesterol, incluindo a diretriz americana recém-publicada (9), sugerem a adição de um inibidor de PCSK9 à terapia com estatina e ezetimibe, caso a meta de LDL-C não seja atingida em pacientes de risco cardiovascular muito alto e casos graves de hipercolesterolemia familiar.

Também vale ressaltar que outras estratégias de inibição de PCSK9 têm sido testadas, como a inibição da transcrição da PCSK9 no fígado através de uma droga antisense (inclisiran). Apesar da grande eficácia dessa terapia que poderá ser aprovada como um esquema de 2

\*Unidade Clínica de Dislipidemias do Instituto do Coração – InCor/FMUSP, SP, Brasil.

injeções anuais, ainda devemos aguardar os resultados de estudos de larga escala.

Finalmente, é inegável que estamos presenciando uma década marcada por importantes mudanças na cardiologia, tanto pela disponibilidade de novas tera-

pias, como pelo estabelecimento de novos conceitos. Os inibidores de PCSK9 representam um grande avanço na terapia hipolipemiante, e consistem em uma nova opção terapêutica para pacientes de alto risco cardiovascular, e que permanecem com LDL-C residual elevado.

---

## REFERÊNCIAS

1. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017 Aug 21;38(32):2459-72. PubMed PMID: 28444290. Pubmed Central PMCID: 5837225.
2. Cholesterol Treatment Trialists C, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010 Nov 13;376(9753):1670-81. PubMed PMID: 21067804. Pubmed Central PMCID: 2988224.
3. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015 Jun 18;372(25):2387-97. PubMed PMID: 26039521.
4. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017 May 04;376(18):1713-22. PubMed PMID: 28304224.
5. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018 Nov 7. PubMed PMID: 30403574.
6. Rosenson RS, Hegele RA, Fazio S, Cannon CP. The Evolving Future of PCSK9 Inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Jul 17;72(3):314-29. PubMed PMID: 30012326.
7. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Jr., Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2006 Mar 23;354(12):1264-72. PubMed PMID: 16554528.
8. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, De Ferrari GM, Gaciong ZA, Ceska R, et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet*. 2017 Oct 28;390(10106):1962-71. PubMed PMID: 28859947.
9. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Nov 8. PubMed PMID: 30423393.

## O PRESENTE E O FUTURO

### PAINEL CIENTÍFICO DE ESPECIALISTAS DO JACC

# A cardiopatia reumática no mundo



David A. Watkins, MD, MPH,<sup>abc</sup> Andrea Z. Beaton, MD,<sup>d</sup> Jonathan R. Carapetis, MBBS, PhD,<sup>ef</sup> Ganesan Karthikeyan, MD, DM,<sup>g</sup> Bongani M. Mayosi, MBChB, DPhil,<sup>h</sup> Rosemary Wyber, MBChB, MPH,<sup>ei</sup> Magdi H. Yacoub, MD,<sup>j</sup> Liesl J. Zühlke, MBChB, MPH, PhD<sup>bc</sup>

#### RESUMO

A cardiopatia reumática (CR) é uma condição cardíaca evitável que permanece em situação endêmica entre grupos vulneráveis em muitos países. Após um período de relativa negligência, ressurgiu o interesse pela CR ao longo da década passada no mundo. Neste Painel Científico, os autores apresentam um resumo dos avanços recentes na ciência da CR e das prioridades para ações correntes e pesquisas futuras. São identificadas perguntas-chave para a pesquisa laboratorial sobre patogênese da doença e para a pesquisa epidemiológica sobre carga da doença. Os autores apresentam diversas perguntas prementes para a pesquisa clínica relacionadas à prevenção e aos cuidados avançados ideais em casos de CR. Além disso, propõem uma agenda de pesquisa e implementação de políticas que pode ajudar a traduzir as evidências atuais em ações tangíveis. Os autores sustentam que, apesar de haver lacunas no conhecimento, há evidências suficientes para realizar ações locais e globais voltadas à CR e argumentam que a CR serve de modelo para o fortalecimento de sistemas de saúde em relação a outras doenças cardiovasculares em países com recursos limitados. (J Am Coll Cardiol 2018;72:1397-416) © 2018 pela American College of Cardiology Foundation.

Nas últimas décadas, a cardiopatia reumática (CR) e a doença que a antecede, a febre reumática (FR), desapareceram em grande medida de países ricos, e os idosos passaram a corresponder à maioria dos casos clínicos de CR. A CR também foi ofuscada pela cardiopatia isquêmica. Além disso, programas de controle de FR/CR foram implementados de forma bem-sucedida em alguns países de baixa e média renda durante a segunda metade do século XX, levando a Organização Mundial da Saúde (OMS) e outras entidades a reduzir suas atividades relacionadas a FR/CR no início dos anos 2000 (1).

Porém, a CR continua presente em países pobres e em grupos vulneráveis de países ricos (2). Um relatório de 2007 sobre CR em crianças em idade escolar no Camboja e em Moçambique gerou uma nova literatura sobre ecocardiografia e CR (3). O recente estudo REMEDY (Global Rheumatic Heart Disease Registry) registrou altos

índices de deficiência e morte prematura em países africanos e asiáticos (4). Em 2015, foi lançado um movimento da sociedade civil, chamado RHD Action, para promover a conscientização e apoiar países que tentam enfrentar a CR (5). Em maio de 2018, a Assembleia Mundial da Saúde adotou uma resolução para revigorar os esforços globais e nacionais de controle e prevenção de FR/CR (6).

Com esse renovado interesse, a ciência da CR evoluiu rapidamente. Diversos estudos novos ou em andamento buscam dar respostas a perguntas-chave. Este Painel Científico apresenta um resumo de estudos recentes sobre CR – envolvendo desde mecanismos moleculares até sistemas de saúde – para formar uma visão coerente e com base científica para o futuro da ciência, da medicina clínica e da prática em saúde pública relacionada à CR (Ilustração Central).



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



<sup>a</sup>Division of General Internal Medicine, Department of Medicine, University of Washington, Seattle, Washington, EUA; <sup>b</sup>Department of Medicine, University of Cape Town and Groote Schuur Hospital, Cape Town, África do Sul; <sup>c</sup>Department of Paediatrics, University of Cape Town and Red Cross War Memorial Children's Hospital, Cape Town, África do Sul; <sup>d</sup>Children's National Health System, Washington, DC, EUA; <sup>e</sup>Telethon Kids Institute, University of Western Australia, Subiaco, Western Australia, Austrália; <sup>f</sup>Princess Margaret Hospital for Children, Perth, Western Australia, Austrália; <sup>g</sup>Department of Cardiology, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, Índia; <sup>h</sup>The Deans Suite, Faculty of Health Sciences, University of Cape Town, Cape Town, África do Sul; <sup>i</sup>Office of the Chief Scientist, The George Institute for Global Health, UNSW Sydney, Camperdown, New South Wales, Austrália; <sup>j</sup>Aswan Heart Centre, Aswan, Egito. Dr. Watkins recebeu a bolsa RHD Action por parte da Medtronic Foundation, sem relação com o trabalho submetido. Dr. Carapetis recebeu financiamento da Novartis Institutes for Biomedical Research. Dr. Wyber recebeu a Bolsa de Pós-Graduação do National Health and Medical Research Council (NHMRC), da Austrália, e do Telethon Kids Institute. Todos os demais autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

## O QUE É A CARDIOPATIA REUMÁTICA E QUAL É O TAMANHO DO PROBLEMA?

**PATOGÊNESE.** O principal fator da FR aguda é a infecção frequente por estreptococo beta-hemolítico do grupo A (EBGA). As condições socioeconômicas que levam ao aumento da exposição ao EBGA incluem aglomeração domiciliar, má higiene e falta de acesso a serviços médicos (7). O motivo pelo qual somente uma pequena parcela (<6%) dos residentes de áreas endêmicas de EBGA desenvolve FR não é bem compreendido.

**Fatores do hospedeiro.** Há duas teorias sobre o modo pelo qual a infecção por EBGA danifica tecidos do hospedeiro. A base da teoria do mimetismo molecular é que as moléculas do organismo infectante são semelhantes, do ponto de vista antigênico, às moléculas dos tecidos

do hospedeiro. Quando a resposta imune do hospedeiro atinge essas moléculas, todas são danificadas. No caso da FR aguda, 2 antígenos estreptocócicos principais estão implicados: a proteína M (de superfície) e a GlcNAc, o epítipo imunodominante do carboidrato do grupo A (8). A teoria dos “neoantígenos”, um avanço mais recente, sugere que o organismo do EBGA obtém acesso à matriz subendotelial de colágeno, onde a proteína M se liga à região CB3 do colágeno tipo IV, criando um neoantígeno que induz uma resposta autoimune contra o colágeno (9).

Nas duas teorias, acredita-se que o dano inicial aos tecidos cardíacos se deve principalmente aos anticorpos, com a implicação subsequente de respostas celulares conforme a evolução da cascata imunológica. Esses

### ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

CR = cardiopatia reumática

EBGA = estreptococo beta-hemolítico do grupo A

FR = febre reumática

OMS = Organização Mundial da Saúde

WHF = World Heart Federation

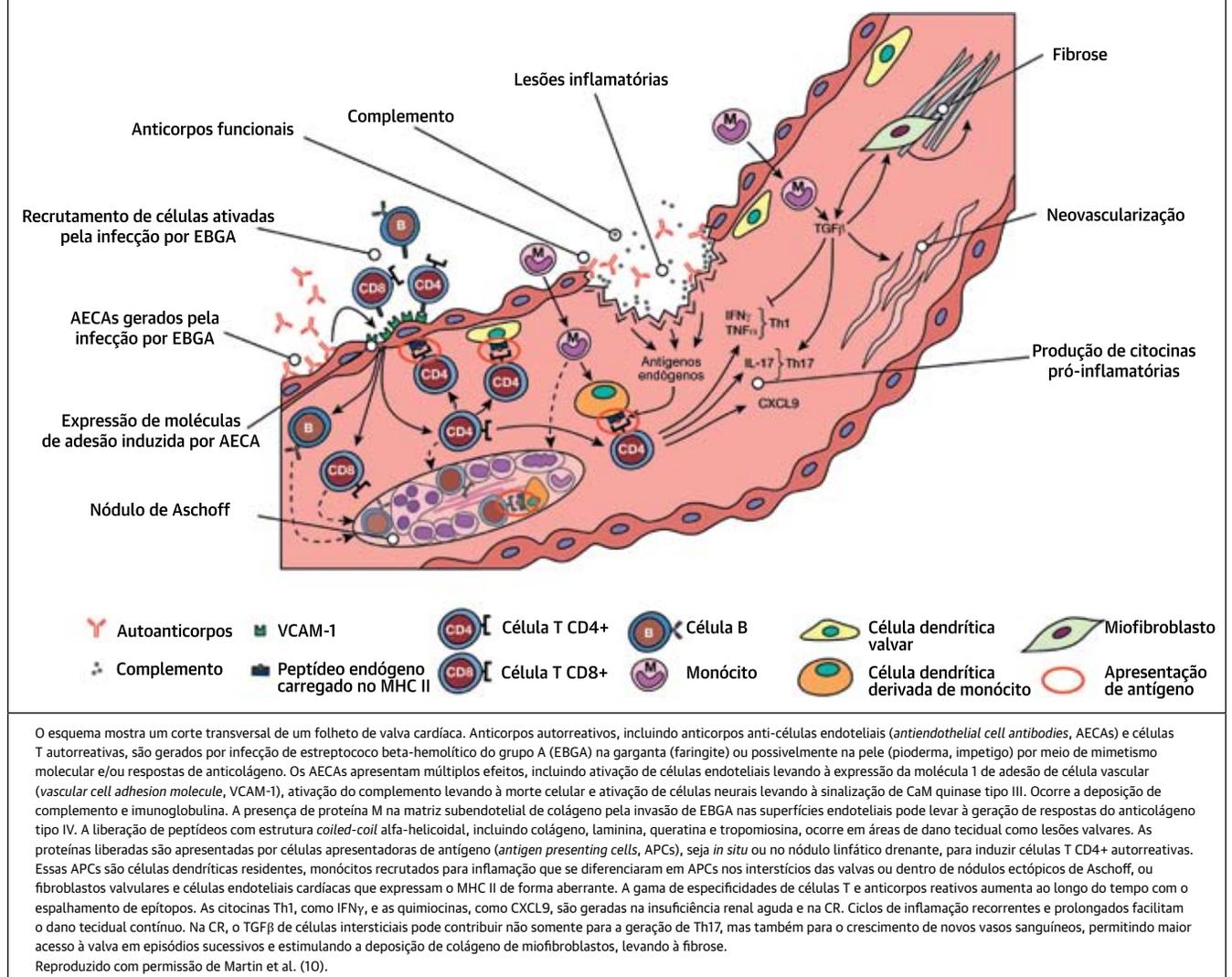
### ILUSTRAÇÃO CENTRAL Referencial para o controle e a futura eliminação da cardiopatia reumática



Watkins, D.A. et al. J Am Coll Cardiol. 2018;72(12):1397-416.

O progresso global relativo à cardiopatia reumática (CR) exigirá uma combinação de esforços de promoção, implementação de evidências existentes e pesquisa em áreas essenciais. As áreas prioritárias para promoção, implementação e pesquisa são: 1) a prevenção da febre reumática e da CR, geralmente através de serviços de atenção primária à saúde em comunidades; 2) cuidados avançados, que incluem serviços terciários de cardiologia e, mais significativos ainda, serviços de cirurgia cardíaca; e 3) políticas de saúde, incluindo medidas a serem tomadas por sistemas nacionais de saúde (principalmente para prestação de cuidados de saúde) e ações coletivas internacionais (principalmente para apoio a pesquisas, desenvolvimento de produtos e administração e liderança em âmbito global).

FIGURA 1 Possíveis mecanismos patogênicos da cardiopatia reumática



anticorpos reconhecem e ativam o endotélio valvar para expressar moléculas de adesão como a molécula 1 de adesão de célula vascular, permitindo que células T CD4 (e outras) ativadas pelo EBGA invadam a valva cardíaca, encontrem antígenos e se tornem mais ativadas. Com o tempo, a quebra do tecido, envolvendo parcialmente autoanticorpos e ativação do complemento, libera antígenos endógenos adicionais como colágeno, laminina, miosina e tropomiosina. Estas também podem atuar como autoantígenos, estimulando mais células T CD4, que então produzem citocinas Th1 e potencialmente Th17, resultando em maior inflamação na valva cardíaca. Assim, episódios sucessivos, combinados com a resolução, levam à neovascularização e à fibrose (Figura 1) (10).

A infrequência de FR/CR em relação à frequência de infecção por EBGA em crianças levanta a possibilidade

de predisposição genética (11). Em crianças criadas sem a presença dos pais, aquelas cujos pais tiveram CR apresentaram um risco 2,9 vezes maior de FR em comparação com aquelas cujos pais não tiveram CR (12). Dois estudos estimaram a herdabilidade de FR em 60% (13). Pequenos estudos de caso-controle de genes candidatos identificaram variantes genéticas associadas a FR/CR. Foram implicados genes que controlam a resposta imune adaptativa [por exemplo, alelos do antígeno leucocitário humano (*human leukocyte antigen*, HLA) de classe II], a resposta imune inata (por exemplo, receptores do tipo Toll 2), genes das citocinas (por exemplo, fatores de necrose tumoral alfa) e aloantígenos de células B (14), mas a maioria não foi replicada (15, 16).

Entre os estudos de associação genômica ampla, 2 apresentaram achados significativos, enquanto um

**TABELA 1** Características clínicas de 3.343 indivíduos africanos, iemenitas e indianos com cardiopatia reumática sintomática

		Mediana de idade, anos
Classe funcional III e IV da New York Heart Association	809 (24,6)	26
Histórico médico		
Febre reumática aguda	1.340 (40,7)	
Insuficiência cardíaca congestiva	1.110 (33,4)	25
Hipertensão pulmonar	957 (28,8)	26
Acidente vascular cerebral	235 (7,1)	40
Endocardite infecciosa	133 (4,0)	25
Sangramento maior	89 (2,7)	31
Embolia periférica	25 (0,8)	43
Fibrilação atrial	586 (21,8)	
Ecocardiografia		
Diminuição da FEVE em adultos	661 (26,5)	
Diminuição da FEVE em crianças	168 (5,3)	
Dilatação do DDFVE em adultos	742 (23,0)	
Dilatação do DDFVE em crianças	454 (14,1)	
Trombo em átrio esquerdo	44 (1,4)	
Histórico de cirurgia		
Reparo ou troca valvar	715 (21,4)	
Valvoplastia percutânea prévia	135 (4,1)	

Os valores correspondem a n (%) ou n. A tabela apresenta uma nova análise feita pelos próprios autores dos dados de Zühlke et al. (4).  
DDFVE = diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

**TABELA 2** Critérios da World Heart Federation para o diagnóstico de CR

CR definitiva (A, B, C, D) Idade ≤20 anos	CR definitiva (A, B, C, D) Idade >20 anos
A. RM patológica e no mínimo duas características morfológicas de CR da VM	A. RM patológica e no mínimo duas características morfológicas de CR da VM
B. EM com gradiente médio ≥4 mmHg*	B. EM com gradiente médio ≥4 mmHg*
C. RA patológica e no mínimo duas características morfológicas de CR da VA	C. RA patológica e no mínimo duas características morfológicas de CR da VA em idade <35 anos
D. Doença limitrofe da VA e da VM	D. RA patológica e no mínimo duas características morfológicas de CR da VM
CR limitrofe (A, B, C)	Limitrofe não aplicável à idade >20 anos
A. No mínimo duas características morfológicas de CR da VM sem RM patológica ou EM	
B. RM patológica	
C. RA patológica	
Regurgitação mitral patológica	Regurgitação aórtica patológica
Identificada em 2 planos	Identificada em 2 planos
Em no mínimo 1 plano, extensão de jato ≥2 cm <sup>1</sup>	Em no mínimo 1 plano, extensão de jato ≥1 cm <sup>1</sup>
Velocidade ≥3 m/s para 1 envelope completo	Velocidade ≥3 m/s na diástole precoce
Jato pansistólico em no mínimo 1 envelope	Jato pandiastólico em no mínimo 1 envelope
Valva mitral	Valva aórtica
Espessamento do FAVM ≥3 mm (idade ≤20 anos), ≥4 mm (idade 21 a 40 anos), ≥5 mm (idade >40 anos)	Espessamento irregular ou focal
Espessamento da cordoalha	Defeito de coaptação
Movimento restrito dos folhetos	Movimento restrito dos folhetos
Movimento excessivo da ponta do folheto durante a sístole	Prolapso

CR = cardiopatia reumática; EM = estenose mitral; FAVM = folheto anterior da valva mitral; RA = regurgitação aórtica; RM = regurgitação mitral; VA = valva aórtica; VM = valva mitral.  
\* Deve-se descartar anomalias congênitas da valva mitral e aórtica. <sup>1</sup> Jato a ser mensurado da vena contracta até o último pixel de cor.  
Modificado com permissão de Remenyi et al. (24).

terceiro verificou que variantes no *locus* da cadeia pesada de imunoglobulina se associaram à CR em duas populações (17), mas esse resultado não foi replicado por outro estudo (18). Este último estudo identificou evidência de risco e haplótipos protetores em moléculas HLA-DQA/DQB de classe II, sustentando a hipótese de que o mimetismo molecular é o principal mecanismo patogênico. Embora esses estudos tenham diferentes métodos diagnósticos, desenhos e populações estudadas, eles apoiam a noção de patogênese autoimune. São necessárias metanálises com milhares de casos e controles bem caracterizados para identificar a suscetibilidade genética e fatores de proteção de forma confiável e reproduzível. Em última instância, análises genômicas poderiam identificar indivíduos de alto risco para direcionar a penicilina profilática e a vacinação contra EBGA.

**Fatores patogênicos.** Surto de FR na América do Norte em meados do século XX foram limitados a cepas de EBGA pertencentes a um subgrupo de tipos M (baseado no sistema de tipagem clássico, que foi substituído pela tipagem emm baseada na sequência genética da proteína M). Nas duas últimas décadas, tornou-se evidente que cepas de EBGA de regiões endêmicas de CR são muito mais diversas que as de áreas não endêmicas, e que não há associação entre tipos emm específicos e FR/CR (19). Esse trabalho também sugeriu que cepas indutoras de FR podem estar associadas a infecção de pele, apoiando

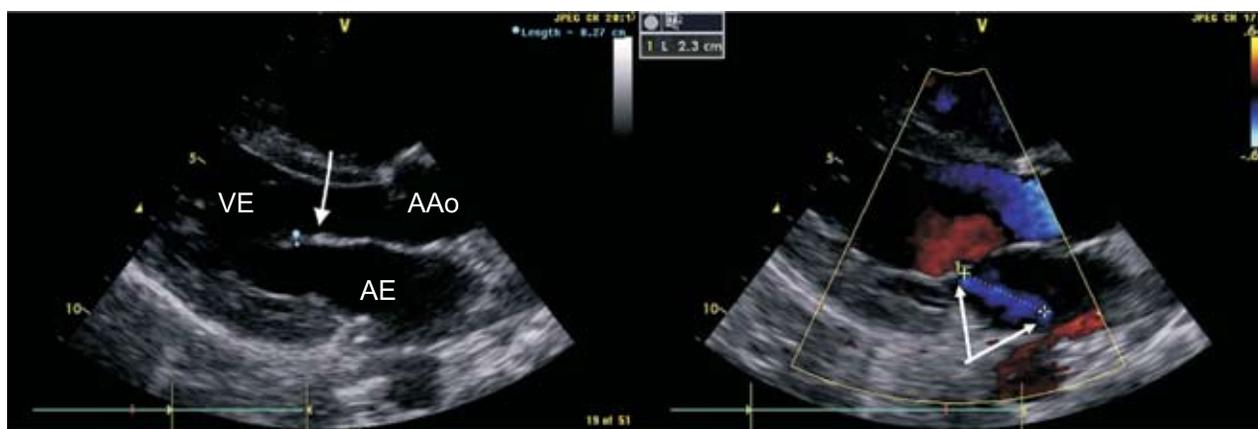
a hipótese de que a FR não é unicamente uma consequência da faringite por EBGA (20, 21, 22).

Nos últimos anos, o foco se voltou para um melhor entendimento das características das cepas de EBGA associadas à FR, em vez dos tipos emm. Foi dada maior atenção à identificação de antígenos de excreção e de superfície que apresentem homologia antigênica com tecidos humanos e possam estimular a reatividade cruzada. A maioria das regiões de reatividade cruzada identificadas estão nas regiões de repetição A e B da proteína M e incluem sequências homólogas à actina humana e miosina cardíaca, embora haja outros antígenos com reatividade cruzada no EBGA, incluindo o carboidrato do grupo A (10).

Embora o recente crescimento da pesquisa sobre patogênese da CR seja promissor e tenha desafiado diversos paradigmas históricos, algumas questões científicas fundamentais persistem. O Apêndice On-line 1 sugere prioridades para pesquisas futuras.

#### ASPECTOS CLÍNICOS E ECOCARDIOGRÁFICOS.

**Características clínicas.** Com exceção de um subgrupo de crianças nas quais a FR leva a cardite grave e CR precoce, a CR costuma ser clinicamente silenciosa (“latente”) até sua manifestação na vida adulta. Muitos indivíduos em países endêmicos de CR apresentam uma

**FIGURA 2** Plano paraesternal eixo longo de imagens ecocardiográficas de uma criança com CR limítrofe

Este ecocardiograma apresenta alterações funcionais, mas não morfológicas, da valva mitral, incluindo espessamento da valva mitral anterior (seta simples) de 2,7 mm [critério para cardiopatia reumática (CR) definitiva é espessamento  $\geq 3$  mm ou  $\geq 4$  mm se idade  $>20$  anos] e extensão de jato (seta dupla) de 2,3 cm [critério para CR definitiva é  $>2$  cm em no mínimo 1 plano]. Além disso, há excursão completa dos folhetos sem restrição. Consulte a Tabela 2 para mais detalhes sobre os critérios da WHF para CR definitiva e limítrofe. AAo = arco aórtico; AE = átrio esquerdo; VE = ventrículo esquerdo.

ou mais sequelas tardiamente no processo de doença. O estudo REMEDY acompanhou 3.343 indivíduos com CR sintomática que buscaram tratamento em centros acadêmicos em 14 países (Tabela 1) (4). A maioria tinha entre 15 e 49 anos, e menos da metade relatou histórico de FR. As complicações médicas mais frequentes foram insuficiência cardíaca, hipertensão pulmonar e fibrilação atrial. Cerca de 20% apresentaram diminuição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, e cerca de um terço exibiu aumento do diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo, o que ressalta as consequências da apresentação tardia.

Desafios no diagnóstico da FR aguda são uma grande barreira para a prevenção da CR. Fortes evidências de apresentação mais leve e da importância da cardite subclínica levaram à revisão dos critérios de Jones (o padrão ouro para o diagnóstico de FR) em 2015, a fim de levar em consideração diferenças no risco populacional (23). Embora esses critérios devam aumentar a detecção de casos, barreiras como comportamento precário em relação à saúde, falta de serviços de patologia e sobreposição clínica a outras doenças endêmicas (como malária na África Subsaariana) limitam a eficácia de uma simples mudança diagnóstica nas regras de tomada de decisão clínica. Um melhor diagnóstico de FR exigirá o desenvolvimento de novos testes de tecnologia laboratorial que possam expandir ou substituir as regras de tomada de decisão clínica.

**Ecocardiografia e CR.** A World Heart Federation (WHF) publicou os primeiros critérios padronizados e baseados em evidências para o diagnóstico ecocardiográfico de CR em 2012 (Tabela 2, Figura 2) (24). Desde então, foram realizados  $>2$  estudos adicionais envolvendo  $>100.000$

participantes. Em paralelo, estudos investigaram os aspectos práticos da avaliação ecocardiográfica em países endêmicos de CR, ressaltando diversos desafios e explorando soluções (Tabela 3).

Nos dados publicados, falta precisão no vocabulário que descreve a CR detectada por ecocardiografia. “CR subclínica” se refere à CR detectada na ecocardiografia no paciente com exame cardíaco clínico com resultado normal. CR “latente” inclui um amplo espectro da doença, incluindo qualquer CR verificada na avaliação ecocardiográfica na ausência de FR prévia ou CR conhecida. Embora a CR latente inclua a CR subclínica, entre um terço (Uganda) (25) e dois terços (Fiji) (26) das crianças com CR definitiva latente já têm a doença em estágio moderado a grave. Nessas crianças, os desfechos são desfavoráveis (26). Em Uganda, quase um terço das crianças com CR moderada a grave progrediu (para pior regurgitação, estenose ou óbito) em uma mediana de 2,3 anos, e apenas 9,5% apresentaram alguma melhora da doença (25).

Por outro lado, a evolução clínica de crianças com CR limítrofe ou definitiva leve é enigmática. A comparação entre coortes deve ser feita com cautela: os estudos utilizaram definições inconsistentes de progressão, avaliaram desfechos diferentes e, em alguns casos, incluíram crianças com CR avançada (25, 27). É necessária uma padronização ao se relatar desfechos (27). Embora a maioria das crianças com CR limítrofe ou definitiva leve permaneçam estáveis ou apresentem melhora, entre 10% e 24% sofrem progressão da doença (Figura 3). Os desfechos são melhores para crianças com CR limítrofe e piores para aquelas com CR avançada (25).

Não há dúvida de que existe certa sobreposição entre achados ecocardiográficos de CR limítrofe e variação

**TABELA 3** Progresso das pesquisas e questões remanescentes sobre a avaliação ecocardiográfica de CR

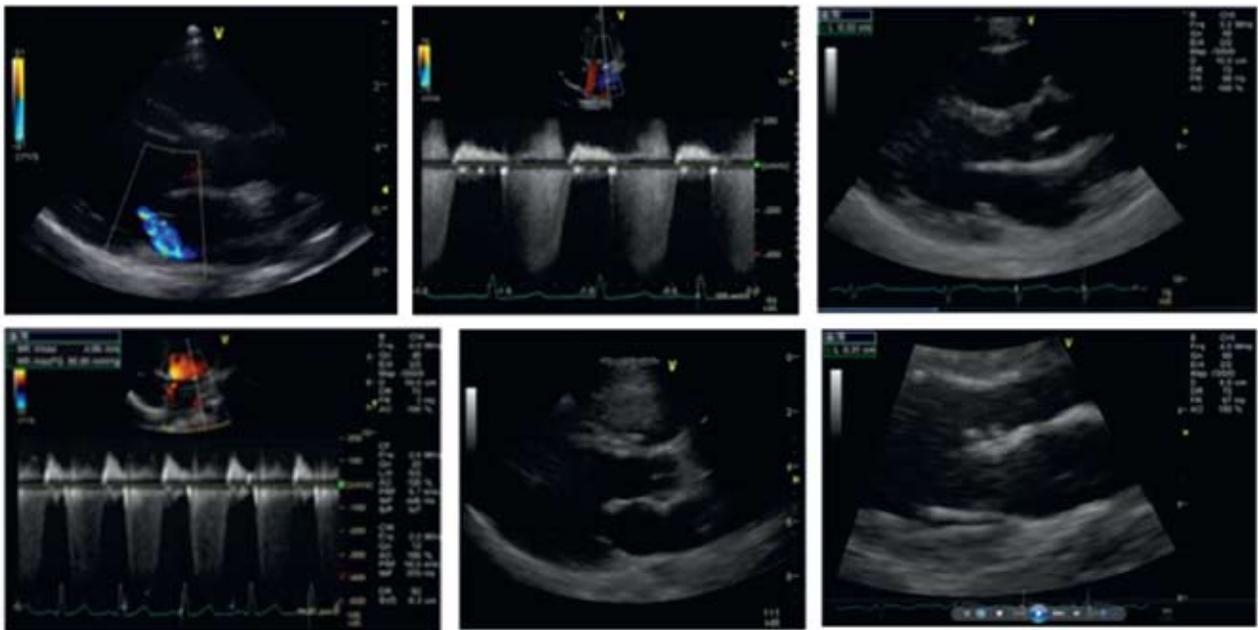
Categoria	Justificativa e desafios	Progresso	Próximo(s) passo(s)
Protocolos simplificados	<ul style="list-style-type: none"> <li>Os critérios da WHF, de 2012, foram direcionados para o diagnóstico de CR por especialistas</li> <li>Em um ambiente de avaliação, com seu ritmo acelerado, profissionais com níveis de experiência variados e condições não ideais, esses critérios se mostraram menos práticos</li> <li>Alguns dispositivos portáteis não possuem Doppler espectral, que é necessário para o diagnóstico de CR de acordo com os critérios da WHF</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Protocolos simplificados de captura de imagens, em que até mesmo um único plano apresenta sensibilidade e especificidade razoáveis</li> <li>Critérios de avaliação reduzidos (vs. diagnóstico) apresentam bom desempenho</li> <li>A maioria enfoca exclusivamente a função valvar; extensão da regurgitação mitral e presença de insuficiência aórtica</li> <li>Prático, mas não consegue detectar alterações morfológicas que podem ocorrer na ausência de regurgitação patológica na CR precoce</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reavalia componentes dos critérios da WHF para simplificação do diagnóstico</li> <li>Padroniza protocolos simplificados para avaliação</li> </ul>
Equipamentos portáteis	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aumento da portabilidade</li> <li>Altamente dependente de bateria vs. necessidade de energia elétrica confiável</li> <li>Menor custo</li> <li>Falta de funcionalidade (Doppler espectral, necessário para os critérios da WHF)</li> <li>Maioria das pesquisas sobre um único sistema (GE VScan)/mais sistemas se tornando disponíveis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Especialistas demonstram sensibilidade de 79% e especificidade de 87% para todos os casos de CR latente, com aumento da sensibilidade para 98% na CR definitiva</li> <li>Pode não detectar até um terço dos casos de CR limitrofe (mesmo por especialistas)</li> <li>Necessidade de aparelho totalmente funcional para atender aos critérios da WHF, de 2012, aumenta os custos gerais</li> </ul>	
Compartilhamento de tarefas	<ul style="list-style-type: none"> <li>Forte escassez de profissionais treinados em ecocardiografia em PBMRS</li> <li>Forte escassez de médicos fora das grandes áreas metropolitanas em PBMRS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Desempenho diagnóstico de não especialistas após breve treinamento se mostra promissor</li> <li>Desempenho, mesmo em estudos individuais, varia substancialmente entre aprendizes</li> </ul>	
Treinamento padronizado	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diretrizes da OMS recomendam monitoramento e avaliação contínuos durante a implementação do compartilhamento de tarefas</li> <li>Treinamento padronizado é essencial para esta empreitada</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Módulos <i>on-line</i> desenvolvidos e disponibilizados gratuitamente em 3 línguas (WiRED International)</li> <li>Módulos apresentam bom desempenho e aceitabilidade entre enfermeiros e outros profissionais de saúde</li> <li>Telemedicina se mostra um complemento promissor para o treinamento e orientação</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Determina as melhores estratégias para ampliar o treinamento (como treinamento do treinador e assim por diante)</li> <li>Desenvolvimento de avaliações de competências e processos de acreditação padronizados</li> </ul>
Efeito em crianças e comunidades	<ul style="list-style-type: none"> <li>Necessidade de compreender o efeito de um teste de avaliação numa comunidade, nos indivíduos com resultado positivo e naqueles com resultado negativo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Forte apoio ao teste por parte de pais de crianças avaliadas na Nova Zelândia e crianças e professores avaliados em Uganda</li> <li>Teste negativo não tem efeito na qualidade de vida (QV), mas resultado negativo pode gerar ansiedade e diminuição da atividade física, além de reduzir a QV de pais e crianças</li> <li>Grupos de apoio podem conseguir normalizar a QV em crianças com resultado positivo e melhorar a conexão social</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pesquisas envolvendo a comunidade para minimizar os efeitos negativos da avaliação de CR em crianças e comunidades</li> </ul>
Desfechos	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ainda não está claro o ritmo de progressão da CR e se a detecção precoce resulta em melhores desfechos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dez coortes longitudinais, 2 a 7 anos de acompanhamento</li> <li>Diagnóstico heterogêneo com desfechos variados</li> <li>Melhores desfechos para CR limitrofe, seguida de CR definitiva leve, e piores para CR moderada/grave na avaliação</li> <li>Taxas de progressão são difíceis de comparar – inconsistência nas definições de progressão, uso de diferentes desfechos binomiais (estável + progressão) e inclusão de crianças com CR avançada</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Padronização de desfechos relatados em crianças com CR latente tem alta prioridade</li> <li>Ensaio clínico randomizado de profilaxia secundária em crianças diagnosticadas com CR latente (ensaio GOAL, previsto para ser iniciado em junho de 2018)</li> </ul>
Custo-efetividade	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ainda não se sabe se a avaliação de CR é custo-efetiva</li> <li>É provável que os custos finais da avaliação (ônus adicional aos sistemas de saúde, impacto na QV de pacientes e famílias, e assim por diante) sejam significativos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>3 estudos avaliaram o custo-efetividade da avaliação</li> <li>Pressupostos abrangentes que levam a conclusões hipotéticas – o impacto da profilaxia secundária na CR latente (ver acima) não é totalmente compreendido</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reavaliação conforme mais dados forem coletados sobre desfechos de CR latente e o impacto da profilaxia secundária, que pode fornecer informações mais precisas sobre o plano de investimentos para a avaliação de CR</li> </ul>

CR = cardiopatia reumática; PBMRS = países de baixa e média renda; QV = qualidade de vida; WHF = World Heart Federation.

anatômica normal. A CR precoce parece ser uma entidade heterogênea e dinâmica com desfechos variados (Figura 4). Se a CR subclínica detectada através de avaliação ecocardiográfica fizer de fato parte do mesmo processo de doença da cardite associada à FR – conforme estudos em populações de baixo risco sugerem fortemente (28, 29) –, uma alta taxa de resolução não necessariamente lança dúvidas sobre o diagnóstico de CR. No entanto, levanta questões sobre os benefícios

adicionais da prevenção secundária da doença em estágio precoce (ver Parte 2 desta revisão).

Os dados ecocardiográficos publicados nos mostraram que a CR latente não é homogênea nem uniformemente benigna. A avaliação ecocardiográfica desempenha um papel vital no revigoramento das pesquisas em âmbito global e no auxílio à atualização do nosso entendimento sobre a patogênese da doença. No

**FIGURA 3** Progressão da CR limitrofe

(Em cima) Um jato de regurgitação mitral de 2 cm pode ser visto em no mínimo 1 plano, regurgitação mitral pode ser vista em 2 ou mais planos, e um jato pansistólico pode ser visto medindo >3 m/s. (Embaixo) Dois anos depois, as mesmas características podem ser observadas, mas, além disso, há sinais de movimento restrito do folheto posterior e espessamento do folheto anterior da valva mitral >3 mm. Este ecocardiograma atende aos critérios de cardiopatia reumática (CR) (regurgitação mitral patológica com 2 critérios morfológicos).

Apêndice On-line 2, apresentamos recomendações para a pesquisa sobre CR baseada em ecocardiografia.

**EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA.** Sabe-se um pouco mais sobre a prevalência de CR em comparação com outros parâmetros epidemiológicos. Uma revisão sistemática realizada para o estudo Global Burden of Disease 2015 identificou dados de prevalência de 59 países (2). Por meio de técnicas de modelagem epidemiológica, esse estudo estimou que cerca de 33 milhões de indivíduos (0,4% da população global) vivem com CR atualmente. A doença é mais comum na África Subsaariana, no Sul da Ásia e na Oceania. A maioria dos estudos de prevalência foram realizados com crianças que frequentam a escola; sabe-se relativamente pouco sobre CR em crianças que não frequentam a escola e em adultos. Dados recentes sugerem que a CR é mais comum em adultos e em crianças em comunidades (em comparação com crianças em condições de frequentar a escola) (30, 31).

Estudos baseados em contexto hospitalar aprofundaram o conhecimento sobre complicações e letalidade da CR. O REMEDY estimou a incidência de complicações da CR durante 24 meses de acompanhamento. A mais frequente foi nova ocorrência de insuficiência cardíaca (38 por 1.000 pacientes-ano), seguida de acidente vascular cerebral ou acidente isquêmico transitório (8,5 por 1.000 pacientes-ano) e endocardite infecciosa (3,7

por 1.000 pacientes-ano). A incidência da recorrência de FR nessa coorte foi de 3,5 por 1.000 pacientes-ano, e o uso regular de prevenção secundária não se associou a melhores desfechos (32). A mediana de idade no momento do óbito foi de 28 anos, e a letalidade em 24 meses foi maior em países de baixa renda (21%) e significativamente menor em países de média renda (12% a 17%).

Sabe-se menos sobre a mortalidade da CR na população geral. Em muitos países, a CR é inserida em sistemas de registros amostrais ou vitais de abrangência nacional. Por meio desses conjuntos de dados, o estudo Global Burden of Disease 2015 estimou cerca de 320.000 óbitos por CR em 2015, ou cerca de 0,6% de todos os óbitos. As maiores taxas de mortalidade foram verificadas nas regiões de maior prevalência, e não foi detectada queda significativa na mortalidade de 1990 a 2015 em alguns países, enquanto outros países – a maioria de renda média ou alta – demonstraram reduções drásticas na mortalidade (2). As limitações dessas estimativas incluem sistemas de registros vitais incompletos em alguns países (principalmente africanos) e a possibilidade de classificação errônea de óbitos por CR como óbitos por outras causas, como acidente vascular cerebral (33).

O Apêndice On-line 3 resume as prioridades para a pesquisa sobre a epidemiologia descritiva de CR.

## COMO A CARDIOPATIA REUMÁTICA DEVE SER MANEJADA?

**PREVENÇÃO.** Apoiamos, de forma geral, as atuais diretrizes sobre a prevenção primária e secundária de CR (34). A seção a seguir destaca lacunas no conhecimento e necessidades de pesquisa em países endêmicos de CR.

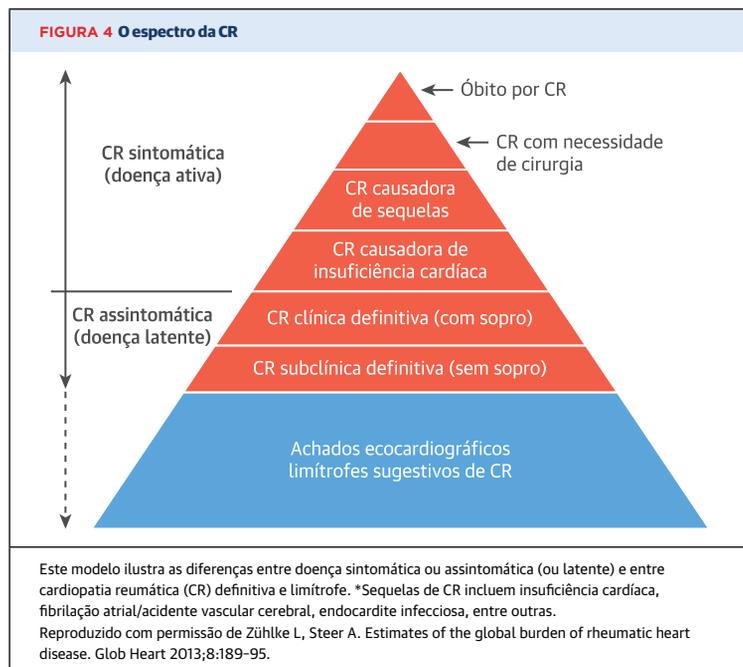
**Prevenção primária.** A prevenção primária de CR tem como foco o reconhecimento e o tratamento imediatos da faringite por EBGA para diminuir o risco de FR em populações de alto risco. São necessários estudos para esclarecer se outros grupos de Lancefield (35) e infecções de pele (36) podem causar FR. A penicilina G benzatina (PGB) por via intramuscular continua sendo o antibiótico mais amplamente utilizado para tratar a faringite por EBGA (37).

Ensaio clínico com militares norte-americanos realizados na década de 1950 demonstraram que o tratamento da faringite por EBGA reduziu o risco de FR aguda em cerca de 80%. Uma metanálise resumiu as principais limitações dos ensaios sobre prevenção primária (38). A maioria dos estudos eram de baixa qualidade em comparação com padrões atuais, e há poucas evidências para quantificar os efeitos em mulheres ou populações diversas.

O diagnóstico correto da faringite por EBGA ainda é desafiador em países com recursos limitados. Embora a cultura de garganta seja o padrão ouro para o diagnóstico, o acesso à microbiologia é limitado e, muitas vezes, caro demais (39). Exames de diagnóstico rápido oferecem alta sensibilidade e especificidade, mas seu desempenho pode variar em diferentes contextos, exigindo estudos de validação antes da adoção local (40). Sistemas portáteis e de baixo custo para o diagnóstico rápido de EBGA são necessários com urgência. Na ausência de exame confirmatório, regras de tomada de decisão clínica podem ser utilizadas e podem até ser mais custo-efetivas (39). Não há um consenso quanto às regras de tomada de decisão clínica; a maioria foi desenvolvida e testada em populações únicas, o que exige mais testes para confirmar sua generalização. A questão do transporte do EBGA na faringe também requer mais pesquisas.

O comportamento precário em relação à saúde e a falta de conscientização da comunidade quanto à faringite e à CR também são barreiras para a prevenção primária (41). No Caribe, programas de combate à CR bem-sucedidos enfatizam a educação comunitária (42). Conforme recomenda a OMS, um dos pilares desses programas devem ser as campanhas nas comunidades que reforcem a ligação entre faringite e CR (43).

**Prevenção secundária.** A recorrência da FR pode ser desencadeada pela infecção por EBGA na forma assintomática ou até tratada adequadamente. Após



o primeiro ataque, o risco de recorrência da infecção por EBGA pode chegar a 50%. A prevenção secundária envolve quimioprofilaxia contínua com antibiótico para prevenir a recorrência de FR e conter a progressão para CR (34). A PGB por via intramuscular a cada 4 semanas continua sendo o tratamento padrão na maioria dos locais, e estudos contemporâneos verificaram baixas taxas de recorrência de FR (0,07 por 100 paciente-anos) com esse regime (44).

Uma revisão sistemática resumiu os achados e as limitações dos ensaios clínicos existentes sobre prevenção secundária (45). Em comparação com a não prevenção, o uso de penicilina parece oferecer uma redução relativa de 55% no risco de FR. A penicilina injetável é significativamente mais efetiva que a penicilina oral; entretanto, as formulações de penicilina estudadas não são mais amplamente utilizadas. Embora a prevenção secundária claramente reduza a recorrência de FR, sabe-se pouco sobre o seu efeito na CR. Novos dados sugerem reduções na patologia valvar (46) e, possivelmente, na mortalidade (47).

A duração ideal da prevenção secundária é controversa. As recomendações atuais se baseiam na opinião de especialistas, e não há ensaios que tenham recrutado indivíduos com idade >25 anos. Embora o risco de EBGA (e, portanto, de FR) geralmente diminua com a idade, isso pode não se aplicar a certas fases da vida (por exemplo, paternidade), a certas profissões expostas a EBGA (por exemplo, professores, enfermeiros, militares) e a áreas altamente endêmicas de EBGA (34). É necessária uma

investigação mais rigorosa sobre essa questão considerando as implicações de recursos e os riscos do uso de antibiótico em longo prazo (34).

Tem sido um desafio garantir a adesão à prevenção secundária em locais com recursos limitados, o que reflete, em geral, privações socioeconômicas e fragilidades dos sistemas de saúde (48). Os registros são considerados a prática mais adequada para melhorar a prestação de serviços de prevenção secundária (49). Melhorias na formulação da PGB poderiam ajudar na adesão (50). Entre as barreiras de adesão relacionadas à terapia está o medo de reações adversas à PGB (51). Os riscos relatados de alergia e anafilaxia são de 3,2% e 0,2%, respectivamente; entretanto, experiências anecdóticas sugerem taxas mais altas (52). Foi proposta a criação de um sistema de comunicação global de eventos adversos por PGB para rastrear esses riscos (53).

Estudos longitudinais fornecem poucas evidências de que a prevenção secundária melhore os desfechos de crianças com CR limítrofe e precoce detectada por ecocardiografia. Na verdade, um estudo de coorte realizado na Austrália verificou um aumento do risco de progressão com penicilina (54), com achados semelhantes em Uganda (25). Atualmente, a maioria das crianças com CR definitiva leve recebe prevenção secundária, enquanto a maioria com CR limítrofe não recebe. Recomendamos um acompanhamento clínico de no mínimo 1 vez ao ano e orientações sobre sinais e sintomas de infecção por EBGA e FR. A presença de *equipoise* levou à realização de um ensaio clínico randomizado de 2 anos, iniciado em junho de 2018, sobre o uso de PGB a cada 4 semanas para CR latente (Determining the Impact of Penicillin in Latent RHD: The GOAL Trial; NCT03346525).

Recomendações para a prática clínica e a pesquisa na área de prevenção primária e secundária estão disponíveis no [Apêndice On-line 4](#).

**MANEJO MÉDICO. Insuficiência cardíaca.** O aparecimento de insuficiência cardíaca está frequentemente associado a CR avançada, que pode não ser tratável por cirurgia corretiva. A insuficiência cardíaca duplica o risco de óbito independentemente de outras variáveis prognósticas (32) e, em pacientes com estenose aórtica ou lesões regurgitantes dominantes, indica um prognóstico especialmente desfavorável (55). Por outro lado, as consequências hemodinâmicas da estenose mitral são aliviadas por valvoplastia mitral percutânea por balão ou cirurgia.

Com base em estudos sobre valvopatias não reumáticas (55, 56), recomenda-se que a correção cirúrgica seja realizada antes do aparecimento dos sintomas em pacientes com regurgitação aórtica e mitral grave, orientada por índices ecocardiográficos da função do ventrículo esquerdo (57). Da mesma forma, indivíduos

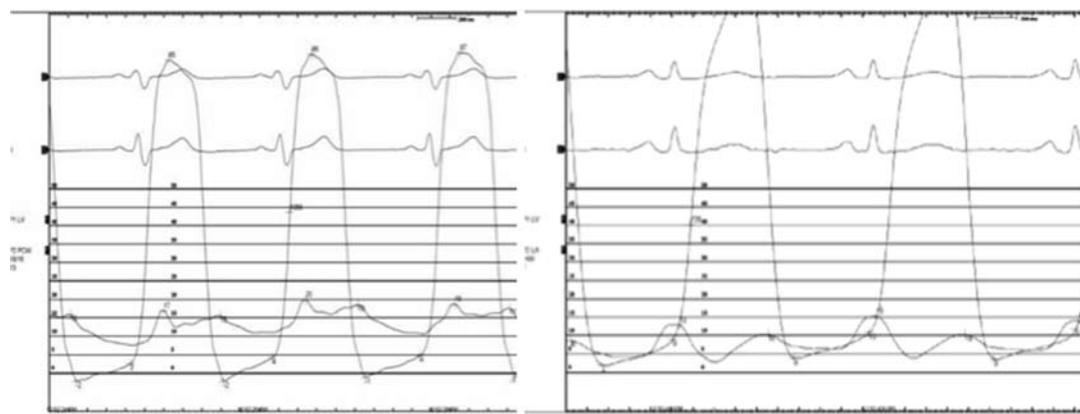
com estenose aórtica grave devem ser submetidos a intervenção após o aparecimento dos sintomas (57). Reserva-se o tratamento médico aos pacientes no aguardo de cirurgia ou considerados inaptos para cirurgia. Um subgrupo de indivíduos com insuficiência cardíaca não tratável que necessitam de terapia agressiva são aqueles que desenvolvem insuficiência tricúspide grave de forma tardia após a correção cirúrgica de outra valvopatia.

Não há evidências específicas sobre o tratamento medicamentoso ideal para insuficiência cardíaca em casos de CR. A digoxina é amplamente utilizada em pacientes com fibrilação atrial ou insuficiência cardíaca (4), embora seu efeito nos desfechos clínicos não seja conhecido. Indivíduos com estenose mitral em ritmo sinusal no aguardo de intervenção ou cirurgia podem ter um certo alívio dos sintomas com o controle da frequência cardíaca por meio de bloqueadores beta-adrenérgicos, bloqueadores de canais de cálcio ou ivabradina (58, 59). Pode-se recomendar o tratamento vasodilatador com uso de bloqueadores de cálcio não diidropiridínicos, inibidores de enzima de conversão da angiotensina ou bloqueadores de receptores da angiotensina, e betabloqueadores para pacientes sintomáticos com regurgitação aórtica grave (57). Embora haja menos dados sustentando o uso dessas abordagens na regurgitação mitral grave, concorda-se, de forma geral, que indivíduos com sinais e sintomas congestivos devam receber essas medicações. Diuréticos também podem ser utilizados para aliviar os sintomas conforme a necessidade.

**Fibrilação atrial e acidente vascular cerebral.** Cerca de 1 a cada 5 pessoas com CR sintomática apresenta fibrilação atrial (4). Inflamação atrial e pressão do átrio esquerdo com elevação crônica levando ao remodelamento atrial são importantes fatores causais. Idade avançada e presença de valvopatia mitral (principalmente estenose) estão fortemente associadas à incidência de fibrilação atrial. No REMEDY, idosos que vivem em países de média renda tiveram uma prevalência maior de fibrilação atrial do que pessoas mais jovens de países de baixa renda (28% vs. 18%) apesar de apresentarem uma forma mais leve da doença (32). Entre 40% e 75% dos indivíduos com estenose mitral apresentam fibrilação atrial (60). Com relação à insuficiência cardíaca, o desenvolvimento de fibrilação atrial indica, em geral, um prognóstico desfavorável. Em indivíduos com doença sintomática, a fibrilação atrial está associada a uma mortalidade 40% maior independentemente de outros marcadores prognósticos, e o risco de acidente vascular cerebral é duas vezes maior (2,4% vs. 1,2% em 24 meses) (32).

Em casos de CR, o tratamento da fibrilação atrial é voltado à valvopatia subjacente. Em indivíduos mais jovens, dá-se preferência à restauração e manutenção do ritmo sinusal (61). Embora isso seja possível com o uso

**FIGURA 5** Efeito da comissurotomia mitral transvenosa percutânea



Traçados simultâneos do átrio esquerdo e do ventrículo esquerdo em um paciente com estenose mitral submetido a comissurotomia mitral transvenosa percutânea. A pressão do átrio esquerdo normaliza após uma abertura valvar bem-sucedida, sem gradiente residual entre o átrio esquerdo e o ventrículo esquerdo na diástole.

de valvoplastia por balão em alguns casos de estenose mitral (62), pode não ser possível em casos de doença de longa duração e átrios esquerdos muito grandes. Em um pequeno estudo randomizado, demonstrou-se que, após a cardioversão elétrica para manutenção do ritmo sinusal, a amiodarona foi superior ao placebo em curto prazo (63). Entretanto, devido à sua toxicidade, o valor da amiodarona em longo prazo é discutível. Do mesmo modo, a ablação por radiofrequência foi bem-sucedida na restauração do ritmo sinusal em uma pequena série de casos (64), mas não pode ser recomendada para a maioria dos pacientes. Alguns indivíduos submetidos a reparo da valva mitral são possíveis candidatos à ablação por cateter intraoperatória, mas há poucos dados sobre eficácia em longo prazo (65). Assim, o controle da frequência com betabloqueadores e bloqueadores de canais de cálcio não dihidropiridínicos continua sendo a base da farmacoterapia para fibrilação atrial em casos de CR.

Há poucos dados prospectivos para avaliar o risco de acidente vascular cerebral por CR. Não estão disponíveis ferramentas validadas de estratificação de risco ou ensaios clínicos randomizados que avaliem a eficácia e a segurança da anticoagulação oral para orientar decisões relacionadas à anticoagulação. Contudo, praticamente todos os indivíduos com fibrilação atrial recebem prescrição de anticoagulação oral na prática clínica. O risco de acidente vascular cerebral é maior na fibrilação atrial por estenose mitral (cerca de 4%/ano); logo, essas pessoas provavelmente obtêm o maior benefício da anticoagulação. Em idosos com CR, o escore CHADS2 pode ser utilizado (66). No entanto, em países com recursos limitados, a qualidade da anticoagulação oral com antagonistas da vitamina K é baixa devido à presença de barreiras para o monitoramento regular da

razão normalizada internacional (4). Os anticoagulantes diretos podem se revelar mais efetivos que os antagonistas da vitamina K. Para testar essa hipótese, está em andamento um ensaio clínico randomizado comparando rivaroxabana e antagonistas da vitamina K [INVICTUS (INVESTIGATION of rheumatic AF Treatment Using Vitamin K Antagonists, Rivaroxaban or Aspirin Studies, Non-Inferiority) noninferiority trial; NCT02832544].

#### **Manejo de CR em mulheres em idade reprodutiva.**

A CR corresponde à maioria dos casos de cardiopatia pré-natal em países endêmicos (67). A gravidez é um período de alto risco, que, muitas vezes, resulta em deterioração clínica e eventos adversos (68). A maioria das mulheres grávidas com CR se tornam sintomáticas após 24 semanas, no ápice das mudanças hemodinâmicas. Na classe IV modificada da OMS, o maior risco possível é atribuído a casos de estenose mitral grave, estenose aórtica grave e hipertensão pulmonar grave (69). Nessas mulheres, os desfechos perinatais (nati-mortalidade, prematuridade, baixo peso ao nascer e mortalidade neonatal) são desfavoráveis. No Senegal, 34% das mulheres grávidas com CR morreram, e as taxas de natimortalidade e interrupção da gravidez foram altas (70), mostrando a necessidade de realizar a avaliação de CR em mulheres grávidas (71).

O tratamento ideal para mulheres com CR envolve orientações pré-concepcionais (72), enquanto para mulheres grávidas, envolve um plano abrangente de manejo e avaliação de riscos que inclui substituição de medicações contraindicadas, otimização das condições de carga, e controle e tratamento de fatores exacerbantes (por exemplo, anemia). Quando necessária, a comissurotomia mitral transvenosa percutânea ou cirúrgica (ver o texto a seguir) deve ser realizada após



24 semanas para minimizar o risco de radiação e melhorar a sobrevida fetal caso ocorra trabalho de parto precoce (73). Em indivíduos com patologia complexa (por exemplo, doença multivalvar, valvas calcificadas), costuma-se dar preferência ao manejo conservador, pois o risco de perda fetal é alto com ponte cardiopulmonar.

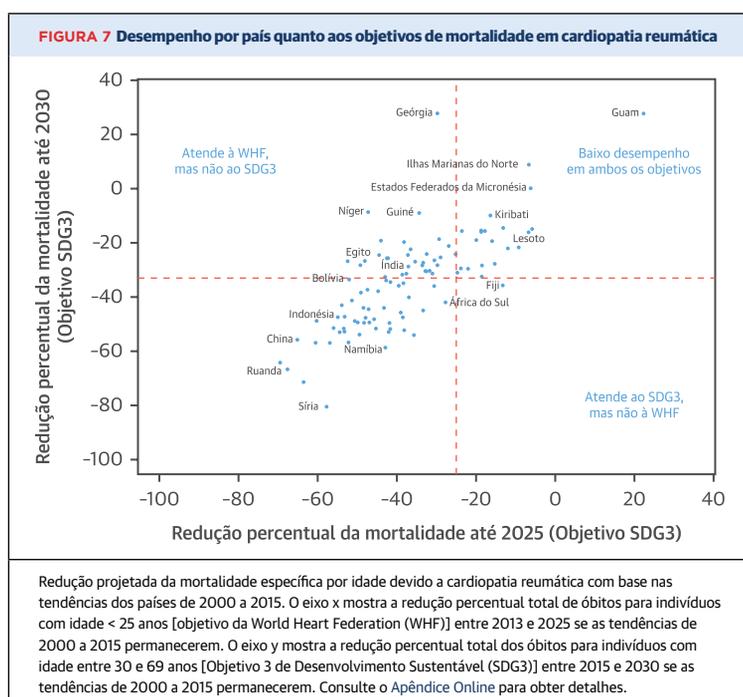
Para indivíduos com prótese de valva cardíaca, a anticoagulação durante a gravidez é desafiadora (74, 75). Atualmente, a prática padrão é o “tratamento sequencial”, que envolve heparina não fracionada antes

da concepção, se planejada, ou assim que a gravidez for detectada, antagonistas da vitamina K do segundo trimestre ao parto, e heparina não fracionada no período periparto. Duas revisões sistemáticas concluíram que: 1) antagonistas da vitamina K estão associados a melhores desfechos maternos, mas também ao número mais alto de perdas fetais; 2) o tratamento sequencial está associado a mais eventos trombóticos/hemorragicos maternos do que o tratamento unicamente com antagonistas da vitamina K; e 3) a heparina de baixo peso molecular está associada à taxa mais baixa de perdas fetais ou neonatais, mas também a um maior risco de trombose valvar (76, 77). São necessárias opções de anticoagulantes seguros e acessíveis durante a gravidez.

O cuidado pré-natal ideal para mulheres com CR deve ser realizado por uma equipe multidisciplinar de manejo especializado, que raramente está disponível em regiões endêmicas de CR (78). As práticas padrão incluem medidas para encurtar o segundo estágio do trabalho de parto. Na maioria dos casos, não é necessário realizar cesárea. Os desfechos a partir de 42 dias pós-parto revelam o risco corrente (79). Embora tenham verificado baixas taxas de mortalidade materna, revisões recentes não abrangem as regiões de maior risco e, mesmo com cuidados ideais, a morbidade continua sendo alta.

Recentemente, o Registry of Pregnancy and Cardiac Disease relatou os desfechos de 390 mulheres grávidas com CR e valvopatia mitral. Mulheres com estenose mitral moderada e grave e regurgitação com estenose mista moderada a grave apresentaram as mais altas taxas de complicações (80). A estenose mitral continua sendo um fator de risco independente para desfechos neonatais adversos. Além da patologia valvar, outros fortes preditores de desfecho materno e fetal desfavorável são idade materna, índice de massa corporal acima de 28 kg/m<sup>2</sup>, sintomas de classe funcional III a IV da New York Heart Association, hipertensão pulmonar significativa, fração de ejeção reduzida e desenvolvimento de insuficiência cardíaca durante a gravidez (81).

**Endocardite de valva nativa.** No REMEDY, 4% dos participantes apresentaram inicialmente endocardite infecciosa de valva nativa (4). A CR representa de 15% (China) (82) a 55% (Paquistão) (83) dos casos de endocardite infecciosa no geral e 12% dos casos durante a gravidez (84). Os patógenos mais comuns são *Staphylococci*, *Streptococci*, *Enterococci*, *Brucella species*, *Candida albicans* e *Stenotrophomonas maltophilia* (85). O índice de culturas positivas varia de 30% a 65%. No Chile, um estudo que incluiu 22% de participantes com CR relatou uma taxa de sobrevida em 10 anos; infecção por *Staphylococcus aureus*, sepsis, insuficiência cardíaca ou renal, e falta de tratamento cirúrgico durante a infecção foram associados ao aumento da mortalidade (86). Em



**TABELA 4** Indicadores propostos para o acompanhamento do progresso da resolução global da CR de 2018 por parte dos países

Dados iniciais		Dados finais e desfechos	
Indicador	Unidades de medida	Indicador	Unidades de medida
<b>Avaliação nacional</b>			
A1. Estratégia nacional para FR/CR	Presença de estratégia <sup>a</sup> e ano da última atualização	A4. Mortalidade devido a CR <sup>a</sup>	Mortes por 100.000 habitantes/ano <sup>a</sup>
A2. Quantidade de pessoas vivendo com CR	Casos prevalentes por 100.000 habitantes <sup>a</sup>	B2. Prestação de serviços cardíacos especializados	Quantidade de procedimentos percutâneos e cirúrgicos realizados por ano <sup>a</sup>
A3. Diretrizes locais para faringite, FR e CR	Presença de diretrizes e ano(s) desde a última atualização	B3. Desfechos de serviços cardíacos especializados	Proporção entre óbito e/ou reoperação em até 90 dias <sup>a</sup>
B1. Acesso a serviços especializados de cardiologia	Presença de programa nacional; densidade de intervencionistas e cirurgiões por 100.000 habitantes		
<b>Avaliação subnacional (distrital ou provincial/estadual)</b>			
C1. Registro de FR/CR	Proporção de distritos com registro funcional ativo	C5. Incidência de FR aguda	Quantidade de novos casos por 100.000 habitantes/ano
C2. Disponibilidade de PGB	Proporção de unidades de saúde com PGB em estoque atualmente	D1. Adesão à prevenção secundária	Proporção recebendo > 80% de injeções agendadas/ano
C3. Treinamento em serviço para FR/CR (relevante para a função/qualificação clínica)	Proporção de pessoal (re)treinado nos últimos 24 meses	D2. Eventos adversos de PGB	Quantidade de eventos/ano
C4. Disponibilidade de serviços de ecocardiografia	Proporção de distritos com aparelho de ultrassom funcional	D3. Recorrências de FR aguda <sup>b</sup>	Quantidade de recorrências por paciente registrado por ano
		D4. Acompanhamento com prioridade para indivíduos com CR	Proporção de novos casos moderados a graves encaminhados <sup>c</sup>
<p>Os indicadores foram mensurados desta forma: categoria A = revisão documental pelo ministério da saúde; categoria B = auditoria de unidades de saúde terciárias; categoria C = pesquisas entre unidades, realizadas em uma amostra aleatória de distritos que foram estratificados de acordo com as variações geográficas conhecidas no acesso aos cuidados; e categoria D = auditoria dos registros de FR/CR nos distritos amostrados de acordo com a categoria C.</p> <p>CMTMP = comissurotomia mitral transvenosa percutânea; CR = cardiopatia reumática; FR = febre reumática; PGB = penicilina G benzatina.</p> <p><sup>a</sup> A estratégia pode ser um documento independente ou pode estar incorporada a uma estratégia para doença não transmissível ou a uma estratégia geral do setor de saúde; contudo, deve estar especificado que a CR é uma condição prioritária que requer atividades, objetivos e orçamento específicos. <sup>b</sup> Preferência por dados locais; porém, é possível obter estimativas padrão no estudo Global Burden of Disease. <sup>c</sup> Também se desagrega por abordagem e por lesão (por exemplo, reparo da valva mitral, troca da valva dupla e assim por diante). <sup>d</sup> Idealmente, os indicadores quantitativos da qualidade do atendimento devem ser complementados por entrevistas semiestruturadas de amostras dos inscritos para avaliar a experiência do usuário e a confiança no sistema de saúde. <sup>e</sup> Idealmente avaliado pelo uso de amostras de base populacional em vez de hospitalar.</p>			

locais com recursos limitados, a endocardite infecciosa é diagnosticada, muitas vezes, na autópsia (87). Esses dados refletem a necessidade de serviços de diagnóstico laboratorial, acesso a antibióticos para regimes de médio prazo e acesso a intervenções ou cirurgia para melhorar os desfechos.

Recomendações para o manejo médico de CR e prioridades para pesquisas futuras estão disponíveis no Apêndice On-line 5.

#### INTERVENÇÕES PERCUTÂNEAS E ABERTAS.

Apoiamos, de forma geral, as atuais diretrizes do ACC/AHA para o manejo intervencionista e cirúrgico da CR (57). No entanto, é importante enfatizar que a maior parte das evidências utilizadas nessas diretrizes se baseiam em valvopatias não reumáticas. A discussão no texto a seguir ressalta algumas questões específicas relacionadas à CR e desafios para realizar esses procedimentos em locais com recursos limitados.

**Manejo intervencionista.** Indivíduos com estenose mitral grave e morfologia valvar adequada se beneficiam mais de intervenções baseadas em cateter, especialmente a comissurotomia mitral transvenosa percutânea (CMTMP). Embora os equipamentos tenham melhorado nas últimas 3 décadas, o procedimento básico permanece relativamente inalterado. Os principais estudos estabeleceram a abordagem percutânea ao tratamento da estenose mitral por meio de valvoplastia

convencional com balão único ou duplo (88), mas o balão de Inoue (Toray, Tóquio, Japão) suplantou os demais na prática clínica. Ensaios subsequentes comparando CMTMP e abordagens cirúrgicas utilizaram a técnica do balão de Inoue (89).

O sucesso da CMTMP depende, em grande medida, da morfologia da valva mitral. A presença de fusão subvalvar e calcificação reduz as chances de um desfecho durável. Diversos escores ecocardiográficos (90) e escores multifatoriais mais complexos envolvendo uma combinação de variáveis demográficas, clínicas e ecocardiográficas (91) são utilizados para avaliar a aptidão à CMTMP. Indivíduos com estenose mitral são mais jovens em países onde a CR é endêmica e podem apresentar uma menor prevalência de alterações morfológicas relacionadas à idade como a calcificação, o que os torna candidatos um pouco mais aptos à CMTMP. Por outro lado, a CR pode seguir um curso mais agressivo em países endêmicos, resultando em anomalias morfológicas como a doença subvalvar. Porém, a CMTMP apresenta desfechos imediatos e em médio prazo aceitáveis (Figura 5) e continua sendo o tratamento inicial de escolha para a maioria dos indivíduos sem características demográficas ou clínicas desfavoráveis (91).

As principais complicações associadas à CMTMP são regurgitação mitral grave com necessidade de cirurgia urgente (1% a 3%), tamponamento cardíaco (1% a 2%), embolia sistêmica (<1%) e óbito (<1%) (92). Uma meta-

**TABELA 5** Prioridades de desenvolvimento de produtos para a prevenção e o controle da CR

Produto	Progresso	Comentários
Vacina contra EBGA	Ensaio clínico de fase 2	Grande benefício na redução do uso de antibióticos; redução da doença invasiva por EBGA
Reformulação de PGB	Identificação do candidato	Melhoria no uso racional de antibióticos; melhoria na aceitação e adesão, provavelmente levando a melhores desfechos clínicos
Testes rápidos de detecção de antígenos	No mercado; necessita de testes locais e ensaios clínicos	Auxiliam no uso racional de antibióticos; não estão sendo usados em países endêmicos
Diagnóstico de FR	Pesquisa acadêmica	O diagnóstico síndrome indica a perda de oportunidades para iniciar a profilaxia secundária que altera a doença
Aparelhos de ecocardiografia portáteis	No mercado	A acessibilidade e durabilidade do uso prolongado em configurações remotas são as principais barreiras de uso
Teste de CIN no ponto de atendimento	No mercado	Não está sendo usado em países endêmicos; a produção de alternativas mais baratas seria um importante avanço em curto prazo
Alternativas às atuais valvas mecânicas e bioprotéticas	Pesquisa acadêmica	As próteses mecânicas de baixo custo por si só já seriam um avanço essencial em curto prazo; em longo prazo, valvas mecânicas ou teciduais aplicadas por via percutânea teriam uma probabilidade maior de atender à necessidade total de atendimento cirúrgico a um custo razoável

CIN = coeficiente internacional normatizado; CR = cardiopatia reumática; EBGA = estreptococo beta-hemolítico do grupo A; FR = febre reumática; PGB = penicilina G benzatina.

nálise de pequenos estudos randomizados comparando CMT e comissurotomia cirúrgica sugere que a CMT produz uma área valvar levemente menor, um maior risco de regurgitação mitral e um risco quase 3 vezes maior de reintervenção em comparação com a cirurgia (93). Contudo, devido à crescente familiaridade, facilidade de uso do procedimento, melhora da experiência do operador e talvez os custos diretos e de oportunidade mais baixos em comparação com o tratamento cirúrgico, a CMT (com uso de balão de Inoue ou similar) continua sendo o tratamento de escolha para a estenose mitral reumática.

O tratamento baseado em cateter da estenose aórtica reumática não foi bem estudado, talvez devido à raridade da estenose aórtica isolada na CR e a sua tendência de se manifestar mais tarde na vida, quando a calcificação valvar é comum (4). Há uma boa justificativa para o uso de dilatação por balão no tratamento de estenose aórtica reumática não calcificada. Estudos *in vitro* mostraram que a dilatação por balão é confiável para dividir as comissuras fundidas em uma valva aórtica reumática (94). A dilatação por balão tem uma taxa de sucesso imediato de 86%, sendo que apenas 14% dos pacientes necessitam de troca valvar no acompanhamento de 5 anos (95). A regurgitação aórtica moderada ou grave ocorre em cerca de 14% dos pacientes como uma complicação imediata. É improvável que a troca de valva aórtica transcaterter seja útil em casos de CR devido à raridade da estenose aórtica isolada e à idade relativamente jovem dos pacientes com CR.

A estenose tricúspide reumática é rara e quase sempre ocorre em associação com doenças da valva mitral, principalmente a estenose. Uma pequena série de casos sugeriu que a valvoplastia tricúspide pode

ser tão bem-sucedida e durável quanto a CMT (96). Um balão de Inoue de tamanho grande (28 a 30 mm) costuma ser utilizado para a dilatação. A regurgitação mitral dificilmente é tratável pelas técnicas transcaterter utilizadas para doenças não reumáticas devido à presença de espessamento valvar, graus variados de fusão comissural e doença subvalvar. O tratamento transcaterter da regurgitação tricúspide grave pode ser mais promissor (97).

**Manejo cirúrgico.** Alterações estruturais crônicas e graves nas valvas são a principal causa de mortalidade por CR. Garantir o acesso oportuno ao cuidado cirúrgico definitivo é um aspecto crucial da abordagem à atual carga da doença. Infelizmente, a apresentação tardia de muitos indivíduos impede o benefício da cirurgia. Assim, esforços de detecção precoce (98), bem como acompanhamento baseado em prioridade (99), são necessários para garantir que programas cirúrgicos tenham máximo impacto. Embora a troca valvar tenha tido bons resultados iniciais, os desfechos em longo prazo pioram conforme aumenta o risco cumulativo de complicações relacionadas à valva (100). Logo, as operações restauradoras para conservação das valvas são hoje consideradas a abordagem de primeira linha. Uma pergunta não respondida é qual o momento da cirurgia para lesões regurgitantes; a maioria das recomendações se baseia na extrapolação de doenças valvares não reumáticas (56).

Em geral, a CR afeta todos os componentes da valva mitral (Figura 6), que devem ser tratados de forma sistêmica durante a cirurgia. A fusão comissural é tratada por dissecação aguda, estendendo-se para os músculos papilares fundidos e preservando a ligação das cordalhas e, se necessário, criando espaços intercostais e/ou inserindo cordalhas artificiais. Os folhetos anterior e posterior são mobilizados por meio de um processo de descalcificação e descamação para melhorar a mobilidade, aumentando a área de superfície e a extensão da coaptação das cúspides (101). Essas técnicas são possíveis porque o processo da doença poupa a elástica e parte da fibrosa. Alterações no formato, tamanho e dinamismo do anel mitral podem ser identificadas por técnicas de imagem modernas e devem ser abordadas durante o reparo operatório. As técnicas cirúrgicas ainda estão evoluindo, e a eficácia das práticas atuais deve ser validada em estudos com números maiores de participantes acompanhados por períodos suficientemente longos, com foco específico na função ventricular e na qualidade de vida, sendo que a segunda sofre, muitas vezes, prejuízos significativos (102).

A disfunção da valva tricúspide pode ser secundária a doença da valva mitral ou causada pelo próprio processo reumático. A maioria das alterações, incluindo dilatação anular e fusão das cúspides, podem ser tratadas por

meio de técnicas de reparo. Se o reparo da valva tricúspide acometida não for realizado, isso pode resultar em deficiência crônica e possível óbito (103). Doenças da valva aórtica são menos comuns que as da valva mitral, mas têm um efeito mais grave na função do ventrículo esquerdo, na qualidade de vida e no prognóstico geral (104). Diferentemente das valvas mitral e tricúspide, a patologia aórtica não costuma ser adequada para operações de conservação valvar. Além disso, os substitutos valvares atualmente disponíveis – com exceção da operação de Ross – não são adequados para uso na população relativamente jovem com CR (105).

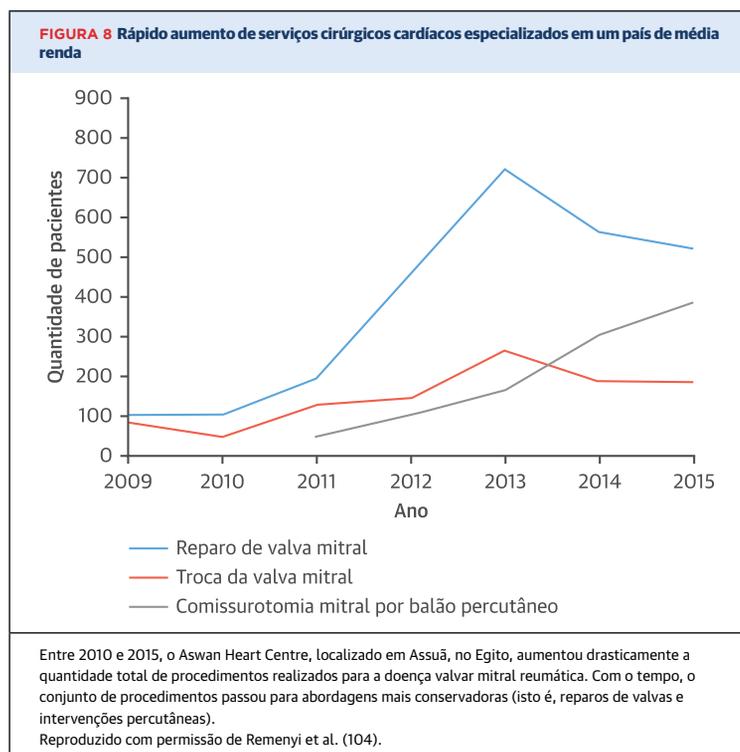
Uma área emergente da pesquisa cirúrgica é a engenharia de tecidos voltada a fragmentos ou valvas inteiras (106). Embora ainda não estejam em uso, espera-se que essas tecnologias estejam disponíveis num futuro próximo e possam aumentar de forma significativa o acesso à cirurgia e com custo menor. Produtos provenientes da engenharia de tecidos também poderiam ser aplicados através de técnicas percutâneas, o que os tornaria ainda mais atraentes em locais onde o acesso a procedimentos abertos é limitado.

Em locais com recursos limitados, é importante levar em consideração a garantia da qualidade dos programas cirúrgicos. Padrões cada vez mais robustos para o registro de desfechos pós-operatórios foram desenvolvidos para a cirurgia de cardiopatia congênita em crianças nesses locais (107). Como os dados demográficos de pacientes e as instituições se sobrepõem de forma significativa, essas práticas podem ser facilmente estendidas aos indivíduos que necessitam de cirurgia para CR. Mais pesquisas são necessárias para garantir a qualidade dos cuidados pós-cirúrgicos, incluindo a anticoagulação, para aqueles que vivem em áreas remotas ou desfavorecidas; alguns estudos defenderam, inclusive, que indivíduos mais jovens com CR deveriam receber valvas teciduais (108).

Um resumo das recomendações para a prática e a pesquisa sobre cuidados intervencionistas e cirúrgicos está disponível no [Apêndice On-line 6](#).

## O QUE É PRECISO PARA ERRADICAR A CR NO MUNDO?

**A AGENDA GLOBAL. Objetivos e declarações da política de CR.** Em 2013, a WHF determinou uma redução de 25% na mortalidade por CR em indivíduos com idade < 25 anos até 2025 (109). Mais recentemente, o Objetivo 3 de Desenvolvimento Sustentável das Nações Unidas (SDG3) propôs uma redução de um terço nas mortes prematuras por doenças não transmissíveis até 2030 (110). Supondo que as tendências de mortalidade nos últimos 15 anos se mantenham, muitos países endêmicos estão no caminho certo para atingir um



ou ambos os objetivos ([Figura 7](#)). Entre os países com alto desempenho estão China, Bangladesh e Ruanda. Diversas nações das Ilhas do Pacífico estão lutando para atingir esses objetivos ([Apêndice On-line](#)).

Desde meados da década de 2000, foram emitidas várias declarações de políticas para a CR. Entre importantes declarações recentes, estão o comunicado de Addis Ababa (2015) e o roteiro da WHF sobre a CR (2017). Uma resolução sobre a CR foi adotada na 71ª Assembleia Mundial da Saúde ([Apêndice On-line 7](#)) (6). A resolução determina que os Estados Membros tomem medidas a respeito da FR/CR e que recursos da OMS apoiem os programas nacionais. Recentemente, foram publicadas várias ferramentas que podem ajudar no suporte técnico dos programas (49, 111). Com base nessas ferramentas, propomos um conjunto de indicadores para os países utilizarem no acompanhamento da implementação da resolução ([Tabela 4](#)).

**Ação coletiva internacional quanto à CR.** A garantia da liderança global quanto à CR tem sido um desafio. A CR foi negligenciada por legisladores e pela sociedade civil por não ser parte de um departamento único (por exemplo, a OMS) e por não ser passível de estratégias de intervenção única. É preciso haver apoio e engajamento para a criação de relacionamentos com outras disciplinas – como a saúde materna e infantil – que tenham círculos eleitorais e públicos maiores e mais visíveis aos tomadores de decisão.

Além disso, muitas vezes, as pessoas que vivem com CR ficam socialmente vulneráveis e contam com poucas oportunidades de compartilhar suas experiências. O programa Listen to My Heart é um modelo promissor de engajamento e empoderamento do paciente (112).

Esta revisão forneceu recomendações para diversos bens públicos globais, inclusive pesquisas científicas, que justificam o investimento. É preciso um maior financiamento público e privado de apoio a pesquisas laboratoriais, clínicas/translacionais e de implementação de políticas a fim de abordar as questões científicas básicas e aplicadas expostas nesta revisão. Além disso, há várias prioridades urgentes de desenvolvimento de produtos para CR (Tabela 5).

A CR tem vínculos importantes com a agenda de segurança sanitária global na área de resistência antimicrobiana. O desenvolvimento e a aplicação de diretrizes quanto ao manejo da faringite, incluindo o uso racional de antibióticos, são necessários em todos os países. Um melhor suprimento e um uso mais consistente de PGB como antibiótico de linha de frente contra EBGA e, em certo ponto, a implantação de uma vacina contra EBGA serão, provavelmente, as estratégias em longo prazo mais eficazes para reduzir o risco de resistência antimicrobiana da faringite.

**A AGENDA NACIONAL. Programas de controle de doenças.** A noção de que a FR pode ser eliminada é corroborada por estudos de programas de controle nacionais conduzidos durante as décadas de 1970 e 1980. O maior desses estudos foi um multinacional com ênfase na prevenção secundária (113), e o último estudo foi realizado no Brasil (46). A experiência com programas de prevenção primária também tem sido favorável, e a OMS recomenda esforços combinados de prevenção primária e secundária em comunidades (43). Esses programas podem atingir a maior parte de seu impacto em aproximadamente uma década (42).

Diversas incógnitas persistem. A maioria dos países que implementaram programas de FR era relativamente avançada economicamente, limitando a aplicabilidade desses programas nos atuais países endêmicos de CR. Nenhum programa usou uma abordagem ativa de busca de casos, o que poderia, em teoria, levar a uma queda mais rápida da FR, embora a adequação da avaliação ecocardiográfica ainda não esteja clara. Por fim, não foi estabelecido o papel da cirurgia nos programas de controle da CR. A cirurgia cardíaca estava disponível em alguns dos países mencionados anteriormente, mas permanece indisponível atualmente na maioria dos países endêmicos de CR.

**Integração dos programas de CR nos sistemas de saúde nacionais.** Atualmente, não há muito entusiasmo dos responsáveis pelo planejamento de saúde quanto ao desenvolvimento de programas direcionados, espe-

cialmente para doenças crônicas não transmissíveis (114). No entanto, foi frequente o uso de abordagens verticais em estudos de casos históricos de controle de FR/CR. Consequentemente, há poucas evidências para o embasamento de recomendações técnicas a serem integradas às atividades relacionadas à CR nos sistemas de saúde existentes. Em vários “blocos de construção” do sistema de saúde, discutidos no texto a seguir, encontramos oportunidades importantes para a integração de FR/CR. A abordagem abrangente seria do tipo “diagonal”, alavancando os pontos fortes das atividades específicas da CR para criar uma capacidade geral do sistema de saúde (114).

Os desafios do pessoal responsável pelo atendimento da CR são paralelos aos desafios do pessoal de outras áreas da saúde (115). Em curto prazo, deve-se priorizar o fortalecimento das prevenções primária e secundária – por exemplo, por meio de cuidados primários liderados por enfermeiros (incluindo plataformas escolares) e agentes comunitários de saúde –, mas mais pesquisas são necessárias a respeito desses modelos (44, 116). Uma questão urgente para a maioria dos países será criar incentivos para treinar e manter especialistas cardiovasculares. Esses agentes podem cuidar de diversas condições, de modo que, embora a justificativa inicial seja abordar a CR e apoiar a resolução global, o aumento do pessoal do setor cardiovascular terá benefícios mais amplos. A cirurgia cardíaca merece ênfase especial devido à sua importância na CR. A experiência do Aswan Heart Center demonstrou que, com um compromisso político e financeiro, o cuidado cirúrgico pode ser rapidamente ampliado e com alta qualidade (Figura 8) (104).

Muito se publicou sobre a necessidade de melhores sistemas de informação para rastreamento da CR. Os registros de doenças têm sido recomendados desde a década de 1950, mas poucos países endêmicos de CR apresentaram progresso significativo na expansão dos registros para fora dos centros únicos, o que sugere a necessidade de novas abordagens. Uma iniciativa recente é o eRegister (registro eletrônico) da Sociedade Pan-Africana de Cardiologia (117). A forma de integração de registros e eRegister em sistemas locais de informação sobre saúde não é tão clara e merece uma consideração mais aprofundada.

Os sistemas de notificação e vigilância de doenças criam oportunidades para a integração de CR. Há uma boa lógica para classificar a FR como uma condição notificável devido ao seu potencial de surto, embora tenham sido descritas fragilidades em sistemas de notificação da FR (99). Melhorias nos esforços de notificação da FR e nas ações de saúde pública podem trazer mais benefícios e contribuir para a segurança da saúde global. (A FR é uma das poucas condições que envolve notificação baseada em atendimento clínico em vez de laboratórios. A notifi-

cação do surgimento de pandemias precisaria seguir um caminho não laboratorial, de modo que o fortalecimento de sistemas para relatórios sindrômicos traria benefícios para além da FR/CR.) Por fim, a melhoria da qualidade da certidão de óbito para CR (33), embora importante para a obtenção de melhores dados sobre mortalidade, também poderia ser integrada aos esforços para melhorar a qualidade geral dos registros vitais.

Uma derradeira oportunidade para a integração da CR é o financiamento da saúde. Grande parte da atenção em saúde em muitos países de baixa e média renda é financiada com recursos próprios, especialmente em relação a doenças não transmissíveis, como a CR. Consequentemente, as famílias pobres tendem a abandonar o cuidado, fazer empréstimos ou vender bens para pagar pelo cuidado, aumentando a chamada “armadilha da pobreza” (118). Em alguns países, existem programas de caridade para a cirurgia de CR, mas eles não são suficientes para atender às necessidades das populações e também não são financeiramente sustentáveis (119). As competências e os conhecimentos cirúrgicos precisam cada vez mais ser transferidos para os sistemas de saúde locais para atender de forma sustentável à grande necessidade não atendida de cirurgias cardíacas, e os governos precisarão aumentar os orçamentos para serviços cardiovasculares avançados.

O objetivo da cobertura universal de saúde, a qual todos os países apoiaram como parte do Objetivo 3 de Desenvolvimento Sustentável das Nações Unidas, é promissor na melhoria do acesso e da acessibilidade da assistência relacionada à CR. O desafio é mobilizar recursos domésticos suficientes para financiar os serviços de prevenção (relativamente baratos) e cuidados cirúrgicos dispendiosos sem afetar outras prioridades da saúde. São necessários modelos integrados de financiamento. Com o tempo, a escala e o escopo dos serviços cobertos poderiam ser expandidos progressivamente. Um estudo de modelagem sugeriu que a cobertura universal da prevenção primária seria a principal prioridade para a maioria dos países africanos, seguida pela prevenção secundária e, depois, pelos serviços de encaminhamento e terciários (120).

## CONCLUSÕES

Este Painel Científico apresentou um resumo dos recentes avanços na ciência e prática da CR, da ciência laboratorial à saúde populacional. Identificamos diversas questões urgentes que exigem ação imediata e propusemos uma agenda de pesquisa para os próximos anos. Mas por que investir em pesquisa e cuidado da CR

quando existem diversas outras preocupações importantes em saúde?

A CR é uma doença relacionada à pobreza e que afeta crianças e adultos em idade ativa. O impacto econômico global da morte prematura por CR foi de cerca de US\$ 65 bilhões em 2015 (121). A CR oferece uma oportunidade sem precedentes para o avanço da agenda cardiovascular global, dando prioridade aos mais vulneráveis. Uma abordagem “diagonal” poderia levar a um rápido progresso na FR/CR e fortalecer os sistemas de saúde para lidar com outras doenças não transmissíveis.

Embora ainda haja questões científicas, atualmente há uma base sólida de evidências para lidar com a CR. Em meio a diversas intervenções globais de saúde, as prevenções primária e secundária da CR se destacam por oferecer uma excelente relação custo-benefício (122). Os desafios da expansão do cuidado avançado da CR são complexos e repletos de nuances, mas, com base nas tendências históricas, é evidente que todos os países acabarão precisando de serviços cardiovasculares avançados, não apenas para CR. Assim, devem começar desde já a treinar a próxima geração do pessoal do setor cardiovascular e dar incentivos para garantir que essas pessoas trabalhem onde houver maior necessidade.

A complementação da agenda nacional é um compromisso da comunidade global. As agências internacionais, a sociedade civil e os doadores terão um papel essencial na eliminação da CR. É preciso haver apoio para a pesquisa, promoção e implementação. Munida de argumentos científicos, econômicos e éticos, a comunidade da CR pode estabelecer vínculos e parcerias entre setores e áreas da saúde. A integração da CR na agenda global da saúde garantirá que as futuras gerações cresçam livres do flagelo dessa doença altamente evitável.

**AGRADECIMENTOS.** Este artigo é dedicado à memória do Professor Bongani Mayosi, um eminente cientista e visionário que nos inspirou a trabalhar para a “erradicação da febre reumática durante nossas vidas”.

**CORRESPONDÊNCIA.** Dr. David A. Watkins, Division of General Internal Medicine, Department of Medicine, University of Washington, 325 9th Avenue, Box 359780, Seattle, Washington 98104. E-mail: davidaw@uw.edu. Twitter: @davidawatkins, @UW.

## REFERÊNCIAS

1. J.R. Carapetis, L.J. Zuhlke. Global research priorities in rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Ann Pediatr Cardiol*, 4 (2011), pp. 4-12.
2. D.A. Watkins, C.O. Johnson, S.M. Colquhoun, et al. Global, regional, and national burden of rheumatic heart disease, 1990-2015. *N Engl J Med*, 377 (2017), pp. 713-722.
3. E. Marijon, P. Ou, D.S. Celemajer, et al. Prevalence of rheumatic heart disease detected by echocardiographic screening. *N Engl J Med*, 357 (2007), pp. 470-476.
4. L. Zuhlke, M.E. Engel, G. Karthikeyan, et al. Characteristics, complications, and gaps in evidence-based interventions in rheumatic heart disease: the Global Rheumatic Heart Disease Registry (the REMEDY study). *Eur Heart J*, 36 (2015), pp. 1115-1122a.
5. RHD Action Alliance. RHD Action: united to end rheumatic heart disease. Disponível em: <http://rhdaaction.org>. Acesso em 24 de julho de 2018.
6. WHO Executive Board, 141st Session: Resolutions and Decisions, Annexes, Summary Records. World Health Organization, Geneva (2017).
7. J.R. Carapetis, A. Beaton, M.W. Cunningham, et al. Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 2 (2016), p. 15084.
8. M.W. Cunningham. Post streptococcal autoimmune sequelae: rheumatic fever and beyond. J.J. Ferretti, D.L. Stevens, V.A. Fischetti (Eds.), *Streptococcus Pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations*, University of Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma City, OK (2016), pp. 893-929.
9. R. Tandon, M. Sharma, Y. Chandrashekar, M. Kottb, M.H. Yacoub, J. Narula. Revisiting the pathogenesis of rheumatic fever and carditis. *Nat Rev Cardiol*, 10 (2013), pp. 171-177.
10. W.J. Martin, A.C. Steer, P.R. Smeesters, et al. Post-infectious group A streptococcal autoimmune syndromes and the heart. *Autoimmun Rev*, 14 (2015), pp. 710-725.
11. J.R. Carapetis, B.J. Currie, J.D. Mathews. Cumulative incidence of rheumatic fever in an endemic region: a guide to the susceptibility of the population? *Epidemiol Infect*, 124 (2000), pp. 239-244.
12. P.A. Bryant, R. Robins-Browne, J.R. Carapetis, N. Curtis. Some of the people, some of the time: susceptibility to acute rheumatic fever. *Circulation*, 119 (2009), pp. 742-753.
13. M.E. Engel, R. Stander, J. Vogel, A.A. Adeyemo, B.M. Mayosi. Genetic susceptibility to acute rheumatic fever: a systematic review and meta-analysis of twin studies. *PLoS One*, 6 (2011), p. e25326.
14. L. Guilherme, K.F. Kohler, E. Postol, J. KalilGenes, autoimmunity and pathogenesis of rheumatic heart disease. *Ann Pediatr Cardiol*, 4 (2011), pp. 13-21.
15. G. Erdem, S.E. Seifried. No evidence of human leukocyte antigen gene association with rheumatic fever among children in Samoa. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 4 (2015), pp. 71-73.
16. C. Tian, B.S. Hromatka, A.K. Kiefer, et al. Genome-wide association and HLA region fine-mapping studies identify susceptibility loci for multiple common infections. *Nat Commun*, 8 (2017), p. 599.
17. T. Parks, M.M. Mirabel, J. Kado, et al. Association between a common immunoglobulin heavy chain allele and rheumatic heart disease risk in Oceania. *Nat Commun*, 8 (2017), p. 14946.
18. L.A. Gray, H.A. D'Antoine, S.Y.C. Tong, et al. Genome-wide analysis of genetic risk factors for rheumatic heart disease in aboriginal Australians provides support for pathogenic molecular mimicry. *J Infect Dis*, 216 (2017), pp. 1460-1470.
19. A.C. Steer, I. Law, L. Matatolu, B.W. Beall, J.R. Carapetis. Global emm type distribution of group A streptococci: systematic review and implications for vaccine development. *Lancet Infect Dis*, 9 (2009), pp. 611-616.
20. L. O'Sullivan, N.J. Moreland, R.H. Webb, A. Upton, N.J. Wilson. Acute rheumatic fever after group A streptococcus pyoderma and group G streptococcus pharyngitis. *Pediatr Infect Dis J*, 36 (2017), pp. 692-694.
21. T. Parks, P.R. Smeesters, A.C. Steer. Streptococcal skin infection and rheumatic heart disease. *Curr Opin Infect Dis*, 25 (2012), pp. 145-153.
22. D.A. Williamson, P.R. Smeesters, A.C. Steer, et al. M-protein analysis of streptococcus pyogenes isolates associated with acute rheumatic fever in New Zealand. *J Clin Microbiol*, 53 (2015), pp. 3618-3620.
23. M.H. Gewitz, R.S. Baltimore, L.Y. Tani, et al. Revision of the Jones Criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 131 (2015), pp. 1806-1818.
24. B. Remenyi, N. Wilson, A. Steer, et al. World Heart Federation criteria for echocardiographic diagnosis of rheumatic heart disease—an evidence-based guideline. *Nature reviews Cardiology*, 9 (2012), pp. 297-309.
25. A. Beaton, T. Aliku, A. Dewyer, et al. Latent rheumatic heart disease: identifying the children at highest risk of unfavorable outcome. *Circulation*, 136 (2017), pp. 2233-2244.
26. D. Engelman, R.L. Mataika, M. Ah Kee, et al. Clinical outcomes for young people with screening-detected and clinically-diagnosed rheumatic heart disease in Fiji. *Int J Cardiol*, 240 (2017), pp. 422-427.
27. G. Karthikeyan. Measuring and reporting disease progression in subclinical rheumatic heart disease. *Heart Asia*, 8 (2016), pp. 74-75.
28. K. Roberts, G. Maguire, A. Brown, et al. Echocardiographic screening for rheumatic heart disease in high and low risk Australian children. *Circulation*, 129 (2014), pp. 1953-1961.
29. B.C. Clark, A. Krishnan, R. McCarter, J. Scheel, C. Sable, A. Beaton. Using a low-risk population to estimate the specificity of the World Heart Federation Criteria for the diagnosis of rheumatic heart disease. *J Am Soc Echocardiogr*, 29 (2016), pp. 253-258.
30. T. Gemechu, H. Mahmoud, E.H. Parry, D.I. Phillips, M.H. Yacoub. Community-based prevalence study of rheumatic heart disease in rural Ethiopia. *Eur J Prev Cardiol*, 24 (2017), pp. 717-723.
31. B.R. Nascimento, C. Sable, M.C.P. Nunes, et al. Comparison between different strategies of rheumatic heart disease echocardiographic screening in Brazil: data from the PROVAV (Rheumatic Valve Disease Screening Program) Study. *Journal of the American Heart Association*, 7 (2018), p. e008039.
32. L. Zuhlke, G. Karthikeyan, M.E. Engel, et al. Clinical outcomes in 3343 children and adults with rheumatic heart disease from 14 low- and middle-income countries: two-year follow-up of the Global Rheumatic Heart Disease Registry (the REMEDY Study). *Circulation*, 134 (2016), pp. 1456-1466.
33. S.B. Davies, A. Hofer, C. Reeve. Mortality attributable to rheumatic heart disease in the Kimberley: a data linkage approach. *Intern Med J*, 44 (2014), pp. 1074-1080.
34. M.A. Gerber, R.S. Baltimore, C.B. Eaton, et al. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute streptococcal pharyngitis. *Circulation*, 119 (2009), pp. 1541-1551.
35. H.K. Chandnani, R. Jain, P. Patamasucon. Group C streptococcus causing rheumatic heart disease in a child. *J Emerg Med*, 49 (2015), pp. 12-14.
36. J. Whitehall, D. Kuzulugil, K. Sheldrick, A. Wood. Burden of paediatric pyoderma and scabies in North West Queensland. *J Paediatr Child Health*, 49 (2013), pp. 141-143.
37. L.J. Zuhlke, G. Karthikeyan. Primary prevention for rheumatic fever: progress, obstacles, and opportunities. *Glob Heart*, 8 (2013), pp. 221-226.
38. K.A. Robertson, J.A. Volmink, B.M. Mayosi. Antibiotics for the primary prevention of acute rheumatic fever: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*, 5 (2005), p. 11.
39. J. Irlam, B.M. Mayosi, M. Engel, T.A. Gaziano. Primary prevention of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease with penicillin in South African children with pharyngitis: a cost-effectiveness analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 6 (2013), pp. 343-351.
40. A.W. Rimoin, C.L. Walker, H.S. Hamza, et al. The utility of rapid antigen detection testing for the diagnosis of streptococcal pharyngitis in low-resource settings. *Int J Infect Dis*, 14 (2010), pp. e1048-e1053.
41. R. Bergmark, B. Bergmark, J. Blander, M. Fataki, M. Janabi. Burden of disease and barriers to the diagnosis and treatment of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis for the prevention of rheumatic heart disease in Dar Es Salaam, Tanzania. *Pediatr Infect Dis J*, 29 (2010), pp. 1135-1137.
42. P. Nordet, R. Lopez, A. Duenas, L. Sarmiento. Prevention and control of rheumatic fever and rheumatic heart disease: the Cuban experience (1986-1996-2002). *Cardiovasc J Afr*, 19 (2008), pp. 135-140.
43. WHO Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease. Technical Report Series No. 923. World Health Organization, Geneva (2004).
44. H. Spinetto, D. Lennon, M. Horsburgh. Rheumatic fever recurrence prevention: a nurse-led programme of 28-day penicillin in an

- area of high endemicity. *J Paediatr Child Health*, 47 (2011), pp. 228-234.
45. J. Manyamba, B.M. Mayosi. Penicillin for secondary prevention of rheumatic fever. *Cochrane Database Syst Rev* (2002), p. CD002227. Acesso em 5 de abril de 2010.
46. C.C. Mota, Z.M. Meira, R.N. Graciano, F.F. Graciano, F.D. Araujo. Rheumatic fever prevention program: long-term evolution and outcomes. *Front Pediatr*, 2 (2014), p. 141.
47. E. Okello, C.T. Longenecker, A. Beaton, M.R. Kanya, P. Lwabi. Rheumatic heart disease in Uganda: predictors of morbidity and mortality one year after presentation. *BMC Cardiovasc Disord*, 17 (2017), p. 20.
48. P.M. Kevat, B.M. Reeves, A.R. Ruben, R. Gunnarsson. Adherence to secondary prophylaxis for acute rheumatic fever and rheumatic heart disease: a systematic review. *Curr Cardiol Rev* (2017 Jan 16). [E-pub ahead of print].
49. R. Wyber, T. Johnson, S. Perkins, D. Watkins, J. Mwangi, S. La Vincente. Tools for Implementing Rheumatic Heart Disease Control Programmes (TIPs) Handbook (2nd edition), RHD Action, Geneva (2018).
50. RHD Action Global Status of BPG report. RHD Action, Perth, Australia (2017).
51. A. Kaya, M. Erkokoglu, O.G. Senkon, et al. Confirmed penicillin allergy among patients receiving benzathine penicillin prophylaxis for acute rheumatic fever. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 42 (2014), pp. 289-292.
52. K. Taubert, S. Marko. Access to essential medicines: illuminating disparities in the global supply of benzathine penicillin G in the context of rheumatic fever/rheumatic heart disease prevention (abstr). *J Am Coll Cardiol*, 61 Suppl 10 (2013), p. E2004.
53. R. Wyber, K. Taubert, S. Marko, E.L. Kaplan. Benzathine penicillin G for the management of RHD: concerns about quality and access, and opportunities for intervention and improvement. *Glob Heart*, 8 (2013), pp. 227-234.
54. M. Remond, D. Atkinson, A. White, et al. Are minor echocardiographic changes associated with an increased risk of acute rheumatic fever or progression to rheumatic heart disease? *Int J Cardiol*, 198 (2015), pp. 117-122.
55. A.M. Gillinov, T. Mihaljevic, E.H. Blackstone, et al. Should patients with severe degenerative mitral regurgitation delay surgery until symptoms develop? *Ann Thorac Surg*, 90 (2010), pp. 481-488.
56. H.M. Connolly, J.K. Oh, T.A. Orszulak, et al. Aortic valve replacement for aortic stenosis with severe left ventricular dysfunction. Prognostic indicators. *Circulation*, 95 (1997), pp. 2395-2400.
57. R.A. Nishimura, C.M. Otto, R.O. Bonow, et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 70 (2017), pp. 252-289.
58. S. Alan, M.S. Ulgen, K. Ozdemir, T. Keles, N. Toprak. Reliability and efficacy of metoprolol and diltiazem in patients having mild to moderate mitral stenosis with sinus rhythm. *Angiology*, 53 (2002), pp. 575-581.
59. V. Agrawal, N. Kumar, B. Lohiya, et al. Metoprolol vs ivabradine in patients with mitral stenosis in sinus rhythm. *Int J Cardiol*, 221 (2016), pp. 562-566.
60. Y. Chandrashekar, S. Westaby, J. Narula. Mitral stenosis. *Lancet*, 374 (2009), pp. 1271-1283.
61. C.L. Hu, H. Jiang, Q.Z. Tang, et al. Comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation after percutaneous mitral balloon valvotomy: a randomised controlled study. *Heart*, 92 (2006), pp. 1096-1101.
62. J. Tamai, T. Yoshioka, S. Yasuda, et al. Increase in peak oxygen uptake by restoration of atrial contraction in patients after percutaneous transvenous mitral commissurotomy. *The J Heart Valve Dis*, 2 (1993), pp. 623-628.
63. A. Vora, D. Karnad, V. Goyal, et al. Control of rate versus rhythm in rheumatic atrial fibrillation: a randomized study. *Indian Heart J*, 56 (2004), pp. 110-116.
64. M. Nair, P. Shah, R. Batra, et al. Chronic atrial fibrillation in patients with rheumatic heart disease: mapping and radiofrequency ablation of flutter circuits seen at initiation after cardioversion. *Circulation*, 104 (2001), pp. 802-809.
65. X. Liu, H.W. Tan, X.H. Wang, et al. Efficacy of catheter ablation and surgical CryoMaze procedure in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation and rheumatic heart disease: a randomized trial. *Eur Heart J*, 31 (2010), pp. 2633-2641.
66. J. Oldgren, J.S. Healey, M. Ezekowitz, et al. Variations in cause and management of atrial fibrillation in a prospective registry of 15,400 emergency department patients in 46 countries: the RE-LY Atrial Fibrillation Registry. *Circulation*, 129 (2014), pp. 1568-1576.
67. D.A. Watkins, M. Sebitloane, M.E. Engel, B.M. Mayosi. The burden of antenatal heart disease in South Africa: a systematic review. *BMC Cardiovasc Disord*, 12 (2012), p. 23.
68. J. Anthony, A. Osman, M.U. Sani. Valvular heart disease in pregnancy. *Cardiovasc J Afr*, 27 (2016), pp. 111-118.
69. L.C. Martins, C.M. Freire, C.A. Capurucu, C. Nunes Mdo, C.A. Rezende. Risk prediction of cardiovascular complications in pregnant women with heart disease. *Arq Bras Cardiol*, 106 (2016), pp. 289-296.
70. M. Diao, A. Kane, M.B. Ndiaye, et al. Pregnancy in women with heart disease in sub-Saharan Africa. *Arch Cardiovasc Dis*, 104 (2011), pp. 370-374.
71. H. Otto, S.G. Saether, L. Banteyrga, B.O. Haugen, T. Skjaerpe. High prevalence of subclinical rheumatic heart disease in pregnant women in a developing country: an echocardiographic study. *Echocardiography*, 28 (2011), pp. 1049-1053.
72. L. Zuhlke, L. Acquah. Pre-conception counselling for key cardiovascular conditions in Africa: optimising pregnancy outcomes. *Cardiovasc J Afr*, 27 (2016), pp. 79-83.
73. D. Vinayakumar, G.V. Vinod, S. Madhavan, M.N. Krishnan. Maternal and fetal outcomes in pregnant women undergoing balloon mitral valvotomy for rheumatic mitral stenosis. *Ind Heart J*, 68 (2016), pp. 780-782.
74. F. Arioli, E. Ammirati. Mitral prosthetic valve thrombosis and cardiogenic shock in a limited resource setting in sub-Saharan Africa: a tailored treatment approach. *Int J Cardiol*, 178 (2015), pp. 65-66.
75. S. Basu, P. Aggarwal, N. Kakani, A. Kumar. Low-dose maternal warfarin intake resulting in fetal warfarin syndrome: in search for a safe anticoagulant regimen during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 106 (2016), pp. 142-147.
76. R. D'Souza, J. Ostro, P.S. Shah, et al. Anticoagulation for pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*, 38 (2017), pp. 1509-1516.
77. Z. Xu, J. Fan, X. Luo, et al. Anticoagulation regimens during pregnancy in patients with mechanical heart valves: a systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol*, 32 (2016), p. 1248. e1-9
78. K. Sliwa, E. Libhaber, C. Elliott, et al. Spectrum of cardiac disease in maternity in a low-resource cohort in South Africa. *Heart*, 100 (2014), pp. 1967-1974.
79. K.A. French, A. Poppas. Rheumatic heart disease in pregnancy: global challenges and clear opportunities. *Circulation*, 137 (2018), pp. 817-819.
80. I.M. van Hagen, S.A. Thorne, N. Taha, et al. Pregnancy outcomes in women with rheumatic mitral valve disease: results from the Registry of Pregnancy and Cardiac Disease. *Circulation*, 137 (2018), pp. 806-816.
81. M. Rezk, O. Elkilani, A. Shaheen, A. Gamal, H. Badr. Maternal hemodynamic changes and predictors of poor obstetric outcome in women with rheumatic heart disease: a five-year observational study. *J Matern Fetal Neonatal Med* (2017), pp. 1-6.
82. H. Xu, S. Cai, H. Dai. Characteristics of infective endocarditis in a tertiary hospital in east China. *PLoS One*, 11 (2016), p. e0166764.
83. E. Kucukates, N. Gultekin, Y. Bagdatli. Cases of active infective endocarditis in a university hospital during a 10-year period. *J Pak Med Assoc*, 63 (2013), pp. 1163-1167.
84. K.Y. Kebed, K. Bishu, R.I. Al Adham, et al. Pregnancy and postpartum infective endocarditis: a systematic review. *Mayo Clin Proc*, 89 (2014), pp. 1143-1152.
85. M.A. Elbey, S. Akdag, M.E. Kalkan, et al. A multicenter study on experience of 13 tertiary hospitals in Turkey in patients with infective endocarditis. *Anatol J Cardiol*, 13 (2013), pp. 523-527.
86. M. Oyonarte, R. Montagna, S. Braun, et al. [Clinical characteristics, complications and mortality in 506 patients with infective endocarditis and determinants of survival rate at 10 years]. *Revista medica de Chile*, 140 (2012), pp. 1517-1528.
87. M.L. Fernandez Guerrero, B. Alvarez, F. Manzarbeitia, G. Renedo. Infective endocarditis at autopsy: a review of pathologic manifestations and clinical correlates. *Medicine*, 91 (2012), pp. 152-164.
88. S. Shrivastava, A. Mathur, V. Dev, A. Saxena, P. Venugopal, A. Sampath Kumar. Comparison of immediate hemodynamic response to closed mitral commissurotomy, single-balloon, and double-balloon mitral valvuloplasty in rheumatic mitral stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 104 (1992), pp. 1264-1267.

89. V.P. Reyes, B.S. Raju, J. Wynne, et al. Percutaneous balloon valvuloplasty compared with open surgical commissurotomy for mitral stenosis. *N Engl J Med*, 331 (1994), pp. 961-967.
90. G.T. Wilkins, A.E. Weyman, V.M. Abascal, P.C. Block, I.F. Palacios. Percutaneous balloon dilatation of the mitral valve: an analysis of echocardiographic variables related to outcome and the mechanism of dilatation. *Br Heart J*, 60 (1988), pp. 299-308.
91. I.F. Palacios, P.L. Sanchez, L.C. Harrell, A.E. Weyman, P.C. Block. Which patients benefit from percutaneous mitral balloon valvuloplasty? Prevalvuloplasty and postvalvuloplasty variables that predict long-term outcome. *Circulation*, 105 (2002), pp. 1465-1471.
92. I.F. Palacios, D. Arzamendi. Percutaneous mitral balloon valvuloplasty for patients with rheumatic mitral stenosis. *Interv Cardiol Clin*, 1 (2012), pp. 45-61.
93. X. Hu, Q. Zhao. Systematic comparison of the effectiveness of percutaneous mitral balloon valvotomy with surgical mitral commissurotomy. *Swiss Med Wkly*, 141 (2011), p. w13180.
94. P.A. Ribeiro, M. Al Zaibag, V. Rajendran. Double balloon aortic valvotomy for rheumatic aortic stenosis; in vivo studies. *Eur Heart J*, 10 (1989), pp. 417-422.
95. A.A. Pillai, C. Ramasamy, M. Saktheeshwaran, R. Selvaraj, S. Sathesh, B. Jayaraman. Balloon valvuloplasty in rheumatic aortic valve stenosis: immediate and long-term results. *Cardiovasc Interv Ther*, 30 (2015), pp. 45-50.
96. O. Sancaktar, S.D. Kumbasar, E. Semiz, S. Yalcinkaya. Late results of combined percutaneous balloon valvuloplasty of mitral and tricuspid valves. *Cathet Cardiovasc Diagn*, 45 (1998), pp. 246-250.
97. K.M. Van Praet, C. Stamm, C.T. Starck, et al. An overview of surgical treatment modalities and emerging transcatheter interventions in the management of tricuspid valve regurgitation. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 16 (2018), pp. 75-89.
98. D. Watkins, L. Zuhlke, M. Engel, et al. Seven key actions to eradicate rheumatic heart disease in Africa: the Addis Ababa communique. *Cardiovasc J Afr*, 27 (2016), pp. 1-5.
99. R. Wyber. Rheumatic heart disease: tools for implementing programmes. *Glob Heart*, 10 (2015), pp. 79-80.
100. M.J. Antunes. Challenges in rheumatic valvular disease: surgical strategies for mitral valve preservation. *Glob Cardiol Sci Pract*, 2015 (2015), p. 9.
101. T. Chotivatanapong, P. Lerdsoomboon, V. Sungkahapong. Complex surgical repair of rheumatic mitral stenosis. *Ann Cardiothorac Surg*, 4 (2015), pp. 480-482.
102. L.J. Thomson Mangnall, D.W. Sibbritt, M. Fry, M. Windus, R.D. Gallagher. Health-related quality of life of patients after mechanical valve replacement surgery for rheumatic heart disease in a developing country. *Heart Asia*, 6 (2014), pp. 172-178.
103. J.M. Bernal, A. Ponton, B. Diaz, et al. Surgery for rheumatic tricuspid valve disease: a 30-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 136 (2008), pp. 476-481.
104. B. Remenyi, A. ElGuindy, S.C. Smith Jr., M. Yacoub, D.R. Holmes Jr. Valvular aspects of rheumatic heart disease. *Lancet*, 387 (2016), pp. 1335-1346.
105. A. Sampath Kumar, S. Talwar, A. Saxena, R. Singh. Ross procedure in rheumatic aortic valve disease. *Eur J Cardiothorac Surg*, 29 (2006), pp. 156-161.
106. M.H. Yacoub. In search of living valve substitutes. *J Am Coll Cardiol*, 66 (2015), pp. 889-891.
107. P.A. Hickey, J.A. Connor, K.M. Cherian, et al. International quality improvement initiatives. *Cardiol Young*, 27 (2017), pp. 561-568.
108. S.K. Choudhary, S. Talwar, B. Airan. Choice of prosthetic heart valve in a developing country. *Heart Asia*, 8 (2016), pp. 65-72.
109. B. Remenyi, J. Carapetis, R. Wyber, K. Taubert, B.M. Mayosi, for the World Heart Federation. Position statement of the World Heart Federation on the prevention and control of rheumatic heart disease. *Nature Rev Cardiol*, 10 (2013), pp. 284-292.
110. United Nations Sustainable Development Goals: 17 Goals to Transform Our World. Goal 3: Ensure Healthy Lives and Promote Well-Being For All at All Ages. United Nations, New York (2016).
111. L.J. Zuhlke, D.A. Watkins, S. Perkins, et al. A comprehensive needs assessment tool for planning RHD control programs in limited resource settings. *Glob Heart*, 12 (2017), pp. 25-31.
112. L. Zuhlke, S. Perkins, S. Cembali. Rheumatic heart disease patient event: Cape Town hosts 4th Annual Listen to My Heart Rheumatic Heart Disease for patients at the South African Heart Association meeting in 2017. *Eur Heart J*, 39 (2018), pp. 1669-1671.
113. T. Strasser, N. Dondog, A.E. Kholy, et al. The community control of rheumatic-fever and rheumatic heart-disease-report of a WHO international cooperative project. *Bull World Health Org*, 59 (1981), pp. 285-294.
114. F.M. Knaul, A. Bhadelia, R. Atun, J. Frenk. Achieving effective universal health coverage and diagonal approaches to care for chronic illnesses. *Health Aff*, 34 (2015), pp. 1514-1522.
115. R. Vedanthan, V. Fuster. Urgent need for human resources to promote global cardiovascular health. *Nature Rev Cardiol*, 8 (2011), pp. 114-117.
116. D. Lennon, J. Stewart, E. Farrell, A. Palmer, H. Mason. School-based prevention of acute rheumatic fever: a group randomized trial in New Zealand. *Pediatr Infect Dis J*, 28 (2009), pp. 787-794.
117. J. van Dam, J. Musuku, L.J. Zuhlke, et al. An open-access, mobile compatible, electronic patient register for rheumatic heart disease ('eRegister') based on the World Heart Federation's framework for patient registers. *Cardiovasc J Afr*, 26 (2015), pp. 227-233.
118. D. McIntyre, M. Thiede, G. Dahlgren, M. Whitehead. What are the economic consequences for households of illness and of paying for health care in low- and middle-income country contexts? *Soc Sci Med*, 62 (2006), pp. 858-865.
119. N. Nguyen, J.P. Jacobs, J.A. Dearani, et al. Survey of nongovernmental organizations providing pediatric cardiovascular care in low- and middle-income countries. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*, 5 (2014), pp. 248-255.
120. D. Watkins, S.J. Lubinga, B. Mayosi, J.B. Babigumira. A cost-effectiveness tool to guide the prioritization of interventions for rheumatic fever and rheumatic heart disease control in African nations. *PLoS Negl Trop Dis*, 10 (2016), p. e0004860.
121. Watkins DA, Chang AY. The economic impact of rheumatic heart disease in low- and middle-income countries. DCP3 working paper #19. 2017. Disponível em: <http://dcp-3.org/sites/default/files/resources/19.%20RHD%20Watkins%20%26%20Chang.pdf>. Acesso em 24 de julho de 2018.
122. D. Prabhakaran, S. Anand, D. Watkins, et al. Cardiovascular, respiratory, and related disorders: key messages from Disease Control Priorities, 3rd edition. *Lancet*, 391 (2018), pp. 1224-1236.

---

**PALAVRAS-CHAVE** cirurgia cardíaca, ecocardiografia, serviços de saúde, patogênese, prevenção, cardiopatia reumática

---

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

## COMENTÁRIO EDITORIAL

# Erradicar a cardiopatia reumática a nível mundial: ainda muito a fazer

José Silva-Cardoso\*

## INTRODUÇÃO

Neste número do JACC, Watkins et al. realçam que, embora evitável, a cardiopatia reumática (CR) permanece endêmica em muitos países pobres e em grupos populacionais vulneráveis dos países ricos. Na verdade, a nível mundial, cerca de 33 milhões de pessoas são portadoras de CR, sendo esta mais comum na África Subsaariana, no Sul da Ásia e na Oceania. Em 2015, ocorreram cerca de 320.000 óbitos por CR, sendo a mediana da idade à data do óbito de 28 anos.

## RESUMO DO ARTIGO

Watkins et al. recordam que a CR é antecedida pela febre reumática (FR), a qual é maioritariamente devida à exposição ao estreptococo beta-hemolítico do grupo A (EBGA), por infeção da faringe, ou mesmo por infeção cutânea, como mais recentemente parece confirmar-se. A vulnerabilidade ao EBGA aumenta nos casos de aglomeração domiciliar, de má higiene e de falta de acesso a serviços médicos.

Na patogênese da FR admite-se que as proteínas do EBGA possam ser antígenicamente semelhantes às dos tecidos do hospedeiro, sendo estes últimos lesados pela resposta imune ao EBGA. Alternativamente, admite-se a proteína M do EBGA se possa ligar à região CB3 do colágeno tipo IV da matriz subendotelial, criando um neoantígeno que poderá induzir uma resposta autoimune. A lesão dos tecidos cardíacos será devida primariamente aos anticorpos, com uma subsequente resposta celular. Episódios sucessivos de ativação imunológica produzem neovascularização e fibrose do tecido valvar cardíaco. A existência de uma predisposição genética poderia explicar a baixa frequência de FR/CR em oposição à alta taxa de infeção por EBGA nos grupos vulneráveis. A caracterização genômica poderá vir a identificar

indivíduos de alto risco, candidatos à vacinação contra o EBGA à profilaxia com penicilina.

A CR cursa usualmente assintomática até à idade adulta. Num estudo com centros académicos de 14 países e com mais 3 000 doentes verificou-se que a maioria dos que recorreram a estes hospitais tinha entre 15 e 49 anos. Insuficiência cardíaca, hipertensão pulmonar ou deterioração da fração de ejeção do ventrículo esquerdo estavam presentes em 1/3 e fibrilação auricular em 1/5, denotando um acesso tardio dos doentes aos cuidados médicos.

O estado de coisas a nível mundial relativo à cardiopatia reumática reclama uma ação vigorosa e urgente. A mudança de tal cenário envolve: 1) a educação da população, 2) a prevenção primária de CR com penicilina G benzatina (PGB) intramuscular na faringite por EBGA para diminuir o risco de FR, 3) a prevenção secundária de CR com PGB intramuscular mensal, 4) o aperfeiçoamento da metodologia diagnóstica da FR e da CR e 5) uma melhoria dos sistemas de saúde providenciando o acesso atempado à terapêutica valvular percutânea ou cirúrgica, quando indicadas.

## IMPLICAÇÕES PARA O MUNDO LUSÓFONO

O presente trabalho de Watkins et al. é de grande relevância para o mundo lusófono. No Brasil, em 2002 foram reportados 5000 novos casos de FR (1). Entre a população escolar verificou-se uma prevalência de CR entre 1 e 7 casos/1000 (2). A baixa escolaridade das mães e a recorrência de surtos agudos de FR associaram-se a um maior risco de progressão para doença valvular crónica grave (3). A FR é a principal etiologia das valvopatias no Brasil, sendo responsável por até 70% dos casos (2). A doença valvular é responsável por uma percentagem significativa das internações por doença cardiovascular (2). Em 2003 a CR foi responsável por 40% das cirurgias cardíacas no Brasil (4).

\*Professor Associado de Cardiologia, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Portugal.

Em Moçambique, em crianças dos 6 aos 17 anos, um programa de triagem ecocardiográfica mostrou uma prevalência de CR de 30,4 casos/1000 (5). A válvula mitral estava lesada na larga maioria (98,4%) dos casos (5).

Nos últimos 25 anos, Portugal assistiu a uma melhoria significativa do estado de saúde dos seus cidadãos. Embora as doenças cardiovasculares se encontrem entre as principais causas de morbimortalidade, a etiologia é aterosclerótica na maioria dos casos. Entre a população residente em alojamentos familiares a prevalência de CR é agora de 3,7 casos /1000 (6,7).

## CONCLUSÕES

---

A cardiopatia reumática continua muito presente a nível mundial e há ainda muito a fazer para a erradicar, nomeadamente nos países lusófonos, quer em África, quer no Brasil. Neste número do JACC, Watkins DA e um grupo de peritos reputados reporta os avanços científicos recentes, reflete sobre as questões mais relevantes ainda a clarificar e identifica um conjunto de prioridades de desenvolvimento, organização e ação, cuja implementação poderá conduzir a um controle efetivo e, desejavelmente, à erradicação deste grave problema sanitário global.

---

## REFERÊNCIAS

1. Costa LP, Dominicano DS e Pereira RMR. Características demográficas, clínicas, laboratoriais e radiológicas da febre reumática no Brasil: revisão sistemática. *Rev Bras Reumatol* 2009;49(5):606-16.
2. Tarasoutchi F, Montera MW, Grinberg M, Barbosa MR, Piñeiro DJ, Sánchez CRM, Barbosa MM, Barbosa GV et al. Diretriz Brasileira de Valvopatias - SBC 2011 / I Diretriz Interamericana de Valvopatias - SIAC 2011. *Arq Bras Cardiol* 2011; 97(5 supl.1): 1-67.
3. Meira ZMA, Goulart EMA, Colosimo EA, Mota CCC. Long term follow up of rheumatic fever and predictors of severe rheumatic valvar disease in Brazilian children and adolescents. *Heart* 2005;91:1019-1022.
4. Ministério da Saúde. Coordenação de doenças crônico-degenerativas. Incidência da Febre Reumática no Brasil. Ministério da Saúde: Brasília, 2003.
5. Marijon E, Ou P, Celermajer DP, Ferreira B, Mocumbi AO, Jani D, et al. Prevalence of Rheumatic Heart Disease Detected by Echocardiographic Screening. *N Engl J Med* 2007;357:470-6.
6. Instituto Nacional de Saúde, Dr., Ricardo Jorge/Instituto Nacional de Estatística. Inquérito Nacional de Saúde 2005/2006. Lisboa: Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge/ Instituto Nacional de Estatística; 2009.
7. Ribeiro S, Furtado C, Pereira J. Associação entre as doenças cardiovasculares e o nível socioeconómico em Portugal. *Rev Port Cardiol*. 2013;32(11):847---854.