JACC
JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY

AGOSTO 2019
NÚMERO 8

EDIÇÃO EM PORTUGUÊS / PORTUGUESE EDITION

ARTIGOS ORIGINAIS

1 Placas cicatrizadas nas lesões culpadas em pacientes com síndromes coronarianas agudas
Francesco Fracassi, Filippo Crea, et al.

■ COMENTÁRIO EDITORIAL Cicatrização de placas na artéria culpada em pacientes com síndromes coronárias agudas: marcador de estabilização ou evidência de eventos subclínicos?
Maria Cristina de Oliveira Izar, Francisco Antonio Helfenstein Fonseca

14 Modelagem de riscos cardiovasculares de e-cigarros com células endoteliais derivadas de células-tronco pluripotentes induzidas por humanos
Won Hee Lee, Sang-Ging Ong, et al.

■ COMENTÁRIO EDITORIAL Cigarro eletrônico e risco cardiovascular
Jaqueline Scholz

32 Sonotrombólise em infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST tratado com intervenção coronária percutânea primária
Wilson Mathias, Jeane M. Tsutsui, et al.

■ COMENTÁRIO EDITORIAL Sonotrombólise: uma terapia adjuntiva ao tratamento do infarto agudo do miocárdio
Pedro A. Lemos, Marcelo Franken

COMPARAÇÕES DE DIRETRIZES

45 Diretrizes do ACC/AHA vs. diretrizes da ESC sobre insuficiência cardíaca
Peter van der Meer, Hanna K. Gaggin, et al.

■ COMENTÁRIO EDITORIAL Recomendações relativas à insuficiência cardíaca em ambos os lados do Atlântico: uma análise do presente com um olhar no futuro
Roberto Pinto

59 Diretrizes da hipertensão arterial: ACC/AHA vs. ESC/ESH
George Bakris, Waleed Ali, et al.

■ COMENTÁRIO EDITORIAL Diretrizes da hipertensão arterial
Heno Lopes

REVISÃO DO ESTADO DA ARTE

70 Cardiomiopatia induzida por arritmia
Jose F. Huizar, Kenneth A. Ellenbogen, et al.

■ COMENTÁRIO EDITORIAL Taquicardiomiopatia: uma entidade conhecida a ser reconhecida
Leandro Ioschpe Zimerman

■ www.onlinejacc.org

ELSEVIER
ISSN 0735-1097

ELSEVIER

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

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

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

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

JACC
JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY

EDITOR-CHEFE
Valentin Fuster, MD, PhD, New York, NY

EDITOR EXECUTIVO
Jagat Narula, MD, PhD, New York, NY

EDITOR ADJUNTO
Jonathan L. Halperin, MD, New York, NY

DIRETORES CONVIDADOS
Deepak L. Bhatt, MD, MPH, Boston, MA
P.K. Shah, MD, Los Angeles, CA

VICE-PRESIDENTE, EDITORIAL
Kimberly Murphy, Washington, DC

DIRETORA EDITORIAL
Justine Varieur Turco, Washington, DC

CONSELHEIROS INTERNACIONAIS
Jane Armitage, FRCP, Oxford, United Kingdom
Edimar A. Bocchi, MD, São Paulo, Brazil
Antonio Colombo, MD, Milan, Italy
Gerd Heusch, MD, PhD, Essen, Germany
Chang-Sheng Ma, MD, Beijing, China
Gilles Montalescot, MD, PhD, Paris, France
José C. Nicolau, MD, PhD, São Paulo, Brazil
Han Ya-Ling, MD, PhD, Shenyang, China

EDIÇÃO EM PORTUGUÊS / PORTUGUESE EDITION

EDITOR-CHEFE
Edimar A. Bocchi, MD
Prof. Associado da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil

CONSELHO EDITORIAL DA EDIÇÃO EM PORTUGUÊS

José Silva-Cardoso
Associate Professor of Cardiology, Porto Medical School

Andrei Carvalho Sposito
Professor in Cardiology, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)

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

Whady Hueb
Heart Institute, São Paulo University Medical School

Maria da Consolação Vieira Moreira
Federal University of Minais Gerais State, Medicine School

EDITORA DE MÍDIAS SOCIAIS
Monica Samuel Avila

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY
Vol. 73, No. 18, 2019
© 2019 PELA AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION
ISSN 0735-1097
PUBLICADO POR ELSEVIER
https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.093

Placas cicatrizadas nas lesões culpadas em pacientes com síndromes coronarianas agudas

Francesco Fracassi, MD,[a] Filippo Crea, MD,[b] Tomoyo Sugiyama, MD, PHD,[a] Erika Yamamoto, MD, PHD,[a] Shiro Uemura, MD, PHD,[c] Rocco Vergallo, MD, PHD,[b] Italo Porto, MD, PHD,[b] Hang Lee, PHD,[d] James Fujimoto, PHD,[e] Valentin Fuster, MD, PHD,[f] Ik-Kyung Jang, MD, PHD[a,g]

RESUMO

CONTEXTO Em indivíduos que sofreram morte súbita cardíaca, são encontradas com frequência placas cicatrizadas, caracterizadas morfologicamente por camadas. No entanto, dados *in vivo* são escassos.

OBJETIVOS O propósito deste estudo foi determinar a prevalência, as características morfológicas e a significância clínica das placas cicatrizadas nas lesões culpadas em pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA) utilizando a tomografia de coerência óptica (OCT).

MÉTODOS Foi recrutado um total de 376 pacientes com SCA [252 apresentavam infarto do miocárdio (IM) com supradesnivelamento do segmento ST e 124 sem supradesnivelamento do segmento ST] submetidos à OCT pré-intervenção para imagens da lesão culpada. Os pacientes foram estratificados de acordo com a presença do fenótipo de camadas, caracterizadas na OCT como tendo diferentes densidades ópticas. Foram comparados entre os dois grupos os dados clínicos e laboratoriais, as características da OCT e o desfecho após um ano.

RESULTADOS Entre os 376 pacientes, 108 (28,7%) placas cicatrizadas foram identificadas. Hiperlipidemia, diabetes e histórico de IM eram mais comuns em pacientes com placas cicatrizadas (respectivamente, 44,4% contra 33,2%; p = 0,041; 35,2% contra 23,5%; p = 0,021; e 15,7% contra 6,3%; p = 0,009). A proteína C-reativa de alta sensibilidade era significativamente mais elevada em pacientes com placas cicatrizadas [mediana 4,98 mg/L (intervalo interquartil: 1,00 a 11,32 mg/L) contra 3,00 mg/L (intervalo interquartil: 0,30 a 10,15 mg/L); p = 0,029]. A ruptura de placas (64,8% contra 53,0%; p = 0,039), o fibroateroma de capa fina (56,5% contra 42,5%; p = 0,016) e o acúmulo de macrófagos (81,1% contra 63,4%; p = 0,001) também eram comuns no grupo que apresentava camadas. A OCT revelou estenose de maior área em placas com o fenótipo de camadas (79,2 ± 9,5% contra 74,3 ± 14,3%; p = 0,001). A incidência de eventos cardiovasculares adversos graves foi similar entre os dois grupos, mas a taxa de reinternação por qualquer causa foi mais alta entre aqueles com placas cicatrizadas (32,7% contra 16,5%; p = 0,013).

CONCLUSÕES As placas cicatrizadas, marca de uma prévia instabilidade das placas, foram encontradas no local da lesão culpada em mais de um quarto de pacientes com SCA. Esses pacientes apresentavam com mais frequência hiperlipidemia, diabetes e histórico de IM. A OCT das placas cicatrizadas revelou traços de vulnerabilidade com evidência de inflamação local e sistêmica. A combinação da vulnerabilidade das placas, da inflamação local e da maior carga de placas, além da inflamação sistêmica, pode prevalecer sobre o mecanismo protetor de cicatrização da placa e predispor ao desenvolvimento de trombo oclusivo. (J Am Coll Cardiol 2019;73:2253–63) © 2019 pela American College of Cardiology Foundation.

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

[a]Departamento de Cardiologia, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, EUA; [b]Departamento de Ciências Torácica e Cardiovascular, Catholic University of the Sacred Heart, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli-IRCCS, Rome, Itália; [c]Departamento de Cardiologia, Kawasaki Medical School, Kurashiki, Okayama, Japão; [d]Centro de Bioestatística, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, EUA; [e]The Research Laboratory of Electronics, Departamento de Engenharia Elétrica e Ciência da Computação, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, Massachusetts, EUA; [f]Zena and Michael A. Wiener Cardiovascular Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York, EUA; e [g]Departamento de Cardiologia, Kyung Hee University Hospital, Seoul, Coreia do Sul.
Dr. Fujimoto recebeu royalties de propriedade intelectual do MIT. Todos os demais autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas. O médico Khaled M. Ziada foi editor associado convidado deste artigo.

Manuscrito recebido em 4 de setembro de 2018; manuscrito revisado recebido em 12 de outubro de 2018, aceito em 24 de outubro de 2018.

JACC Vol. 73, No. 18, 2019
14 de maio de 2019: 2253-63

ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

FCF = fibroateroma de capa fina

IAMCST = infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST

IM = infarto do miocárdio

MGH = Massachusetts General Hospital

OCT = tomografia de coerência óptica (*optical coherence tomography*)

SCA = síndrome coronariana aguda

SCASST = síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST

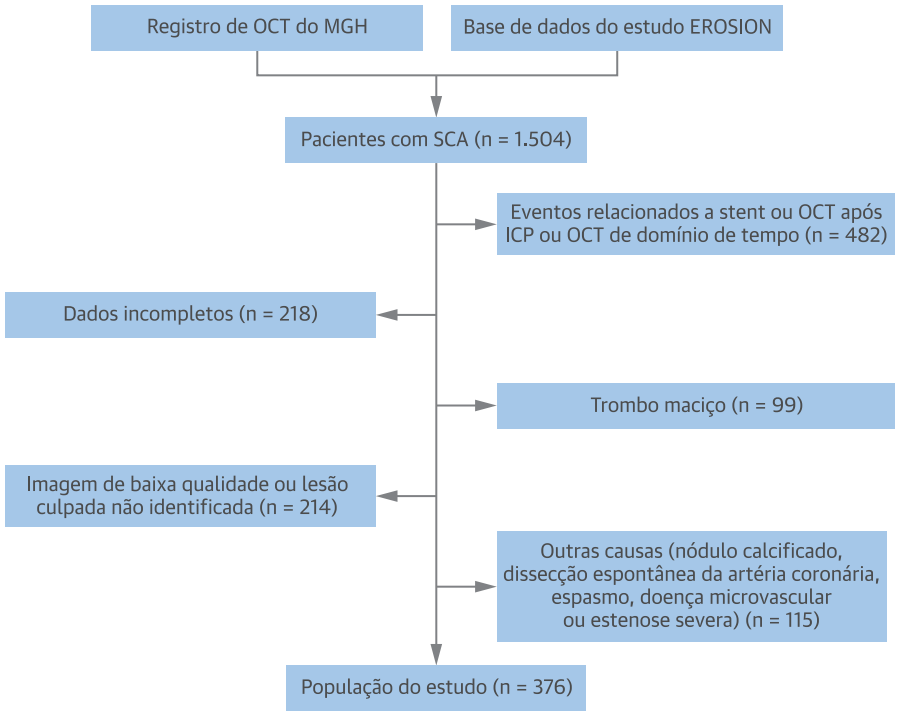
As síndromes coronarianas agudas (SCAs) são causadas principalmente por mudanças bruscas na estrutura da placa aterosclerótica, que, em seguida, sofre ruptura ou erosão e leva à trombose oclusiva (1-3). Essa mudança brusca na arquitetura da placa pode também ocorrer de maneira silenciosa, especialmente nos casos de baixa carga de placas e baixo volume do trombo (4,5). O processo de reparo subsequente leva à estabilização do local da ruptura ou erosão, que resulta em uma placa cicatrizada, caracterizada por camadas distintas de trombo organizado e/ou colágeno (3,6). Durante o processo de reparo, o colágeno tipo III é gradualmente substituído pelo colágeno tipo I, indicado na tomografia de coerência óptica (OCT) por uma faixa com alto sinal de retroespalhamento. Estudos de autópsia revelaram que placas cicatrizadas são comuns em indivíduos do sexo masculino que sofreram óbito por eventos coronarianos, com uma prevalência de 61% a 73% no total da árvore coronariana (7,8). No entanto, dados *in vivo* são escassos. A OCT é um método de imagem intravascular que permite visualizar em detalhes a estrutura da parede arterial coronariana. As placas cicatrizadas são identificadas por várias camadas com características ópticas distintas, indicando um processo de cicatrização posterior à ocorrência de eventos agudos (6,9,10). Acredita-se que episódios subclínicos de trombose podem contribuir para um volume de placas mais elevado e o desenvolvimento de estenose grave (8,11). Um recente estudo de OCT em série, investigando a progressão das placas em pacientes com angina estável, revelou que 29% das lesões não culpadas que haviam evoluído ao longo do tempo mostraram evidências de placas cicatrizadas (9). No entanto, a prevalência e as características de uma placa cicatrizada no local da lesão culpada em pacientes com SCA permanecem desconhecidas. Neste estudo, a prevalência, os aspectos morfológicos e a significância das placas cicatrizadas no local da lesão culpada são estudados em pacientes com SCA utilizando a OCT.

MÉTODOS

POPULAÇÃO DO ESTUDO. Entre agosto de 2010 e abril de 2016, pacientes com SCA submetidos à OCT de imagem da lesão culpada foram selecionados a partir do registro de OCT (NCT01110538) do Massachusetts General Hospital (MGH) e da base de dados (NCT02041650) do estudo EROSION (*Effective Anti-Thrombotic Therapy Without Stenting: Intravascular Optical Coherence Tomography–Based Management In Plaque Erosion*/ Terapia Antitrombose Eficaz Sem Stent: Manutenção de Erosão da Placa Baseada Em Tomografia de Coerência Óptica Intravascular). O registro de OCT do MGH é um registro internacional, multicêntrico, prospectivo e aberto que inclui casos com imagens de OCT coronarianas abrangendo 20 localidades e seis países. O estudo EROSION é unicêntrico, prospectivo e de braço único, incluindo pacientes com SCA submetidos à OCT (12). O diagnóstico de SCA, que abrangeu o infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCST) e as síndromes coronarianas agudas sem supradesnivelamento do segmento ST (SCASST), foi feito de acordo com as normas vigentes da American Heart Association (AHA)/American College of Cardiology (ACC) (13,14). O IAMCST foi caracterizado como dor no peito contínua com duração >30 min, chegada ao hospital dentro de 12h a partir do início dos sintomas, supradesnivelamento do segmento ST 0,1 mV em mais de duas derivações contíguas ou novo bloqueio do ramo esquerdo no eletrocardiograma de 12 derivações e marcadores cardíacos elevados (creatina quinase = MB ou troponina I) (13). O infarto do miocárdio (IM) sem supradesnivelamento do segmento ST e a angina pectoris instável definiram o diagnóstico de SCASST. O primeiro foi caracterizado como sintomas isquêmicos na ausência de supradesnivelamento do segmento ST no eletrocardiograma com marcadores cardíacos elevados. A angina pectoris instável foi definida como aparecimento/evolução de sintomas de dor no peito durante esforço ou repouso dentro de duas semanas sem liberação de biomarcadores (14).

A placa culpada foi identificada primeiramente pelo cardiologista responsável que realizou a angiografia em cada localidade; informações sobre o local da placa culpada foi incluída no formulário de coleta de dados. Na maioria dos casos, a lesão culpada foi facilmente identificada utilizando eletrocardiograma e angiografia (oclusão abrupta total ou subtotal com ou sem defeito visível de preenchimento ou lesão complexa). Quando houve incerteza, foram utilizados a angiografia do ventrículo esquerdo para verificar anormalidades no movimento da parede na região e o ecocardiograma. A placa culpada foi reavaliada e confirmada por dois revisores (F.F., T.S.) que estavam cegados para o local da avaliação do investigador no laboratório de cardiologia para fisiologia integrativa e imagem do MGH. Dados demográficos e clínicos foram coletados prospectivamente de cada local participante e enviados para o laboratório de OCT central do MGH. Entre a população inicial de 1.504 pacientes, os dados demográficos, clínicos ou angiográficos não estavam disponíveis para 218 pacientes; casos com eventos relacionados a stent, com imagens apenas após a intervenção ou uso da OCT de domínio de tempo (n = 482) foram excluídos; em 214 casos, as imagens da OCT eram de baixa qualidade devido a artefatos presentes no sangue, a um rápido recuo

FIGURA 1 Grupo de Estudo



EROSION = Terapia Antitrombose Eficaz Sem Stent: Manutenção de Erosão da Placa Baseada Em Tomografia de Coerência Óptica Intravascular; ICP = intervenção coronariana percutânea; MGH = Massachusetts General Hospital; OCT = tomografia de coerência óptica; SCA = síndrome coronariana aguda.

ou pela lesão culpada não ser identificável. Além disso, 99 casos foram excluídos devido a um grande trombo residual impedindo a visualização da placa subjacente. As demais causas de SCA além de ruptura da placa e erosão (nódulo calcificado, dissecção espontânea da artéria coronária, espasmo, doença microvascular ou estenose severa) (n = 115) não foram incluídos na análise final. Em especial, foram excluídos os eventos agudos relacionados a cálcio, pois os dados acerca das placas calcificadas no local da lesão culpada ainda são limitados. A população final do estudo consistiu em 376 pacientes (Figura 1). O protocolo do estudo foi aprovado pelo comitê de ética de cada localidade participante e o consentimento informado escrito foi obtido de todos os pacientes antes do recrutamento.

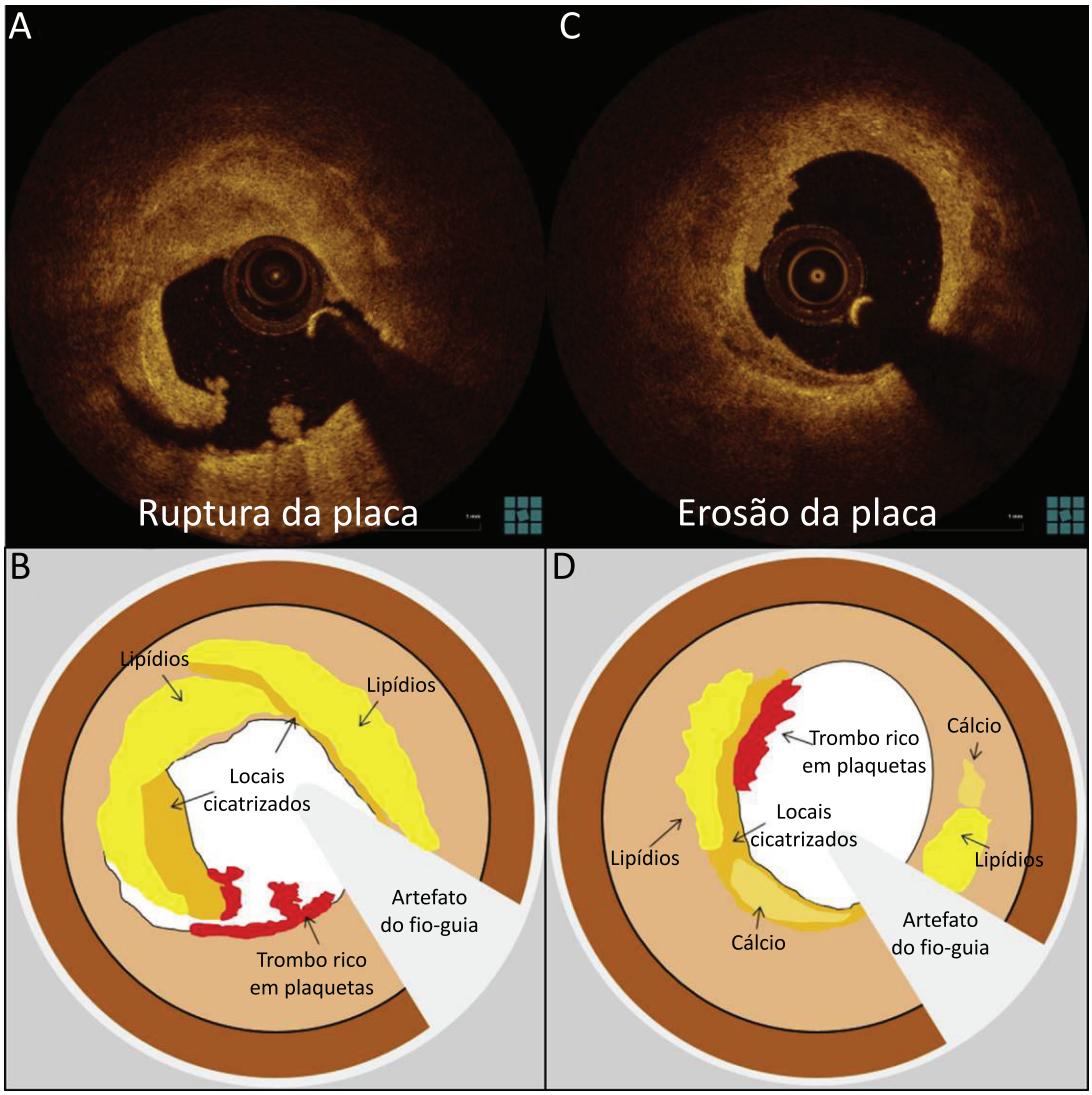
ANÁLISE DA ANGIOGRAFIA CORONARIANA. Angiografias também foram enviadas por cada instituição participante para o laboratório central. Todas as análises foram realizadas por dois investigadores independentes cegados para os dados clínicos e os resultados da análise da OCT. As imagens das angiografias foram analisadas utilizando um programa de análise quantitativa de angiografia coronariana (CAAS 5.10.1, Pie Medical Imaging BV, Maastricht, Holanda). A extensão da lesão, o diâmetro mínimo do lúmen e o diâmetro de referência foram medidos e a porcentagem de diâmetro da estenose calculada. Todas as lesões foram avaliadas de acordo com a classificação do AHA/ACC (15) e as lesões tipo B2 e C foram consideradas complexas.

COLETA DE IMAGENS DA OCT. As imagens da OCT foram obtidas utilizando um sistema de OCT de domínio da frequência (Sistema de imagens OCT intravasculares C7-XR, St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota, EUA), como relatado anteriormente (16). Em pacientes com grau ≤2 no escore TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*/Trombólise no Infarto do Miocárdio) e alta carga de trombo, a trombectomia aspirativa foi permitida antes da coleta das imagens intravasculares, mas o balão de pré-dilatação não foi permitido. Todas as imagens da OCT foram submetidas para análise *off-line* no laboratório central do MGH, onde foram analisadas por dois investigadores independentes cegados para os dados clínicos e angiográficos, utilizando uma estação de trabalho *off-line* para revisão (Ilumien Optis, St. Jude Medical).

ANÁLISE DAS IMAGENS DA OCT. As imagens da OCT foram analisadas de acordo com os critérios estabele-

JACC Vol. 73, No. 18, 2019
14 de maio de 2019: 2253-63

FIGURA 2 Placas cicatrizadas no local da lesão culpada



Imagens representativas da tomografia de coerência óptica e desenhos esquemáticos da ruptura da placa (A e B) e erosão da placa (C e D) com fenótipo de camadas (placas cicatrizadas).

cidos previamente (2,17). As placas cicatrizadas foram definidas como placas com uma ou mais camadas de diferentes densidades ópticas e uma clara demarcação dos componentes subjacentes na OCT, como proposto em estudos *ex vivo* e de OCT anteriores (6,9) e um estudo recente de validação histológica (10). Os termos "placa com camadas" e "placa cicatrizada" são utilizados como sinônimos neste trabalho, já que o fenótipo de camadas corresponde à característica morfológica de uma placa cicatrizada. Especificamente, a expressão "placa com camadas" descreve a aparência morfológica, enquanto o termo "placa cicatrizada" envolve a biologia desse tipo de placa. De acordo com o número de camadas identificáveis, as placas cicatrizadas também foram classificadas como únicas ou multicamadas. A ruptura das placas foi identificada pela presença de descontinuidade da capa fibrosa com formação da cavidade; a erosão das placas foi definida pela presença de trombo intracoronariano ligado à superfície do lúmen sem sinais perceptíveis de ruptura da capa fibrosa ou irregularidade da superfície do lúmen na lesão culpada na ausência de trombo (2). As placas foram classificadas da seguinte maneira: 1) fibrosa (homogênea, região de alto sinal de retroespalhamento); ou 2) lipídio (região de baixo sinal com

borda difusa) (16). Nas placas lipídicas, a espessura da capa fibrosa foi medida três vezes na parte mais fina e o valor médio foi calculado. O arco lipídico foi medido a intervalos de 1 mm e o comprimento lipídico na dimensão longitudinal. O índice lipídico foi definido como o produto da média do arco lipídico multiplicado pelo comprimento lipídico. O fibroateroma de capa fina (FCF) foi definido como uma placa com a parte mais fina da capa fibrosa medindo <65 μm e um arco lipídico maior que 90° (18). O acúmulo de macrófagos foi definido como a presença de regiões granulares focais de alto sinal na capa fibrosa. O trombo foi definido como uma massa irregular flutuando ou se projetando no lúmen com uma dimensão de pelo menos 250 μm. Os microvasos foram definidos como uma estrutura tubular ou vesicular de fraco sinal delineada em múltiplos quadros contíguos. A calcificação foi determinada como uma área de baixo sinal de retroespalhamento e uma borda bem definida dentro de uma placa. A área de referência do lúmen foi definida como a média da maior área do lúmen nas regiões proximais e distais da estenose; a área mínima foi definida como a menor área do lúmen dentro da extensão da lesão. A porcentagem da área da estenose foi calculada como a queda percentual da área do lúmen na parte mais estreita da estrutura de acordo com a seguinte fórmula: [(média da área de referência do lúmen − área mínima do lúmen)/média da área de referência do lúmen] x 100. A variabilidade inter e intraobservador foi medida a partir da avaliação de amostras aleatórias de 90 pacientes por dois observadores independentes e pelo mesmo observador em dois momentos diferentes com um intervalo de duas semanas. O coeficiente de Kappa interobservador foi 0,88 para o fenótipo de camadas e 0,90 para o diagnóstico de ruptura ou erosão. O coeficiente de Kappa intraobservador foi 0,92 para o fenótipo de camadas e 0,95 para o diagnóstico de ruptura ou erosão. Qualquer discordância foi resolvida por consenso com um terceiro avaliador.

SEGUIMENTO CLÍNICO. Os pacientes foram seguidos após um ano da alta. A morte cardíaca, o infarto agudo do miocárdio (IAM), a revascularização guiada por isquemia e a reinternação foram registrados e comparados entre os dois grupos de estudo. O IAM foi definido como IAMCST e IM sem supradesnivelamento do segmento ST pelas normas da AHA/ACC (13,14). A revascularização guiada por isquemia foi determinada como revascularização coronariana percutânea repetida ou cirurgia *bypass* para IAM, angina instável, angina estável ou isquemia silenciosa documentada. A reinternação incluiu todas as causas de reinternação hospitalar.

ANÁLISE ESTATÍSTICA. A população do estudo foi dividida em dois grupos segundo a presença ou a ausência do fenótipo de camadas da placa culpada e as variáveis de cada estudo foram comparadas de acordo. Outras comparações foram feitas dentro do grupo com fenótipo de camadas entre placas com uma única camada ou multicamadas. Os dados categóricos foram comparados utilizando o teste qui-quadrado ou o teste exato de Fisher e são apresentados como contagens (proporções). As variáveis contínuas foram testadas para distribuição normal pelo teste não paramétrico Kolmogorov-Smirnov de uma amostra. As variáveis contínuas são expressas como média ± desvio padrão para distribuição normal e como mediana (percentis 25 e 75) para distribuição não anormal e foram comparadas utilizando o teste t de Student ou U de Mann-Whitney para amostras independentes, conforme apropriado. Todos os testes foram bilaterais e o valor de p <0,05 foi definido como significância estatística. Todas as análises foram realizadas utilizando o SPSS, versão 23.0 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois, EUA).

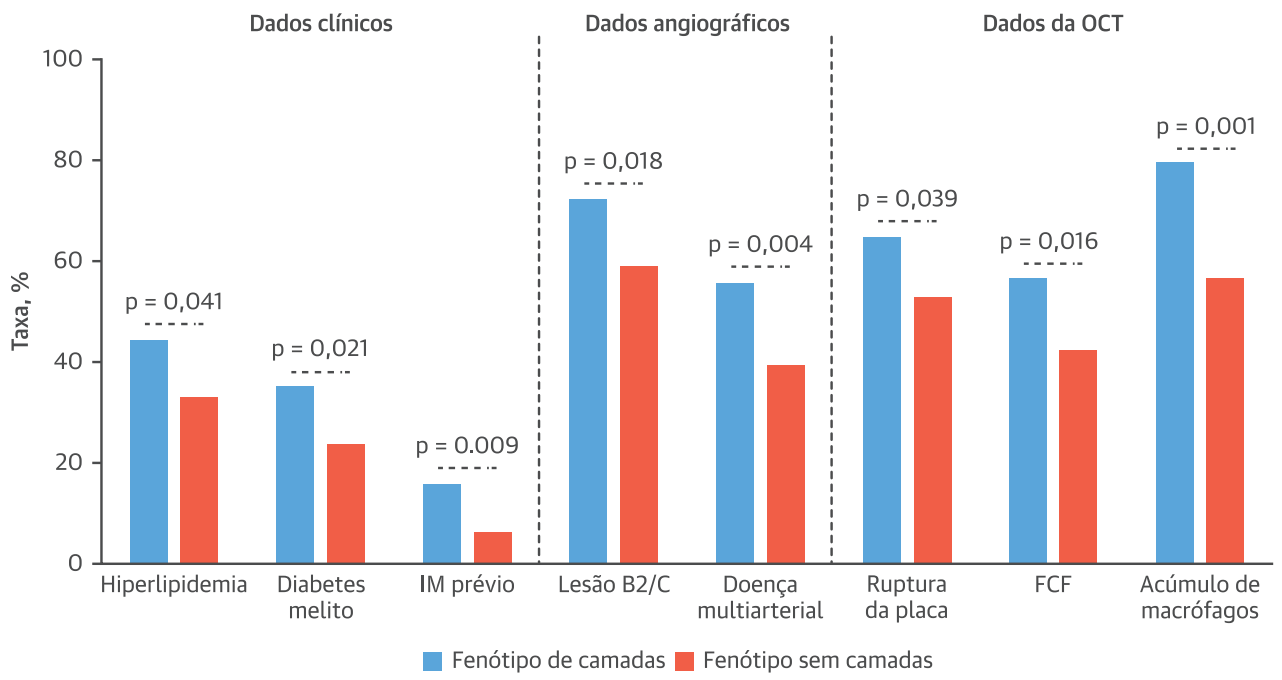
TABELA 1 Características clínicas e laboratoriais de acordo com o fenótipo de camadas

	Fenótipo de camadas (n = 108, 28,7%)	Fenótipo sem camadas (n = 268, 71,3%)	Valor de p
Idade, anos	58,5 ± 10,7	57,1 ± 11,8	0,285
Masculino	85 (78,7)	202 (75,4)	0,492
IMC, kg/m²	23,9 ± 6,9	24,2 ± 6,2	0,764
Fatores de risco			
Hipertensão	55 (50,9)	137 (51,1)	0,973
Hiperlipidemia	48 (44,4)	89 (33,2)	0,041
Tabagismo	58 (53,7)	147 (54,9)	0,840
Diabetes melito	38 (35,2)	63 (23,5)	0,021
Histórico clínico			
Doença renal crônica	9 (8,3)	15 (5,6)	0,353
IM prévio	17 (15,7)	17 (6,3)	0,009
ICP prévia	14 (13,0)	31 (11,6)	0,706
Bypass prévio	0 (0,0)	2 (0,7)	1,000
Apresentação clínica			0,042
IAMSST	64 (59,3)	188 (70,1)	
SCASST	44 (40,7)	80 (29,9)	
Dados laboratoriais			
FEVE, %	58,1 ± 10,2	58,0 ± 8,8	0,903
Colesterol total, mg/dL	181,1 ± 42,9	181,1 ± 44,3	0,984
LDL-C, mg/dL	116,7 ± 39,2	116,1 ± 38,6	0,902
HDL-C, mg/dL	44,7 ± 11,5	45,0 ± 10,8	0,825
Triglicerídeos, mg/dL	138,2 (97,5-172,3)	137,3 (97,7-194,5)	0,674
hs-CRP, mg/L	4,98 (1,00-11,32)	3,00 (0,30-10,15)	0,029
HbA1c, %	6,5 ± 1,4	6,4 ± 1,5	0,617
Depuração de creatinina, mL/min/1,73 m²	84,4 ± 23,0	85,0 ± 26,3	0,822
Pico de CK, UI/L	1.717 (584-2.935)	1.759 (823-3.186)	0,869
Pico de CK-MB, μg/L	149,0 (46,0-265,5)	177,2 (68,9-292,8)	0,305
Pico de Tn-I, μg/L	40,8 (17,0-110,9)	56,8 (23,9-120,3)	0,874

Os valores são expressos como média ± DP, n (%) ou mediana (intervalo interquartil).
CK = creatina quinase; CK-MB = creatina quinase isoenzima MB; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; HbA1c = hemoglobina glicada; HDL-C = colesterol lipoproteína de alta densidade; hs-CRP = proteína C reativa de alta sensibilidade; IAMCST = infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST; ICP = intervenção coronariana percutânea; IM = infarto do miocárdio; IMC = índice de massa corporal; LDL-C = colesterol lipoproteína de baixa densidade; SCASST = infarto do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST; Tn-I = troponina I.

JACC Vol. 73, No. 18, 2019
14 de maio de 2019: 2253-63

FIGURA 3 Prevalência das características clínicas, angiográficas e da OCT baseada no fenótipo da placa culpada (com ou sem camadas)



OCT = tomografia de coerência óptica (*optical coherence tomography*)

RESULTADOS

Um total de 376 pacientes com SCA submetidos à OCT da lesão culpada pré-intervenção constituiu a população do estudo (idade 57,5 anos; 76,3% do sexo masculino). Entre eles, 252 (67,0%) foram admitidos por IAMCST e 124 (33,0%) por SCASST. A análise da OCT, entre SCA causada por ruptura ou erosão da placa, revelou que 108 (28,7%) pacientes apresentavam fenótipo de camadas na lesão culpada, enquanto 268 (71,3%) não apresentavam qualquer estrutura de camadas. Os casos representativos são exibidos na Figura 2.

TABELA 2 Características angiográficas de acordo com o fenótipo de camadas

	Fenótipo de camadas (n = 108, 28,7%)	Fenótipo sem camadas (n = 268, 71,3%)	Valor de p
Vaso culpado			0,814
ADA	56 (51,9)	146 (54,5)	
ACD	38 (35,2)	93 (34,7)	
ACx	14 (13,0)	29 (10,8)	
Doença multiarterial	60 (55,6)	105 (39,2)	0,004
Lesão B2/C	78 (72,2)	158 (59,0)	0,018
Comprimento da lesão, mm	16,7 ± 8,5	15,9 ± 7,6	0,460
DML, mm	0,94 ± 0,44	1,13 ± 0,56	0,006
DRV, mm	3,26 ± 0,64	3,59 ± 0,62	0,782
DE, %	70,0 ± 14,1	65,7 ± 14,7	0,028

Os valores são expressos como n (%) ou média ± DP.
ACD = artéria coronariana direita; ACx = artéria circunflexa esquerda; ADA = artéria descendente anterior esquerda; DE = diâmetro da estenose; DML = diâmetro mínimo do lúmen; DRV = diâmetro de referência do vaso.

DADOS CLÍNICOS E FENÓTIPO DE CAMADAS. Os pacientes com placas culpadas com camadas, comparados àqueles sem placas com camadas, tinham prevalência mais alta de hiperlipidemia e diabetes (respectivamente, 44,4% contra 33,2%; p = 0,041; e 35,2% contra 23,5%; p = 0,021), assim como histórico de IM (15,7% contra 6,3%; p = 0,009). Enquanto os pacientes com fenótipo de camadas apresentaram SCASST com mais frequência, os pacientes sem fenótipo de camadas apresentaram IAMCST. Os níveis de proteína C reativa de alta sensibilidade eram significativamente mais elevados em pacientes com fenótipo de camadas [mediana 4,98 mg/L (intervalo interquartil: 1,00 a 11,32 mg/L) contra 3,00 mg/L (intervalo interquartil: 0,30 a 10,15 mg/L); p = 0,029]. Não foram encontradas diferenças significativas em outras características clínicas entre os dois grupos (Tabela 1, Figura 3).

DADOS ANGIOGRÁFICOS. As placas com camadas eram mais comumente complexas (tipo B2/C) (72,2% contra 59,0%; p = 0,018) e tinham prevalência mais alta de doença multiarterial (55,6% contra 39,2%; p = 0,004) no angiograma. O grau de estenose foi signifi-

cativamente mais alto nas placas com camadas que nas placas sem camadas (70,0 ± 14,1% contra 65,7 ± 14,7%; p = 0,028) (Tabela 2, Figura 3).

DADOS DA OCT. A ruptura de placas e as placas lipídicas foram mais frequentes nas placas com camadas que nas placas sem camadas (64,8% contra 53,0%; p = 0,039 e 83,3% contra 70,9%; p = 0,013). A prevalência de FCF foi significativamente mais alta nas placas com camadas (56,5% contra 42,5%; p = 0,016). Além disso, o acúmulo de macrófagos foi encontrado com mais frequência nas placas com camadas (79,6% contra 56,3%; p = 0,001). A porcentagem da área de estenose foi significativamente mais alta nas placas com camadas que nas placas sem camadas (79,23 ± 9,49% contra 74,27 ± 14,32%; p = 0,001) (Tabela 3, Figura 3). A prevalência do fenótipo com camadas aumenta com o grau da porcentagem da área de estenose (Figura 4).

ANÁLISE DO SUBGRUPO COM FENÓTIPO DE CAMADAS. As placas com camadas (n = 108) foram classificadas também com base no número de camadas identificáveis em um grupo de única camada (n = 76; 70,4%) e um grupo de multicamadas (n = 32; 29,6%). Não foram encontradas diferenças significativas nas características clínicas entre os dois subgrupos. A análise angiográfica revelou prevalência mais alta de lesões complexas (tipo B2/C) no grupo de multicamadas em comparação ao grupo com única camada (87,5% contra 66,7%; p = 0,043). Na análise da OCT, a área da estenose aumentou significativamente do fenótipo sem camadas (74,3 ± 14,3%) para o fenótipo com única camada (78,2 ± 10,3%) e multicamadas (81,8 ± 6,5%; p = 0,002). Nenhum dos outros parâmetros da OCT apresentaram diferenças entre os dois subgrupos.

DESFECHOS CLÍNICOS. O tempo mediano de seguimento foi de 1,08 anos (intervalo interquartil: 1,00 a 1,09 anos). Os dados estavam disponíveis para 226 (60,1%) pacientes. A incidência de morte, IAM e revascularização guiada por isquemia foram similares entre os dois grupos do estudo. Apenas a taxa de reinternação foi mais alta em pacientes com fenótipo de placas com camadas em comparação aos pacientes de placas sem camadas (32,7% contra 16,5%; p = 0,013).

DISCUSSÃO

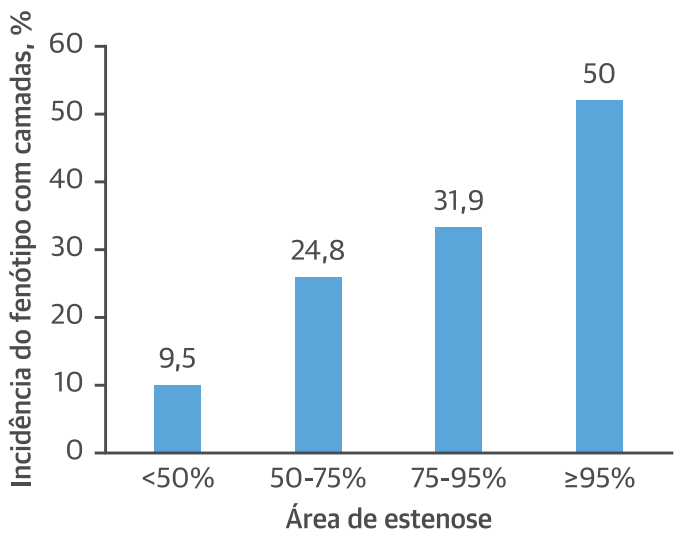
Até onde se sabe, esse é o primeiro estudo *in vivo* que investiga a prevalência, as características morfológicas detalhadas e a significância clínica de placas cicatrizadas no local da lesão culpada na população com SCA. Neste estudo, as placas cicatrizadas, marca de trombose subclínica prévia, na lesão culpada: 1) são encontradas em 28% dos tipos mais comuns de lesões na SCA, sendo que um terço possui o padrão multicamadas; 2) são mais comuns em pacientes de SCA com hiperlipidemia, diabetes melito e histórico de IM; 3) são geralmente complexas na angiografia e achadas com mais frequência em pacientes com doença multiarterial; 4) são

TABELA 3 Características da lesão culpada conforme o fenótipo de camadas

	Fenótipo de camadas (n = 108; 28,7%)	Fenótipo sem camadas (n = 268; 71,3%)	Valor de p
Patologia subjacente			0,039
Ruptura da placa	70 (64,8)	142 (53,0)	
Capa fibrosa intacta	38 (35,2)	126 (47,0)	
Tipo de placa			0,013
Placa fibrosa	18 (16,7)	78 (29,1)	
Placa lipídica	90 (83,3)	190 (70,9)	
ECF, μm	60 (50-80)	60 (50-81)	0,360
Média do arco lipídico, °	259,9 (212,7-360,0)	265,7 (213,2-360,0)	0,588
Comprimento lipídico, mm	11,8 (8,9-15,4)	11,4 (7,0-14,8)	0,151
Índice lipídico, mm°	3.240,0 (1.846,9-4.600,9)	2.995,8 (1.767,7-4.250,1)	0,203
FCF	61 (56,5)	114 (42,5)	0,016
Acúmulo de macrófagos	86 (79,6)	151 (56,3)	0,001
Trombo	103 (95,4)	242 (90,3)	0,146
Microvasos	47 (43,5)	92 (34,3)	0,095
Calcificação	36 (33,6)	81 (30,2)	0,623
AML, mm^2	1,45 ± 0,87	1,84 ± 1,09	0,001
AR, mm^2	7,10 ± 2,56	7,48 ± 2,68	0,211
AE, %	79,23 ± 9,49	74,27 ± 14,32	0,001

Os valores são expressos como n (%), mediana (intervalo interquartil) ou média ± DP.
AE = área de estenose; AML = área mínima do lúmen; AR = área de referência; ECF = espessura da capa fibrosa; FCF = fibroateroma de capa fina; OCT = tomografia de coerência óptica (*optical coherence tomography*).

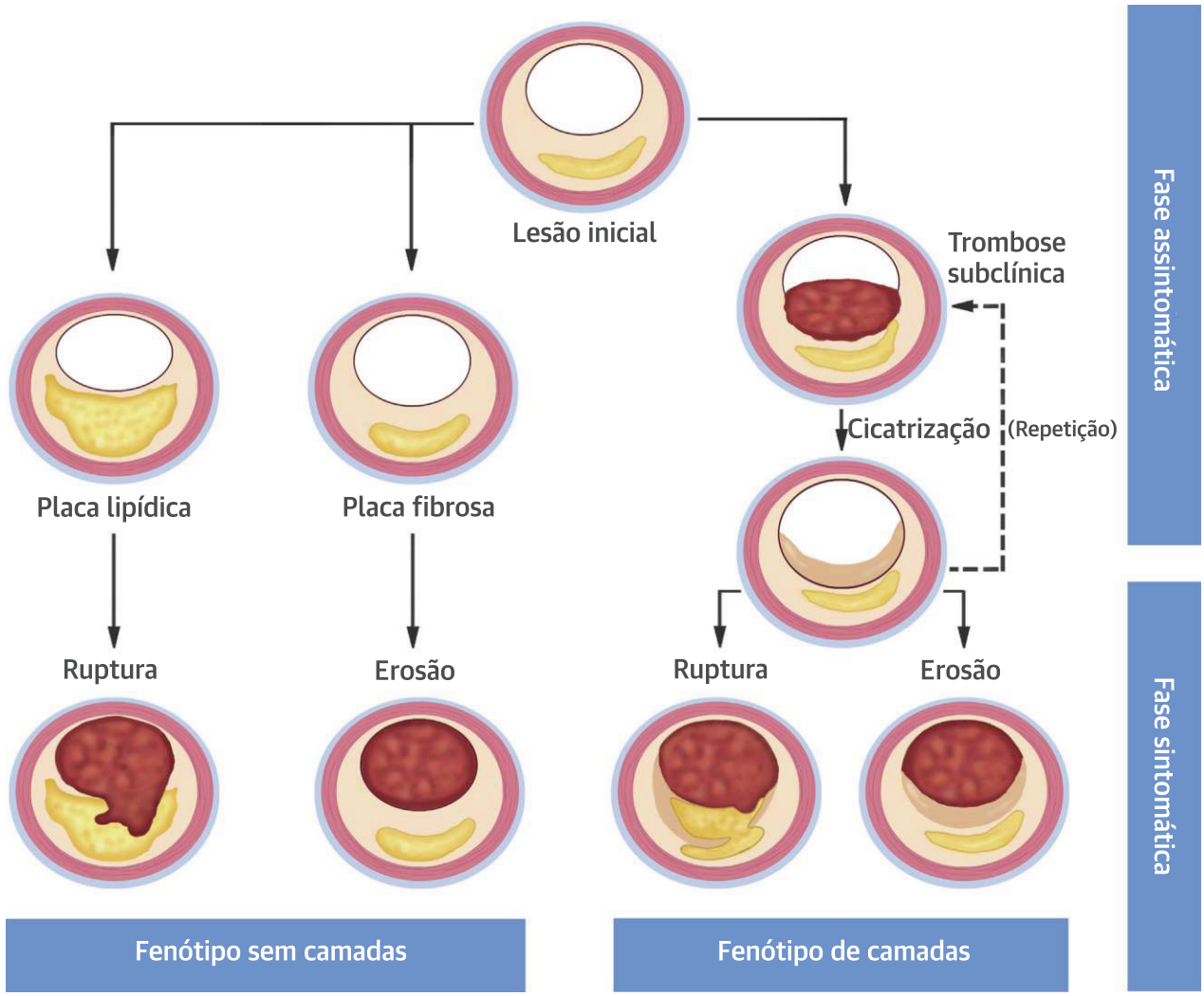
FIGURA 4 Prevalência do fenótipo com camadas em relação ao grau de porcentagem da área de estenose na análise da OCT



A prevalência do fenótipo com camadas aumenta conforme o grau da área de estenose. OCT = tomografia de coerência óptica (*optical coherence tomography*).

JACC Vol. 73, No. 18, 2019
14 de maio de 2019: 2253-63

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Histórico natural da progressão da placa coronariana



Fracassi, F. et al. J Am Coll Cardiol. 2019;73(18):2253-63.

As placas ateroscleróticas podem sofrer ruptura abrupta ou erosão, levando à formação de trombo oclusivo e ao desenvolvimento de síndromes coronarianas agudas (duas setas da esquerda). A ruptura ou a erosão pode também causar um trombo não oclusivo clinicamente silencioso, que se tornará organizado e criará uma nova camada sobre a placa já existente (seta da direita). Esse evento pode se repetir ao longo do tempo, ocasionando placas com multicamadas e, no final, resultando em ruptura ou erosão clinicamente relevante. Essas hipóteses são apoiadas pelos achados deste trabalho e de Burke et al. (7) e Shimokado et al. (10).

frequentemente associadas a ruptura de placa, FCF e infiltração de macrófagos; e 5) as placas multicamadas apresentam estreitamento do lúmen mais acentuado que as placas com uma ou nenhuma camada.

DETECÇÃO *IN VIVO* DE PLACAS CICATRIZADAS. As placas cicatrizadas, caracterizadas morfologicamente por um fenótipo de camadas, são o resultado de um ou mais episódios silenciosos de ruptura ou erosão de placa com formação de trombo não oclusivo (3,7). Nos estágios iniciais de cicatrização, o trombo é organizado e substituído gradualmente pelo tecido de granulação rico em proteoglicanos e colágeno tipo III. Ao longo do tempo, o colágeno tipo III é substituído gradualmente pelo colágeno tipo I, formando uma nova camada fibrosa que, posteriormente, sofre reendotelização completa (3,6). Otsuka et al. (6) compararam a aparência na OCT de uma placa cicatrizada com a histologia, demonstrando que as placas cicatrizadas são caracterizadas por camadas de diferentes densidades ópticas que consistem em tecido fibroso, lipídios e/ou cálcio; uma típica faixa de alto sinal da OCT pode se estender entre diferentes camadas, espe-

cialmente quando o processo de cicatrização se completa ou o colágeno tipo I de alto sinal de retroespalhamento foi substituído por colágeno tipo III. Recentemente, a identificação das placas cicatrizadas pela OCT foi validada contra a histologia em um estudo por Shimokado et al. (10); uma placa cicatrizada foi definida na OCT como uma placa com camadas de diferentes densidades ópticas ricas em sinais heterogêneos. Os autores relataram sensitividade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo altos da OCT para detectar placas cicatrizadas definidas histologicamente. No presente estudo, houve uma prevalência *in vivo* de placas cicatrizadas na lesão culpada de 29% em pacientes com SCA. Estudos anteriores relataram uma prevalência mais alta de placas cicatrizadas, de 61% até 73%. No entanto, eram estudos de autópsia e foram examinadas árvores coronarianas inteiras (vasos culpados e não culpados) (7). Os achados deste estudo confirmam e ampliam a ideia de que a instabilidade da placa é frequentemente anterior à trombose sintomática, como proposto por Rittersma et al. (19).

CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES E PLACAS CICATRIZADAS. Neste estudo, pacientes com placas cicatrizadas tinham maior prevalência de hiperlipidemia e diabetes melito. Burke et al. (7) descreveram achados semelhantes em um estudo de autópsia de 142 homens com morte súbita coronariana. Deve-se ressaltar que a hiperlipidemia e o diabetes melito são associados a um maior risco de trombose (20-22). Na presença de estados hipercoaguláveis, o estímulo trombogênico prevalece sobre a atividade trombolítica endógena, levando à formação de trombos murais. Histórico de IM prévio era mais frequente em pacientes com uma placa cicatrizada. Isso indica que esses pacientes possuem alto risco para ruptura de placa recorrente e trombose. Embora o local prévio da lesão culpada tenha cicatrizado com uma placa de fenótipo de camadas, é importante destacar que verificamos a nova placa culpada na presente internação. IMs não reconhecidos, documentados por eletrocardiograma ou técnicas de imagem, foram encontrados em 22% a 44% de todos os IMs (23). Consistentemente, metade das placas relacionadas a infartos cicatrizados estavam estáveis no momento da autópsia (3). Esses achados sugerem que um trombo limitador de fluxo, provavelmente presente durante a isquemia, havia sofrido lise endógena e/ou cicatrização.

LESÕES ESTENÓTICAS SEVERAS E PLACAS CICATRIZADAS. Neste estudo, os pacientes com fenótipo de camadas possuíam estreitamento mais acentuado do lúmen e lesões mais complexas; além disso, a prevalência de placas cicatrizadas era significativamente maior em lesões estenóticas graves (área de estenose na OCT ≥75%). Em um estudo patológico, Mann e Davies verificaram, após análise de 256 placas de 39 homens que morreram por doença isquêmica do coração, que havia rupturas cicatrizadas em 73% das placas com diâmetro da estenose >50%. No entanto, nas placas com diâmetro da estenose <50%, esse número diminuiu para 17% (8). O número de locais de rupturas cicatrizadas estava correlacionado com o grau de estreitamento do lúmen em locais de rupturas agudas (7). Este estudo confirma esse achado; de fato, entre as placas cicatrizadas no local da lesão culpada, as placas com multicamadas, indicativas de múltiplos eventos trombóticos anteriores, apresentavam estenose mais grave em comparação com as placas com única camada. Esses dados corroboram o conceito de que repetidos episódios de trombose subclínica e a decorrente cicatrização constituem um mecanismo comum de progressão da placa. Tradicionalmente, o crescimento da placa foi designado como proliferação gradual de células do músculo liso que leva à estenose grave e isquemia por incompatibilidade de oferta e procura ou trombose da placa (24). A ideia da progressão fásica da placa em vez da linear foi introduzida por estudos que comparam a gravidade da placa em exames angiográficos em série (25-27) e foi confirmada mais recentemente por estudos com ultrassonografia intravascular e OCT (9,11,28). A mesma patobiologia subjacente pode explicar a maior prevalência de lesões complexas na angiografia e doença multiarterial.

CARACTERÍSTICAS NA OCT DE UMA PLACA CICATRIZADA. No presente estudo, a ruptura de placa foi identificada mais vezes nas placas cicatrizadas. Além disso, o FCF e o acúmulo de macrófagos eram outras características frequentes das placas cicatrizadas. O FCF, caracterizada por um grande núcleo necrótico coberto por uma capa fibrosa fina intacta, é o protótipo de uma placa vulnerável, a lesão precursora que tende à ruptura (2,5,6); os macrófagos identificados pela patologia e estudos com OCT, no nível da capa fibrosa, são sinais de atividade da placa e possuem um papel crucial na degradação da matriz extracelular e ruptura da capa fibrosa (3,6). Um estudo recente com OCT revelou que dois terços dos pacientes com SCA e ruptura de placa mostravam evidências de infiltração de macrófagos na região da capa fibrosa que sofreu ruptura. Também foi descrita uma correlação positiva entre a densidade dos macrófagos e altos níveis circulantes de proteína C reativa de alta sensibilidade (29). No presente estudo, pacientes com placas cicatrizadas também possuíam níveis significativamente mais altos de proteína C reativa de alta sensibilidade em comparação àqueles sem evidência de trombose subclínica anterior.

Analisados em conjunto, nossos resultados indicam que uma maior vulnerabilidade coronariana constitui a base de eventos trombóticos recorrentes, levando à formação de camadas. Um primeiro evento trombótico

JACC Vol. 73, No. 18, 2019
14 de maio de 2019: 2253-63

pode ser tanto subclínico ou sintomático, dependendo do grau de carga da placa/estreitamento do lúmen e da trombogenicidade local e sistêmica. O trombo fresco será parcialmente lisado por um sistema endógeno trombolítico, como ativador do plasminogênio tecidual ou ativador do plasminogênio do tipo uroquinase. O trombo residual será organizado e por fim substituído por tecidos de colágeno, desencadeando rápida progressão passo a passo da placa. A persistência de atividade molecular e celular da placa pode causar eventos repetidos que contribuem para a formação de camadas e o crescimento de placas, resultando em uma trombose clinicamente evidente no final da história natural dos eventos (Ilustração Central). Embora o processo cicatrizante em si sele o local da ruptura ou erosão com deposição de colágeno, nossos achados sugerem que a presença de características de vulnerabilidade vascular e inflamação local e sistêmica junto a uma maior carga de placas pode prevalecer sobre o mecanismo protetor do fenômeno de reparo e predispor os pacientes com placas cicatrizadas a desenvolver eventos coronarianos agudos no futuro. Dessa perspectiva, pacientes com placas cicatrizadas na lesão culpada podem apresentar inflamação sistêmica ativa e hipercoagulabilidade (proteína C reativa de alta sensibilidade, hiperlipidemia e diabetes melito), vulnerabilidade vascular (placa lipídica, FCF, macrófagos e lesões complexas) e aterosclerose avançada (doença multiarterial, IM prévio frequente e maior carga de placas).

Portanto, quando uma placa com camadas é identificada na lesão culpada em um paciente com SCA, a terapia intensiva anti-inflamatória, anti-trombótica e de diminuição de lipídios deve ser considerada para minimizar a chance de rápida progressão da placa, além de prevenir eventos cardíacos futuros severos.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO. Em primeiro lugar, este estudo foi uma análise retrospectiva de um registro multicêntrico e de um estudo unicêntrico; além disso, muitos casos foram excluídos da análise final. Portanto, o viés de seleção não pode ser descartado. Segundo, casos com grande trombo ou baixa qualidade de imagem foram excluídos, o que naturalmente gerou um viés de seleção. Terceiro, não podemos descartar a presença de placas sujeitas à hemorragia intraplaca no grupo com camadas; é de se destacar que a hemorragia intraplaca, que também é um mecanismo de progressão rápida da placa, pode levar ainda à heterogeneidade intraplaca com um fenótipo similar a camadas na observação da OCT. Quarto, a aspiração de trombo foi realizada em vários casos antes das imagens da OCT, o que pode ter alterado a morfologia subjacente da placa. No entanto, foi exercido extremo cuidado para minimizar o dano à veia. Por fim, deve-se reconhecer que a relevância dos resultados prognósticos é limitada porque, nos dados de seguimento após um ano, estavam disponíveis apenas 60% dos pacientes e o grupo final do estudo não consistia em pacientes consecutivos; além disso, indicações de reinternação não estavam disponíveis. Um estudo prospectivo de larga escala responderia à questão de significância clínica das placas cicatrizadas na lesão culpada.

CONCLUSÕES

As placas cicatrizadas, observadas em mais de um quarto das lesões culpadas pela SCA, caracterizam um subgrupo de pacientes com maior infecção sistêmica e vulnerabilidade de placas. Esse grupo de pacientes com SCA talvez possa se beneficiar de uma prevenção secundária mais intensa com o objetivo de conter a inflamação e a atividade plaquetária.

CORRESPONDÊNCIA. Dr. Ik-Kyung Jang, Cardiology Division, Massachusetts General Hospital, 55 Fruit Street, GRB 800, Boston, Massachusetts 02114. E-mail: ijang@mgh.harvard.edu. Twitter: @MGHHeartHealth.

PERSPECTIVAS

COMPETÊNCIA NO CONHECIMENTO MÉDICO. Mais de um quarto dos pacientes com SCA submetidos à OCT antes da intervenção possui placas cicatrizadas no local da lesão culpada. Essa observação *in vivo* reflete a vulnerabilidade das placas e sugere um grau mais elevado de inflamação sistêmica e vascular.

PANORAMA TRANSLACIONAL. Estudos futuros devem investigar o impacto de terapias de prevenção secundária intensivas nessas características das placas e na correlação com os desfechos clínicos.

REFERÊNCIAS

1. Partida RA, Libby P, Crea F, Jang IK. Plaque erosion: a new in vivo diagnosis and a potential major shift in the management of patients with acute coronary syndromes. Eur Heart J 2018;39: 2070-6.

2. Jia H, Abtahian F, Aguirre AD, et al. In vivo diagnosis of plaque erosion and calcified nodule in patients with acute coronary syndrome by intravascular optical coherence tomography. J Am Coll Cardiol 2013;62:1748-58.

3. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000;20: 1262-75.

4. Davies MJ. The contribution of thrombosis to the clinical expression of coronary atherosclerosis. Thromb Res 1996;82:1-32.

5. Finn AV, Nakano M, Narula J, Kolodgie FD, Virmani R. Concept of vulnerable/unstable plaque. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2010;30:1282-92.

6. Otsuka F, Joner M, Prati F, Virmani R, Narula J. Clinical classification of plaque morphology in coronary disease. Nat Rev Cardiol 2014;11:379-89.

7. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, et al. Healed plaque ruptures and sudden coronary death: evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression. Circulation 2001;103:934-40.

8. Mann J, Davies MJ. Mechanisms of progression in native coronary artery disease: role of healed plaque disruption. Heart 1999;82:265-8.

9. Yamamoto MH, Yamashita K, Matsumura M, et al. Serial 3-vessel optical coherence tomography and intravascular ultrasound analysis of changing morphologies associated with lesion progression in patients with stable angina pectoris. Circ Cardiovasc Imaging 2017;10:e006347.

10. Shimokado A, Matsuo Y, Kubo T, et al. In vivo optical coherence tomography imaging and histopathology of healed coronary plaques. Atherosclerosis 2018;275:35-42.

11. Jang IK. Plaque progression: slow linear or rapid stepwise? Circ Cardiovasc Imaging 2017;10: e006964.

12. Jia H, Dai J, Hou J, et al. Effective antithrombotic therapy without stenting: intravascular optical coherence tomography-basedmanagement in plaque erosion (the EROSION study). Eur Heart J 2017;38:792-800.

13. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2013;61: e78-140.

14. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2014;64: e139-228.

15. Ryan TJ, Faxon DP, Gunnar RM, et al. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). J Am Coll Cardiol 1988;12:529-45.

16. Kato K, Yonetsu T, Jia H, et al. Nonculprit coronary plaque characteristics of chronic kidney disease. Circ Cardiovasc Imaging 2013;6: 448-56.

17. Di Vito L, Yoon JH, Kato K, et al. Comprehensive overview of definitions for optical coherence tomography-based plaque and stent analyses. Coron Artery Dis 2014;25:172-85.

18. Yabushita H, Bouma BE, Houser SL, et al. Characterization of human atherosclerosis by optical coherence tomography. Circulation 2002; 106:1640-5.

19. Rittersma SZ, van der Wal AC, Koch KT, et al. Plaque instability frequently occurs days or weeks before occlusive coronary thrombosis: a pathological thrombectomy study in primary percutaneous coronary intervention. Circulation 2005;111: 1160-5.

20. Sobel BE, Schneider DJ. Platelet function, coagulopathy, and impaired fibrinolysis in diabetes. Cardiol Clin 2004;22:511-26.

21. Domingueti CP, Dusse LM, Carvalho M, de Sousa LP, Gomes KB, Fernandes AP. Diabetes mellitus: the linkage between oxidative stress, inflammation, hypercoagulability and vascular complications. J Diabetes Complications 2016;30: 738-45.

22. Owens AP, Byrnes JR, Mackman N. Hyperlipidemia, tissue factor, coagulation, and simvastatin. Trends Cardiovasc Med 2014;24:95-8.

23. Pride YB, Piccirillo BJ, Gibson CM. Prevalence, consequences, and implications for clinical trials of unrecognized myocardial infarction. Am J Cardiol 2013;111:914-8.

24. Flugelman MY, Virmani R, Correa R, et al. Smooth muscle cell abundance and fibroblast growth factors in coronary lesions of patients with nonfatal unstable angina. A clue to the mechanism of transformation from the stable to the unstable clinical state. Circulation 1993;88: 2493-500.

25. Alderman EL, Corley SD, Fisher LD, et al., for the CASS Participating Investigators and Staff. Five-year angiographic follow-up of factors associated with progression of coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS). J Am Coll Cardiol 1993;22:1141-54.

26. Haft JI, Haik BJ, Goldstein JE, Brodyn NE. Development of significant coronary artery lesions in areas of minimal disease. A common mechanism for coronary disease progression. Chest 1988;94:731-6.

27. Uemura S, Ishigami K, Soeda T, et al. Thin-cap fibroatheroma and microchannel findings in optical coherence tomography correlate with subsequent progression of coronary atheromatous plaques. Eur Heart J 2012;33:78-85.

28. Xie Z, Hou J, Yu H, et al. Patterns of coronary plaque progression: phasic versus gradual. A combined optical coherence tomography and intravascular ultrasound study. Coron Artery Dis 2016;27:658-66.

29. Scalone G, Niccoli G, Refaat H, et al. Not all plaque ruptures are born equal: an optical coherence tomography study. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2017;18:1271-7.

PALAVRAS-CHAVE vulnerabilidade coronariana, placas cicatrizadas, inflamação, placas com camadas, tomografia de coerência óptica, trombose subclínica

COMENTÁRIO EDITORIAL

Cicatrização de placas na artéria culpada em pacientes com síndromes coronárias agudas: marcador de estabilização ou evidência de eventos subclínicos?

Maria Cristina de Oliveira Izar, M.D., Ph.D., Francisco Antonio Helfenstein Fonseca, M.D., Ph.D.*

Estudos histopatológicos e de imagem demonstraram que a ruptura de placa e a erosão são os substratos mais comuns das síndromes coronárias agudas (SCA) e da morte súbita.[1,2] Métodos avançados de diagnóstico por imagem identificaram indivíduos de alto risco de eventos coronários pela presença de placas vulneráveis, tais como o ateroma com capa fibrosa fina (TCFA).[3] No entanto, o risco de infarto agudo do miocárdio e morte súbita relacionado a essas lesões é muito baixo.[4]

A doença arterial coronária (DAC) apresenta um amplo espectro de manifestações: existem pacientes com múltiplos eventos recorrentes e aqueles que permanecem longos períodos estáveis após um evento. Placas instáveis frequentemente se rompem e cicatrizam sem resultar em uma SCA, especialmente com trombos de pequeno volume.[5,6] Assim, de um lado, a ruptura ou erosão de uma placa com formação de trombo, quando limitada, leva à sua cicatrização e, de outro, a presença de um estado pró-trombótico e pró-inflamatório sistêmicos, culmina na SCA.[7,8]

Com base nessas observações, a ruptura de placas cicatrizadas pode ser considerada característica de uma SCA que foi abortada. A tomografia de coerência ótica (OCT) é um método validado pela histologia na avaliação do fenótipo de placas cicatrizadas *in vivo*.[9] Quando uma placa sofre ruptura ou erosão, o processo de reparo leva à sua estabilização no sítio da ruptura, o que resulta na cicatrização da placa.[4,5] Placas coronárias cicatrizadas vistas à OCT caracterizam-se por múltiplas camadas de trombo organizado e colágeno tipo I, com aspecto heterogêneo, que se assemelha às camadas de uma cebola.[9]

Fracassi et al.[10] avaliaram o fenótipo das placas culpadas em 376 pacientes com SCA que se submeteram à OCT da lesão culpada pré-procedimento intervencionista. Os pacientes eram provenientes de dois registros prospectivos: o Massachusetts General Hospital (MGH) OCT Registry e o EROSION (*Effective Anti-Thrombotic Therapy Without Stenting: Intravascular Optical Coherence Tomography–Based Management In Plaque Erosion*). Desses, 252 tiveram infartos com supradesnivelamento de ST (IAMCSST) e 124 infartos sem supradesnivelamento de ST (IAMSSST). As placas cicatrizadas foram definidas pela presença de uma ou mais camadas com diferentes densidades óticas e uma clara demarcação de seus componentes subjacentes pela OCT, de acordo com estudos *ex-vivo* e validados pela histologia.[9] As placas cicatrizadas foram classificadas de acordo com o número de camadas identificadas em monocamada ou múltiplas camadas; e ainda pela ruptura de placa, trombo aderido sem sinais de ruptura da capa fibrosa, irregularidades na superfície luminal na lesão culpada sem trombo. A OCT definiu a composição pela presença de placas fibrosas, lipídicas, de camada fibrosa fina, com acúmulo de macrófagos, micro-vasos e calcificação. O diâmetro luminal e o percentual de estenose foram avaliados.

No seguimento de um ano foram avaliados os eventos cardiovasculares maiores (*MACE*, morte cardiovascular, IAM, revascularização devida à presença de isquemia e re-hospitalização) e comparados entre os grupos com e sem placas culpadas cicatrizadas.

Placas cicatrizadas foram encontradas em 108 pacientes (28,7%). Hiperlipidemia, diabetes e história de IAM prévio foram mais frequentes naqueles com

*Departamento de Medicina, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo.

placas cicatrizadas. Pacientes com placas cicatrizadas apresentaram maior inflamação sistêmica; ruptura de placa, TCFA e acúmulo de macrófagos foram mais comuns no grupo com aspecto em múltiplas camadas. A OCT revelou maior área de estenose em placas com fenótipo em camadas. Quanto à incidência de MACE, apenas a necessidade de re-hospitalização foi maior entre os pacientes com placas cicatrizadas. O estudo concluiu que placas cicatrizadas são uma assinatura de instabilização prévia. Encontradas em mais de ¼ dos pacientes com SCA, as placas cicatrizadas tinham mais características de vulnerabilidade, inflamação local e sistêmica. Estes achados sugerem que a cicatrização de placas é um processo muitas vezes silencioso após ruptura ou erosão e, não necessariamente associado à estabilidade clínica.

REFERÊNCIAS

1. Eisen A, Giugliano RP, Braunwald E. Updates on acute coronary syndrome: a review. JAMA Cardiol. 2016;1(6):718-730.

2. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000;20(5):1262-1275.

3. Niccoli G, Montone RA, Di Vito L, et al. Plaque rupture and intact fibrous cap assessed by optical coherence tomography portend different outcomes in patients with acute coronary syndrome. Eur Heart J. 2015;36(22):1377-1384.

4. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al; PROSPECT Investigators. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. N Engl J Med. 2011;364(3):226-235.

5. Davies MJ. The contribution of thrombosis to the clinical expression of coronary atherosclerosis. Thromb Res 1996;82:1-32.

6. Finn AV, Nakano M, Narula J, Kolodgie FD, Virmani R. Concept of vulnerable/unstable plaque. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2010;30:1282–92.

7. Arbab-Zadeh A, Fuster V. The myth of the "vulnerable plaque": transitioning from a focus on individual lesions to atherosclerotic disease burden for coronary artery disease risk assessment. J Am Coll Cardiol. 2015;65(8):846-855.

8. Crea F, Liuzzo G. Pathogenesis of acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol. 2013;61(1):1-11.

9. Shimokado A, Matsuo Y, Kubo T, et al. In vivo optical coherence tomography imaging and histopathology of healed coronary plaques. Atherosclerosis. 2018;275:35-42.

10. Fracassi F, Crea F, Sugiyama T, Yamamoto E, Uemura S, Vergallo R, Porto I, Lee H, Fujimoto J, Fuster V, Jang IK. Healed culprit plaques in patients with acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol. 2019;73(18):2253-2263.

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY
Vol. 73, No. 21, 2019
ISSN 0735-1097
https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.476
PUBLICADO POR ELSEVIER
© 2019 POR AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION

Modelagem de riscos cardiovasculares de e-cigarros com células endoteliais derivadas de células-tronco pluripotentes induzidas por humanos

Won Hee Lee, PHD,[a,b,*] Sang-Ging Ong, PHD,[a,c,d,*] Yang Zhou, MS,[a] Lei Tian, PHD,[a] Hye Ryeong Bae, BS,[a] Natalie Baker, BS,[a] Adam Whitlatch, BS,[e] Leila Mohammadi, MD, PHD,[f] Hongchao Guo, PHD,[a,g] Kari C. Nadeau, MD, PHD,[h] Matthew L. Springer, PHD,[e,f] Suzaynn F. Schick, PHD,[i] Aruni Bhatnagar, PHD,[j] Joseph C. Wu, MD, PHD[a,g]

RESUMO

CONTEXTO Houve um grande aumento no uso de cigarros eletrônicos (e-cigarros). Diferentemente dos efeitos de cigarros convencionais, há poucos estudos sobre os efeitos dos e-cigarros e seus componentes na mediação da saúde vascular. Porém, devido à sua crescente popularidade, é imperativo avaliar os riscos dos e-cigarros para a saúde, incluindo os efeitos dos seus ingredientes, especialmente a nicotina e os aromatizantes.

OBJETIVOS O objetivo deste estudo foi investigar os efeitos de líquidos aromatizantes (e-líquidos) e soros isolados de e-cigarros sobre seus usuários quanto à saúde endotelial e à ativação de macrófagos dependentes de células endoteliais.

MÉTODOS Foram usadas células endoteliais derivadas de células-tronco pluripotentes induzidas por humanos (iPSC-ECs) e uma abordagem de triagem de alto rendimento para avaliar a integridade endotelial após a exposição a seis e-líquidos diferentes com concentrações variadas de nicotina e ao soro de usuários de e-cigarros.

RESULTADOS A citotoxicidade dos e-líquidos variou consideravelmente, com o produto com sabor de canela sendo o mais potente e o que leva a uma viabilidade celular significativamente diminuída, ao aumento dos níveis de espécies reativas de oxigênio (ERO), à atividade da caspase 3/7, à captação de lipoproteínas de baixa densidade, à ativação da via relacionada ao estresse oxidativo e ao comprometimento da formação e migração de tubo, confirmando a disfunção endotelial. Com a exposição das ECs ao e-líquido, o meio condicionado induziu a polarização dos macrófagos a um estado pró-inflamatório, gerando a produção de interleucina-1β e -6 e levando ao aumento de ERO. Após a exposição de iPSC-ECs por humanos ao soro de usuários de e-cigarros, foi observado um aumento de ERO ligadas à disfunção endotelial, conforme indicado por propriedades pró-angiogênicas comprometidas. Também foi observado um aumento na expressão de citocinas inflamatórias no soro de usuários de e-cigarros.

CONCLUSÕES A exposição aguda ao uso de e-líquidos ou e-cigarros com sabor exacerba a disfunção endotelial, o que, muitas vezes, precede as doenças cardiovasculares. (J Am Coll Cardiol 2019;73;2722-37) © 2019 pela American College of Cardiology Foundation.

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

[a]Stanford Cardiovascular Institute, Stanford University School of Medicine, Stanford, California, EUA; [b]Department of Basic Medical Sciences, University of Arizona College of Medicine, Phoenix, Arizona, EUA; [c]Department of Pharmacology, University of Illinois College of Medicine, Chicago, Illinois, EUA; [d]Division of Cardiology, Department of Medicine, University of Illinois College of Medicine, Chicago, EUA, Illinois; [e]Department of Medicine, Division of Cardiology, University of California, San Francisco, California, EUA; [f]Department of Medicine, Cardiovascular Research Institute, University of California, San Francisco, California, EUA; [g]Department of Medicine, Division of Cardiology, Stanford University School of Medicine, Stanford, California, EUA; [h]Sean N. Parker Center for Allergy and Asthma Research, Stanford University School of Medicine, Stanford, California, EUA; [i]School of Medicine, Division of Occupational and Environmental Medicine, University of California, San Francisco, California, EUA; e [j]Division of Cardiovascular Medicine, University of Louisville School of Medicine, Louisville, Kentucky, EUA. A Dra. Lee e o Dr. Ong contribuíram igualmente para este trabalho. Este trabalho recebeu subsídios do American Heart Association (AHA) Scientist Development Grant 16SDG27560003 (para a Dra. Lee), uma recompensa Pilot Award do Stanford Diabetes Research Center de um subsídio concedido pelo National Institutes of Health (NIH) P30DK116074 (para a Dra Lee), NIH R00 HL130416 (para o Dr. Ong), NIH R01 HL141371 (para o Dr. Wu), University of California Tobacco Related Disease Research Program 27IR-0012 (para o Dr. Wu), AHA 17MERIT33610009 (para o Dr. Wu), NIH P50-CA-180890-01 e U.S. Food and Drug Administration Center for Tobacco Products (para a Dra. Schick), University of California Tobacco Related Disease Research Program 24RT-0039 (para a Dra. Schick), NIH R01 HL120062 e o U.S. Food and Drug Administration Center for Tobacco Products (para o Dr. Springer), and NIH U54 HL120163 (para o Dr. Bhatnagar). A esposa do Dr. Springer está em conselhos consultivos da Bayer, ADC Therapeutics e Seattle Genetics. O Dr. Wu é cofundador da Khloris Biosciences, mas não tem interesses conflitantes, já que o trabalho apresentado aqui é totalmente independente. Todos os demais autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

Manuscrito recebido em 20 de junho de 2018; manuscrito revisado recebido em 28 de fevereiro de 2019; aceito em 3 de março de 2019.

O tabagismo é responsável por uma em cada três mortes que resultam de doença cardiovascular (DCV), levando a > 480.000 mortes prematuras por ano somente nos Estados Unidos (1). Embora os efeitos prejudiciais do tabagismo convencional sobre DCV estejam bem documentados e a prevalência do tabagismo esteja em declínio, está havendo um aumento explosivo no uso de cigarros eletrônicos (e-cigarros), especialmente entre os jovens, com escassa evidência científica sobre sua toxicidade e efeitos sobre a saúde (2,3).

Os e-cigarros são dispositivos projetados para fornecer um aerossol contendo nicotina após o aquecimento de uma solução líquida (frequentemente chamada de e-líquido ou e-suco) que tipicamente usa propilenoglicol (PG) e/ou glicerol (glicerina) como um veículo para a nicotina e agentes aromatizantes. Embora os e-cigarros sejam relativamente novos no mercado, eles são uma alternativa cada vez mais popular aos cigarros de tabaco convencionais, contando com uma ampla variedade de tipos e marcas de produtos. Em 2014, havia 450 produtos de e-cigarros com cerca de 8.000 sabores únicos disponíveis (4). Ainda que a maioria dos químicos aromatizantes em e-líquidos satisfaça o padrão de segurança reconhecido globalmente em relação à ingestão como aditivos alimentares, eles não foram testados como inalantes adequadamente. Na verdade, alguns aromatizantes populares são conhecidos por serem tóxicos, incluindo diacetil (sabor amanteigado), acetil propionil (sabor caramelo ou amanteigado) e benzaldeído (sabor frutado). Recentemente, a Food and Drug Administration divulgou uma declaração limitando as vendas de e-cigarros aromatizados, com a exceção dos sabores tabaco, mentol e hortelã, como um esforço para evitar uma nova geração de viciados em nicotina (5). Apesar do rápido aumento de popularidade, o potencial de efeitos cardiovasculares prejudiciais após o uso de químicos aromatizantes de cigarros inalados tem sido amplamente inexplorado.

Até a data, os estudos toxicológicos realizados em e-cigarros têm sido limitados principalmente a estudos de citotoxicidade usando linhas celulares estabelecidas. Inicialmente, estudos limitados de vapor de e-cigarros mostraram que eles apresentavam níveis muito mais baixos de carcinógenos em aerossóis em comparação à fumaça do cigarro convencional (6,7). Atualmente, o risco cardiovascular de e-cigarros não é claro; no entanto, foi demonstrado que alguns e-líquidos são citotóxicos em modelos celulares, incluindo fibroblastos pulmonares, células-tronco embrionárias humanas e células-tronco neurais (6,8).

O endotélio vascular desempenha um importante papel na função vascular por meio da elaboração de fatores parácrinos que regulam o tônus vascular, a adesão celular, a fibrinólise e o fluxo sanguíneo (9). O tabagismo causa disfunção endotelial, que é um fator de risco para DCV (10). Uma das hipóteses estudadas foi de que o uso de e-cigarros está associado ao dano das células endoteliais, levando à disfunção endotelial aguda (11), mas estudos mais aprofundados se fazem necessários. Apesar do uso extensivo de células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs) em outras áreas de pesquisa, nenhum estudo anterior estimulou a poderosa plataforma de células endoteliais derivadas de células-tronco pluripotentes induzidas por humanos (iPSC-ECs) para avaliar os riscos potenciais à saúde de e-cigarros quanto à integridade endotelial. Aqui, usamos iPSC-ECs para avaliar os efeitos de e-líquidos com sabor na saúde endotelial e para entender a conversa entre células endoteliais e macrófagos. Fizemos uma validação mais profunda de nossos resultados usando soro coletado de usuários de e-cigarros e fumantes de cigarros convencionais para avaliar os efeitos potenciais do uso de e-cigarros na função cardiovascular.

ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

DCV = doença cardiovascular
e-cigarro = cigarro eletrônico
e-líquidos = líquidos de cigarro eletrônico
ERO = espécie reativa de oxigênio
GV = glicerina vegetal
iPSC-ECs = células endoteliais derivadas de células-tronco pluripotentes induzidas
PG = propilenoglicol
PLT = plaqueta

MÉTODOS

Os métodos detalhados e os dados de suporte estão disponíveis no Apêndice On-line.

DIFERENCIAÇÃO DE IPSC-ECS. As iPSCs (acima de 20) de três indivíduos saudáveis foram divididas em uma proporção de 1:12 usando EDTA, conforme descrito anteriormente (12), e foram cultivadas por 3 a 4 dias até atingirem ~75% de confluência. Para obter o protocolo de diferenciação e caracterização de células endoteliais, consulte o Apêndice On-line.

LÍQUIDOS DE E-CIGARRO (E-LÍQUIDOS). Seis e-líquidos diferentes foram comprados on-line: Freedom Smoke USA (Tucson, Arizona, EUA), Johnson Creek (Johnson Creek, Wisconsin, EUA) e E Liquid Market (Birmingham, Alabama, EUA) com concentrações de nicotina de 0, 6 e 18 mg/mL, os quais foram armazenados a 4 °C no escuro (Tabela On-line 1). Os frascos foram escolhidos para representar os três tipos de veículos mais comuns [50% PG/50% glicerina vegetal (GV), 80% PG/20% GV e 100% GV] e diversos sabores populares.

COLETA DE AMOSTRAS DE SORO DOS PACIENTES. A população de sujeitos foi composta por cinco não fumantes saudáveis (não fumantes), cinco fumantes ativos de cigarros (cigarro) e dois usuários duplos de e-cigarros e cigarros, bem como dois usuários únicos de e-cigarros (e-cigarro). Incluímos o soro de usuários únicos de e-cigarros e de usuários duplos de e-cigarros e cigarros convencionais em nosso estudo porque

ambos os padrões de uso são comuns. Nós juntamos os dois tipos de usuários em um único grupo (e-cigarro), pois os participantes recrutados, na sua maioria, eram tradicionalmente fumantes em longo prazo que haviam iniciado o uso de e-cigarros como uma alternativa para o consumo de cigarros convencionais. Isso também se deve ao fato de a população recrutada ter uma média de idade média de 29 anos, enquanto a maioria dos usuários de e-cigarro sem histórico prévio de tabagismo tende a ser mais jovem. Dependendo da população e da escrita das questões, 25% a 70% dos usuários de e-cigarro se descrevem como usuários duplos (13,14). Os participantes classificados como usuários de e-cigarros relataram o uso do equipamento em média 27,5 ± 5,0 dias/mês, com 9,8 ± 3,3 sessões de uso (> 2 baforadas) por dia. Os usuários duplos fumavam < 2 maços de cigarros/mês. Os fumantes de cigarro convencional relataram 29,8 ± 0,4 dias de consumo nos últimos 30 dias e 10,1 ± 3,4 cigarros/dia. Todos os sujeitos eram indivíduos saudáveis, sem outros fatores de risco cardiovasculares maiores. As características demográficas e clínicas dos sujeitos estão resumidas na Tabela On-line 2. Todos os participantes concederam o consentimento informado, e a condução do estudo foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade da Califórnia em São Francisco.

Os participantes do estudo foram solicitados a não usar cigarros convencionais por 7 dias antes de todas as visitas de estudo e a se absterem do uso de cigarros, e-cigarros, alimentos e bebidas com cafeína por 12 h antes do dia do estudo. Para garantir a abstinência dos produtos de tabaco, os níveis de monóxido de carbono (CO) e de nicotina foram testados no início de cada visita. Para o estudo com e-cigarro, os sujeitos usaram um e-cigarro contendo e-líquido com sabor RY4 (Changning Dekang Ltd, Shenzhen, China) com 16 mg/mL de nicotina e com instrução para usá-lo por um total de 10 min (uma tragada de 2 s a cada 30 s). Para a condição com cigarro, os indivíduos fumaram um cigarro Marlboro por 10 min ou até que o cigarro terminasse (duas tragadas de 2 s por minuto).

ANÁLISE ESTATÍSTICA. A análise estatística e os gráficos de dados foram realizados com o SigmaPlot versão 13.0 (Systat Software, San Jose, California, EUA). Para as comparações entre dois grupos, foram usados um teste t de Student bicaudal pareado ou não para variáveis distribuídas normais e um teste U de Mann-Whitney para variáveis distribuídas não normais. Diferenças de > 2 grupos foram realizadas usando análise de variância (ANOVA) com análise *post hoc* de Bonferroni. Quando havia > 2 variáveis independentes presentes, foi usada uma ANOVA de dois fatores com correção de Bonferroni. Para testar as alterações em série, foi utilizada uma ANOVA de repetição de medidas de uma via. A distribuição normal foi avaliada com o teste de Shapiro-Wilks. Todos os dados foram resumidos como média ± DP ou média ± EPM, e a correção de Bonferroni foi usada para comparações diversas conforme indicado. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

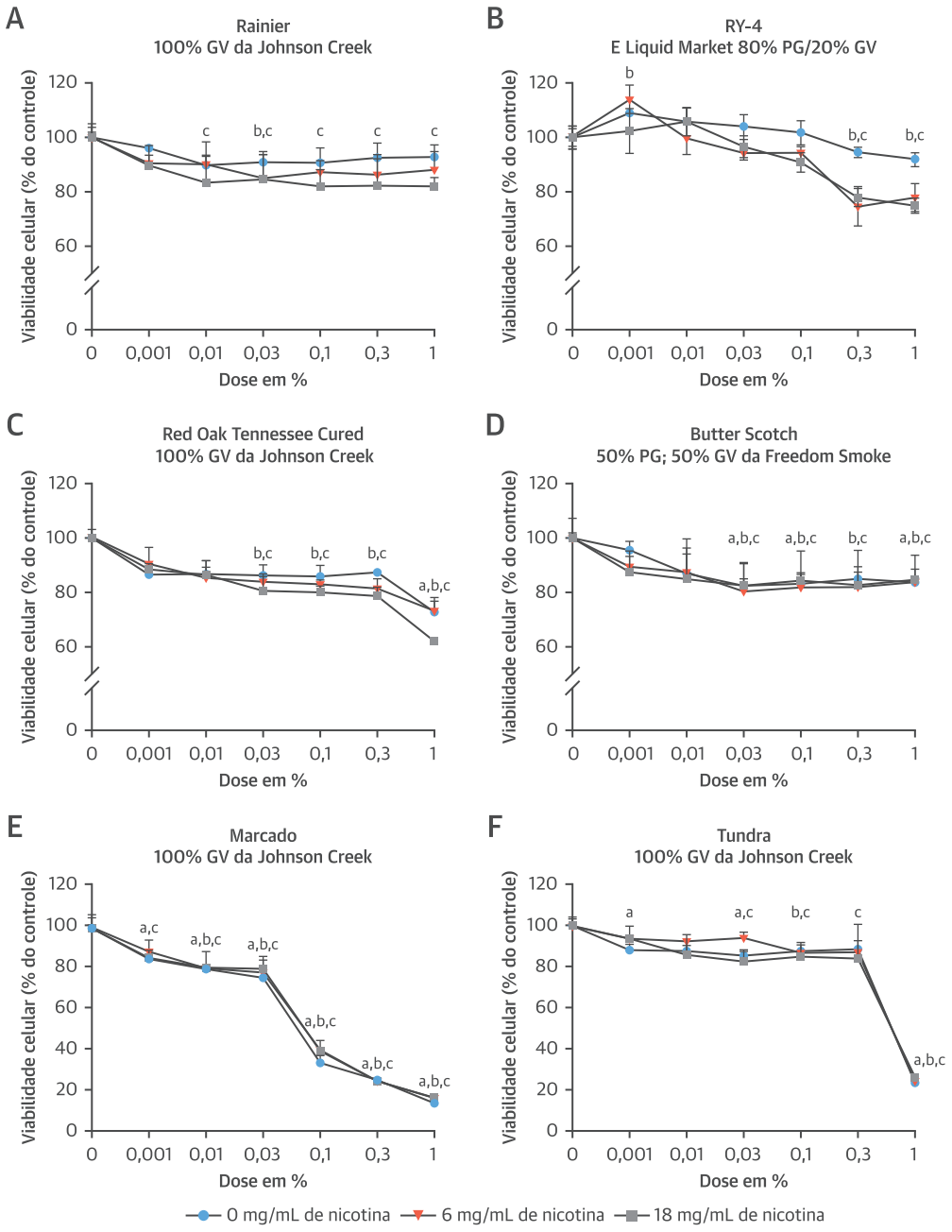
RESULTADOS

AVALIAÇÃO DA VIABILIDADE CELULAR, GERAÇÃO DE ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO E APOPTOSE EM IPSC-ECS APÓS EXPOSIÇÃO A LÍQUIDOS DE E-CIGARRO. As iPSCs de três indivíduos saudáveis foram diferenciadas em ECs com o uso de condições quimicamente definidas (Figura On-line 1A). Após a purificação de CD144, as iPSC-ECs mantiveram sua identidade, conforme demonstrado por uma expressão mais elevada de genes marcadores e proteínas específicas do endotélio (Figuras On-line 1B a 1E). A imunocoloração apresentou um aumento na expressão da molécula de adesão intracelular-1 (ICAM-1) durante estimulação do fator de necrose tumoral d citocina-α. A captação lipídica também foi confirmada usando lipoproteína de baixa densidade (LDL) acetilada fluorescente, demonstrando a funcionalidade *in vitro* dessas iPSC-ECs.

Para examinar os efeitos de e-líquidos na viabilidade celular, as iPSC-ECs foram tratadas com diluições seriadas de seis e-líquidos disponíveis comercialmente em concentrações variadas de nicotina (0, 6 e 18 mg/mL) por 48 h (Tabela On-line 1). Nós observamos que e-líquidos com sabor apresentaram efeitos variados na sobrevivência celular. Enquanto o Rainier com sabor de frutas (Figura 1A), o tabaco doce com tons de RY4 de caramelo e baunilha (Figura 1B), Red Oak Tennessee Cured com sabor de tabaco (Figura 1C) e o Butter Scotch com sabor adocicado (Figura 1D) apresentaram efeitos citotóxicos moderados nos iPSC-ECs, o tratamento com Marcado com sabor de canela levou a um forte efeito citotóxico (Figura 1E). Além disso, o Tundra com sabor de tabaco mentolado (Figura 1F) também teve fortes efeitos citotóxicos nas iPSC-ECs com uma dose de concentração de 1% com ou sem nicotina.

O estresse oxidativo tem sido amplamente implicado como um fator importante na lesão endotelial (15). Para determinar se os e-líquidos regulam a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO), os níveis de H2O2 em iPSC-ECs foram determinados após a exposição a doses crescentes de líquidos com sabor. Conforme mostrado na Figura 2, a maior parte da exposição a e-líquido por 48 horas, independentemente do sabor, levou ao aumento de H2O2 de uma maneira dose-dependente. Esse aumento de ERO foi especialmente acentuado quando as iPSC-ECs foram expostas a doses de 0,3% e 1% do e-líquido Marcado com sabor de canela (Figura 2E) ou a doses de 1% do e-líquido Tundra com sabor de tabaco mentolado (Figura 2F).

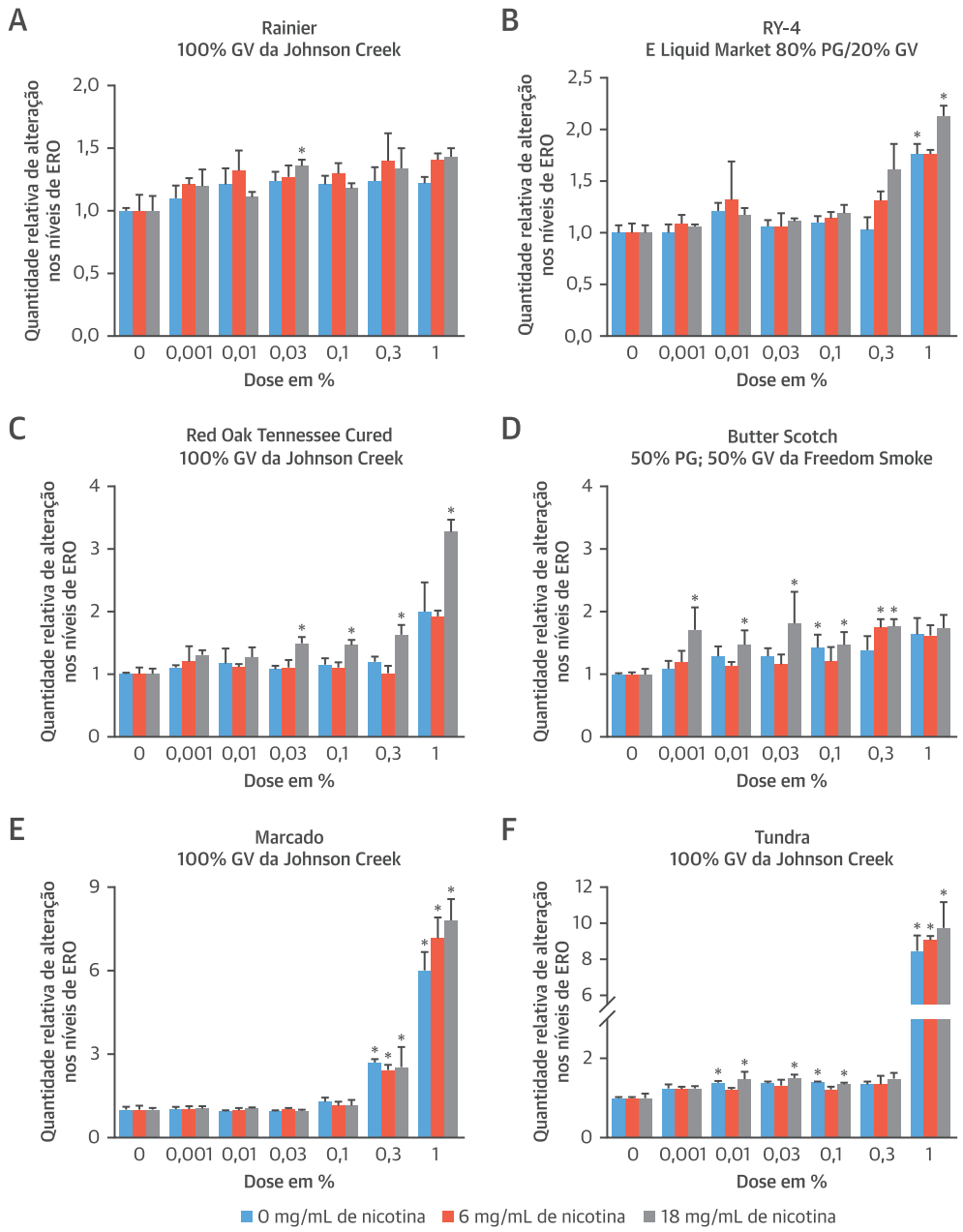
FIGURA 1 Avaliação da citotoxicidade induzida pelo sabor do e-líquido em iPSC-ECs



(A a F) Os efeitos de seis sabores de líquidos de cigarro eletrônico (e-líquido) com diferentes concentrações de nicotina na viabilidade de células endoteliais derivadas de células-tronco pluripotentes induzidas (iPSC-EC) após tratamento de 48 h foram determinados com o uso de um ensaio luminescente CellTiter-Glo 2.0 (Promega, Madison, Wisconsin, EUA). Os dados foram obtidos usando iPSC-ECs de três doadores saudáveis por grupo, uma linha celular por doador e com o ensaio sendo repetido duas vezes. Os dados estão representados como média ± DP. [a]$p < 0,05$, em comparação a controles não tratados dentro de 0 mg/mL do grupo de nicotina; [b]$p < 0,05$ em comparação a controles não tratados dentro de 6 mg/mL do grupo de nicotina; [c]$p < 0,05$ em comparação a controles não tratados dentro de 18 mg/mL do grupo nicotina. [a,b,c]Estatisticamente significante de controles não tratados ($p < 0,05$ ajustado por Bonferroni). GV = glicerina vegetal; PG = propilenoglicol.

Para elucidar os mecanismos subjacentes à redução de viabilidade de iPSC-EC pela exposição a e-líquido, em seguida examinamos as atividades de caspase-3 e -7 em iPSC-ECs após tratamentos com e-líquido. Ambas as caspases foram significativamente mais ativas em iPSC-ECs tratadas com a maioria dos e-líquidos em comparação aos controles, e a resposta máxima foi observada quando as células foram

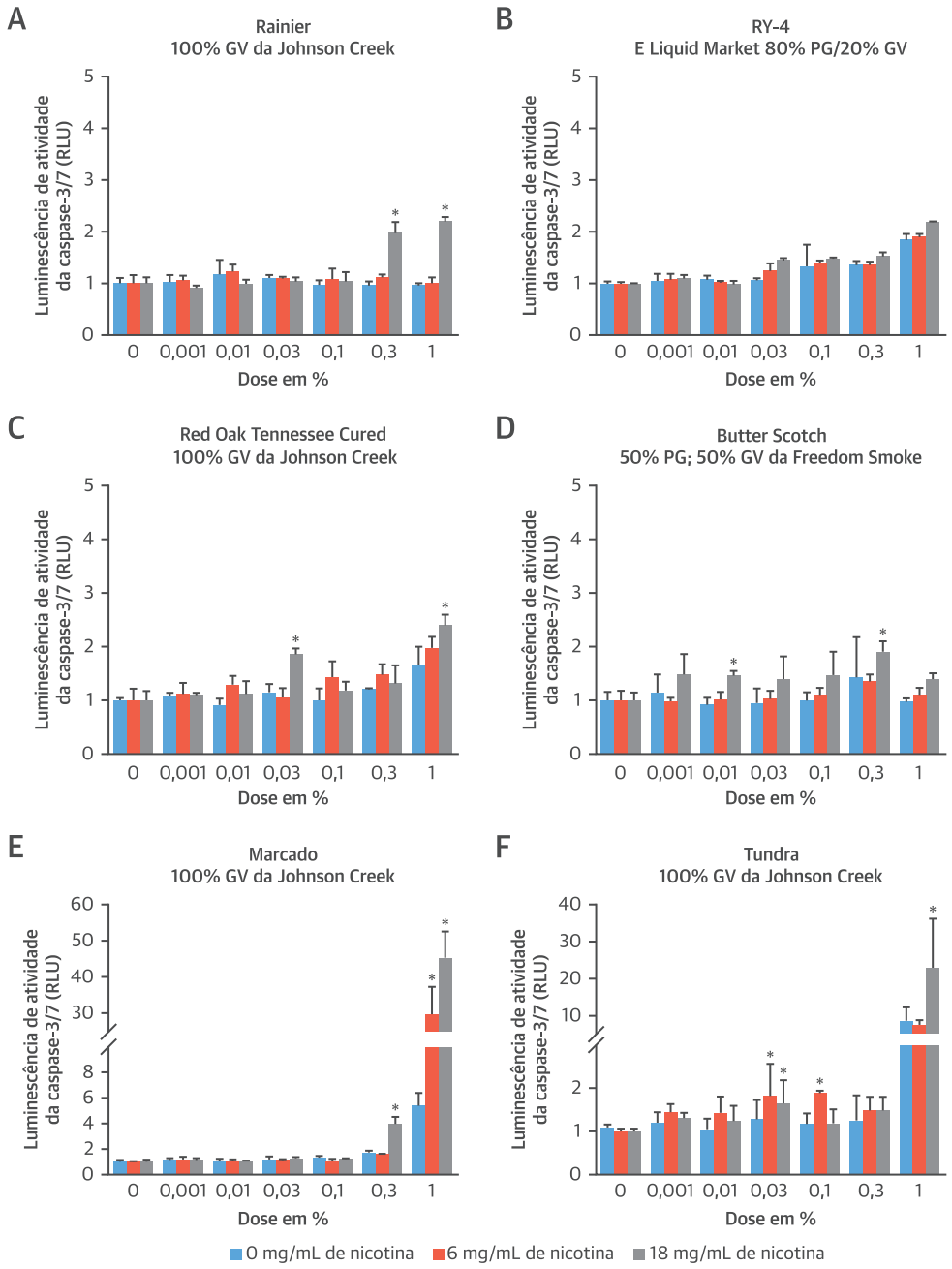
FIGURA 2 Avaliação da produção de ERO induzida por e-líquido com sabor em iPSC-ECs



(A a F) Os efeitos de seis sabores de e-líquidos com diferentes concentrações de nicotina na produção de ERO intracelular em iPSC-ECs após tratamento de 48 h foram determinados com o uso de um ensaio ROS-Glo H2O2 (Promega, Madison, Wisconsin, EUA). Os dados foram obtidos usando iPSC-ECs de três doadores saudáveis por grupo, uma linha celular por doador e com o ensaio sendo repetido duas vezes. Os dados estão representados como média ± DP. $p < 0,05$ em comparação a controles não tratados dentro de cada grupo. *Estatisticamente significante de controles não tratados ($p < 0,05$ ajustado por Bonferroni). ERO = espécie reativa de oxigênio; outras abreviaturas conforme a Figura 1.

tratadas com e-líquidos Marcado ou Tundra com sabor (Figura 3). Em todos os parâmetros medidos, incluindo citotoxicidade, geração de ERO e atividades apoptóticas, observamos uma tendência crescente à medida que a concentração de nicotina aumentava, embora a diferença geral não tenha sido significativa. Por fim, dois solventes que foram usados em todos os seis e-líquidos com sabor, GV e PG, não afetaram a viabilidade celular, o nível de ERO nem as atividades da caspase (Figura On-line 2).

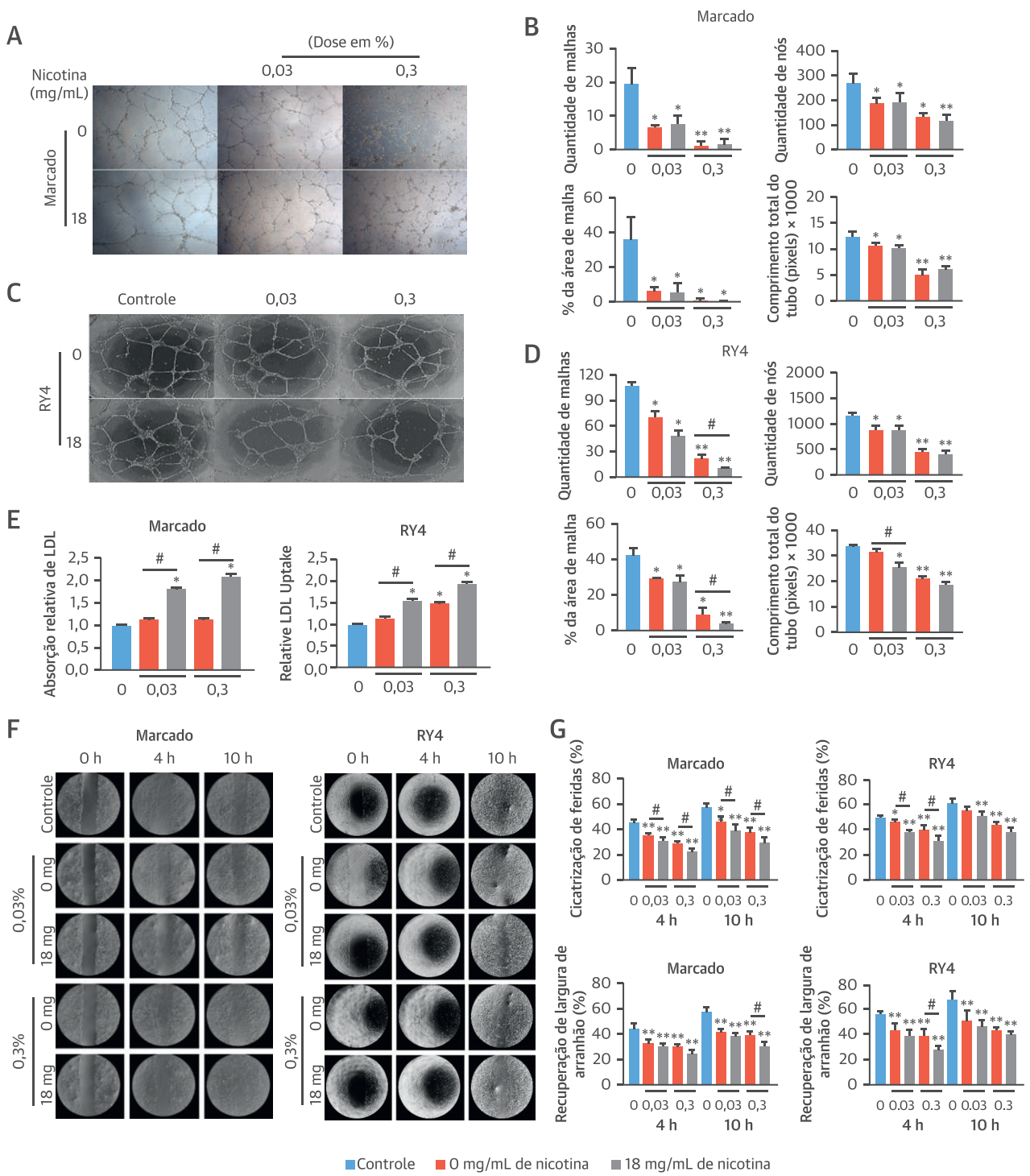
FIGURA 3 Avaliação da atividade da caspase 3/7 induzida por e-líquido om sabor em iPSC-ECs



(A a F) Os efeitos de seis sabores de e-líquidos com diferentes concentrações de nicotina na atividade de caspase 3/7 para apoptose em iPSC-ECs após tratamento de 48 h foram determinados usando um Caspase-Glo 3/7 (Promega, Madison, Wisconsin, EUA). Os dados foram obtidos usando iPSC-ECs de três doadores saudáveis por grupo, uma linha celular por doador e com o ensaio sendo repetido duas vezes. Os dados estão representados como média ± DP. *p < 0,05 em comparação a controles não tratados dentro de cada grupo. Estatisticamente significante de controles não tratados (p < 0,05 ajustado por Bonferroni). Abreviaturas conforme a Figura 1.

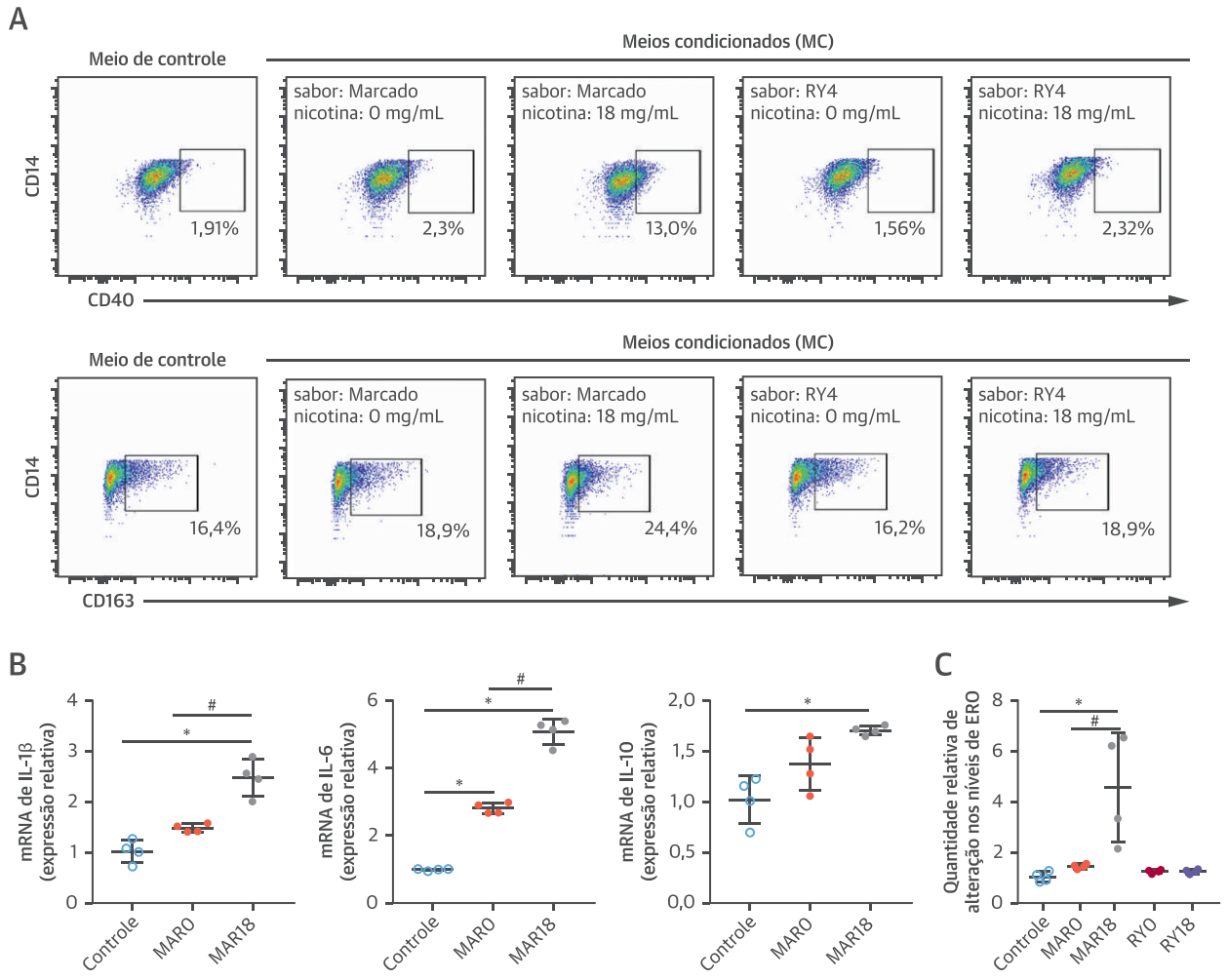
AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO ENDOTELIAL EM IPSC-EC APÓS ADIÇÃO DE LÍQUIDOS DE E-CIGARRO. Nós investigamos a influência de e-líquidos na formação tubular de iPSC-ECs, o que reflete propriedades relevantes para a angiogênese. Os tubos foram avaliados 16 h após a inoculação em meio de cultura suplementado com três e-líquidos: Marcado, RY4 e Tundra. A adição dos dois e-líquidos mais tóxicos, Marcado com sabor de canela (Figuras 4A e 4B) e Tundra com sabor de tabaco mentolado (Figura On-line 3A e 3B), levou a uma diminuição

FIGURA 4 Efeito do tratamento com líquido eletrolítico na função endotelial de iPSC-ECs



(A e C) As células foram incubadas com cada sabor de e-líquido durante 16 h para permitir a formação de estruturas semelhantes a capilares em Matrigel (Corning, Bedford, Massachusetts, EUA) e depois fotografadas por microscopia de contraste de fase (x20). (B e D) Dados quantitativos do ensaio de formação de tubo. (E) A captação de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) foi medida em iPSC-ECs após o tratamento do e-líquido durante 2 dias. (F) Imagens representativas e (G) dados quantitativos do ensaio de migração às 0, 4 e 10 h na presença dos sabores de e-líquido Marcado e RY4. Os dados de migração foram normalizados para o ponto de tempo 0 h. Os dados foram obtidos com o uso de iPSC-ECs de três doadores saudáveis por grupo, uma linha celular por doador e com o ensaio sendo repetido duas vezes. Os dados estão representados como média ± EPM. *p < 0,05 e **p < 0,001 em comparação a indivíduos controle; #p < 0,05 em comparação a grupos tratados com 0 mg/mL de nicotina. Abreviaturas conforme a Figura 1.

FIGURA 5 Efeito dos meios condicionados de iPSC-ECs tratados com e-líquido na polarização de macrófagos



(A) Os meios condicionados foram coletados de iPSC-ECs após 48 h de incubação com cada sabor e-líquido, depois foram expostos a células semelhantes a macrófagos por 48 h. O fenótipo dos macrófagos foi analisado por citometria de fluxo quanto aos marcadores M1 (CD40) e M2 (CD163). (B) Após 48 h de incubação com os meios condicionados, os meios foram substituídos por meios de cultura de macrófagos frescos por 16 h para determinar a expressão de citocinas e os níveis de ERO. A expressão das citocinas produzidas pelos macrófagos foi determinada pela reação em cadeia da polimerase via transcrição reversa e quantitativa em tempo real. (C) Os níveis intracelulares de ERO produzidos por macrófagos foram determinados usando um ensaio ROS-Glo H_2O_2. Os dados estão representados como média ± EPM de quatro experimentos independentes. *$p < 0,05$, em comparação aos controles. #$p < 0,05$, em comparação aos grupos tratados com MARO. ,# Estatisticamente significante de sujeitos controle ($p < 0,05$ ajustado por Bonferroni). MARO = e-líquido Marcado sem nicotina; MAR18= e-líquido Marcado com 18 mg/mL de nicotina; RYO = e-líquido RY4 sem nicotina; RY18 = e-líquido RY4 com 18 mg/mL de nicotina; outras abreviaturas conforme as Figuras 1 e 2.

significativa na quantidade de malhas e de nós, percentual de área de malha, e o comprimento total do tubo em iPSC-ECs em comparação com indivíduos controle. Achados semelhantes também foram observados em iPSC-ECs suplementadas com e-líquido menos tóxico, RY4 (Figuras 4C e 4D).

Em seguida, investigamos o efeito do e-líquido Marcado ou RY4 em funções endoteliais mais específicas, como a captação de LDL e lipídios e a migração celular. Nossos resultados indicam que a incubação com e-líquido de ambos os sabores levou a uma maior captação de LDL (Figura 4E) e de ácidos graxos livres em iPSC-ECs (Figura On-line 3C), o que é um elo importante no início da inflamação e na função endotelial comprometida (16,17). O aumento na captação de LDL foi dependente da concentração de nicotina no e-líquido. Além disso, conforme mostrado nas Figuras 4F e 4G, a exposição a cada e-líquido causou uma redução significativa na migração de iPSC-EC, conforme determinado pela taxa de fechamento de ferida e recuperação da largura de

TABELA 1 Níveis de nicotina e cotinina no plasma na linha de base, imediatamente após e 1 e 3 h após fumar

	Basal	Imediatamente após	1 h após	3 h após	Valor-p*	Valor-p†
E-cig						
Nicotina	1,0 ± 0,6	12,3 ± 3,3*	4,5 ± 0,8	2,3 ± 0,4	0,001	–
Cotinina	127,5 ± 16,7	116,8 ± 16,0	91,6 ± 30,4	82,0 ± 26,5*	0,01	–
Cig						
Nicotina	0,6 ± 0,1	12,6 ± 1,9*	5,8 ± 0,8†	2,8 ± 0,4	< 0,001	0,04
Cotinina	99,4 ± 33,9	94,1 ± 32,5	96,9 ± 29,8	91,0 ± 27,7	–	–

Os valores são média ± EPM (em ng/mL). A linha de base foi definida como 1 h antes, e imediatamente após foi definido como 0 h. *, †Estatisticamente significativo da linha de base. Cig = cigarro; E-cig = e-cigarro.

arranhão. Da mesma forma, usando células endoteliais da veia umbilical humana (HUVECs) como um controle positivo, descobrimos que os ácidos graxos livres são significativamente aumentados (Figura On-line 3D) e que a taxa de migração é bastante comprometida na presença de e-líquidos (Figuras On-line 3E e 3F). A maioria dos resultados quanto à migração celular foi independente da concentração de nicotina, sugerindo que o comprometimento observado das funções das células endoteliais está associado à combinação de aditivos de sabor e nicotina.

A CONVERSA ENTRE CÉLULAS ENDOTELIAIS E MACRÓFAGOS TRATADOS COM E-LÍQUIDO. Para entender o impacto do e-líquido na conversa entre células endoteliais e macrófagos, analisamos os macrófagos expostos a meios condicionados de iPSC-ECs tratados com e-líquido. Os meios condicionados de iPSC-ECs sem tratamento com e-líquido foram incluídos como uma condição de controle. Conforme mostrado na Figura 5A, os e-líquidos, como Marcado e RY4, acionaram a dupla polarização dos macrófagos em comparação aos grupos controle. Especialmente para o sabor Marcado, descobrimos que a porcentagem de macrófagos expressando CD40 (marcador M1) e CD163 (marcador M2) aumentou com os meios condicionados iPSC-EC tratados com 18 mg/mL de nicotina em comparação a 0 mg/mL de nicotina (13,0 ± 0,1% vs. 2,3 ± 0,2% e 24,4 ± 1,8% vs. 18,9 ± 1,6%, respectivamente).

Também examinamos os efeitos de meios condicionados coletados de iPSC-ECs tratados com e-líquido na produção de citocinas pró- e anti-inflamatórias em macrófagos. Descobrimos que a exposição a meios condicionados de iPSC-ECs tratados com e-líquido Marcado aumentou significativamente os fatores inflamatórios produzidos pelos macrófagos M1, como a interleucina (IL)-1β e -6, e a citocina IL-10 relacionada ao M2 (Figura 5B), e não foram encontradas alterações significativas na expressão de citocinas em pessoas com e-líquido RY4 (dados não mostrados). Descobrimos também que os níveis de ERO intracelular nos macrófagos estavam significativamente maiores após o tratamento com meios condicionados de iPSC-ECs tratados com Marcado contendo 18 mg/mL de nicotina (Figura 5C).

EFEITOS DO TABAGISMO AGUDO E DO TABAGISMO NOS NÍVEIS SÉRICOS DE NICOTINA E NAS POPULAÇÕES DE LEUCÓCITOS CIRCULANTES. Depois buscamos entender melhor os efeitos do uso de e-cigarros *in vivo*, recrutando não fumantes, fumantes de cigarros convencionais e usuários de e-cigarros (usuários únicos ou duplos com cigarros). Como a nicotina é o principal ingrediente ativo tanto dos e-cigarros quanto dos cigarros convencionais, foram avaliadas mudanças seriais nos níveis de nicotina e de seu metabólito mais próximo, a cotinina, no sangue dos participantes antes de (-1 h), imediatamente após (0 h) e 1 e 3 h após o uso. As concentrações séricas de nicotina antes do uso do produto de tabaco (-1 h) foram inferiores a 1,5 ng/mL em ambos os grupos, demonstrando a conformidade com a retenção durante a noite nos produtos de tabaco (Tabela 1). Em ambos os grupos, houve um aumento significativo nas concentrações séricas de nicotina imediatamente após o uso do produto. A captação de nicotina a partir de um e-cigarro foi semelhante a um cigarro convencional, com as concentrações máximas médias de nicotina atingindo 12,3 e 12,6 ng/mL respectivamente. Além disso, os resultados dos glóbulos brancos (GB) totais e suas subpopulações não revelaram diferenças significativas entre não fumantes, usuários de e-cigarros e fumantes (Tabela 2). De modo semelhante, não houve diferenças significativas entre os grupos de e-cigarro e de cigarro convencional antes e depois de fumar em relação à contagem média de plaquetas (PLT), embora a PLT a -1 h tenha sido significativamente menor (após ajuste para comparações múltiplas) nos grupos de usuários de e-cigarro e de fumantes em comparação a não fumantes.

EFEITOS AGUDOS DO USO DO PRODUTO DE TABACO NA ERO INTRACELULAR E FORMAÇÃO TUBULAR DE IPSC-ECS E CITOCINAS INFLAMATÓRIAS NO SORO. Para explorar como o uso de produtos de tabaco afeta a produção de ERO e a sinalização angiogênica *in vivo*, nós incubamos iPSC-ECs com soro derivado de não fumantes, usuários de e-cigarros e fumantes, como descrito no texto anterior. Nas amostras de -1 h coletadas após um período noturno de alimentos, álcool e tabaco, observamos ERO intracelular signifi-

TABELA 2 Contagens de sangue periférico e subpopulação de linfócitos em cinco não fumantes, quatro usuários de e-cigarro e cinco fumantes de cigarro convencional antes e depois da exposição à fumaça

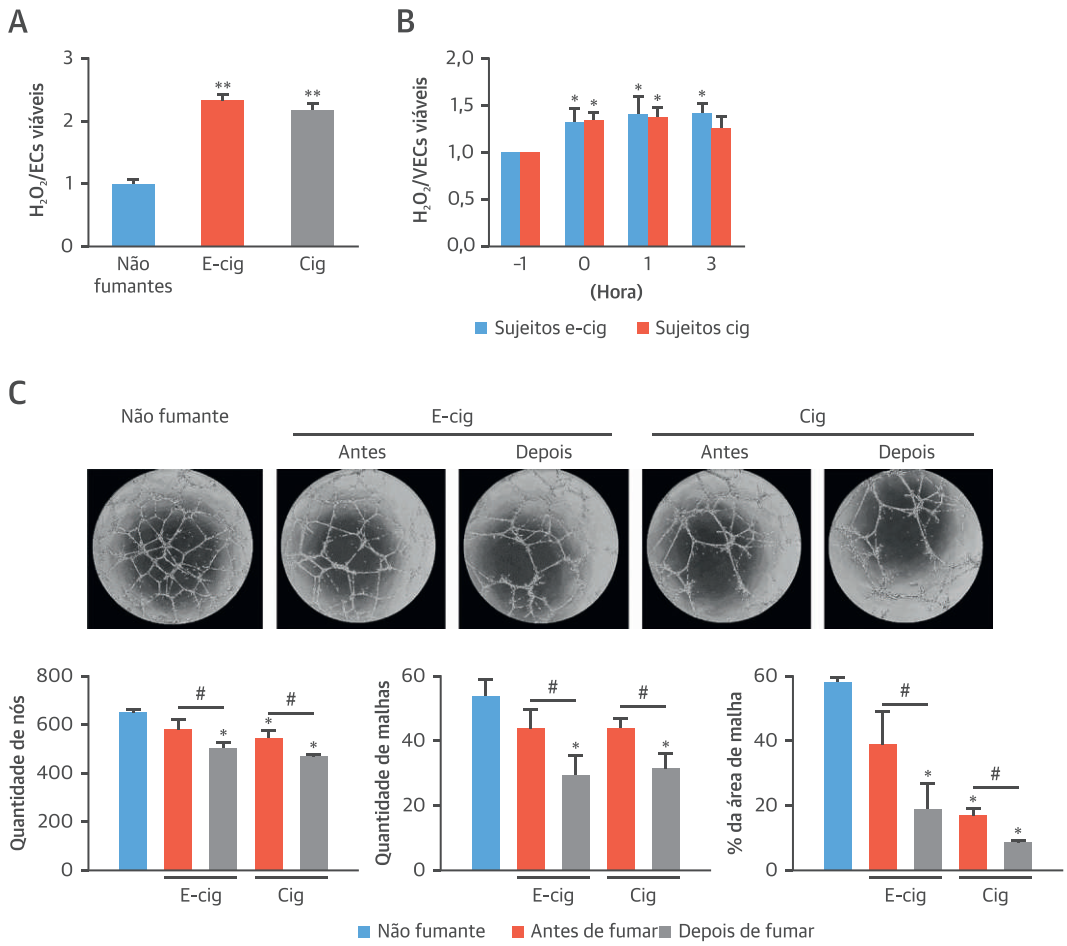
		Usuário e-cig		Fumantes cig	
	Não fumantes	Antes	Depois	Antes	Depois
GB, k/μl	5,5 ± 0,9	5,5 ± 0,6	5,6 ± 0,8	6,0 ± 0,7	6,4 ± 0,5
Linfócitos, %	33,7 ± 0,7	35,7 ± 4,7	33,7 ± 3,9	31,0 ± 3,9	26,1 ± 2,5
Neutrófilos, %	54,9 ± 0,5	51,7 ± 4,6	54,5 ± 3,9	59,5 ± 3,2	63,2 ± 2,3
Monócitos, %	6,2 ± 0,4	6,2 ± 0,6	6,5 ± 0,3	6,6 ± 0,6	6,2 ± 0,7
Eosinófilos, %	3,1 ± 0,5	3,4 ± 0,6	2,7 ± 0,7	3,0 ± 0,7	2,4 ± 0,8
Basófilos, %	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,3 ± 0,1	0,4 ± 0,1
GV, mil/μl	4,7 ± 0,5	4,6 ± 0,1	4,6 ± 0,2	4,3 ± 0,1	4,2 ± 0,1
HGB, g/dl	13,7 ± 1,4	13,8 ± 0,3	14,0 ± 0,3	13,0 ± 0,4	12,8 ± 0,4
HCT, %	41,2 ± 4,1	41,1 ± 0,8	41,4 ± 1,0	39,5 ± 1,2	38,3 ± 1,1
MCV, fl	87,2 ± 1,8	89,9 ± 2,3	90,7 ± 2,1	91,9 ± 1,3*	91,4 ± 1,2
PLT, k/μl	304,3 ± 4,2	213,3 ± 21,8*	208,5 ± 25,1	206,8 ± 17,0†	201,3 ± 19,1

Os valores são média ± DP. *, †Estatisticamente significante de não fumantes (*p < 0,05 e †p < 0,001).
HCT = hematócrito; HGB = hemoglobina; GV = glóbulos vermelhos; GB = glóbulo branco; MCV = volume médio de glóbulos vermelhos; PLT = plaquetas; outras abreviaturas conforme a Tabela 1.

cativamente maior nas células incubadas com soro de usuários de e-cigarros e fumantes em comparação a soro de não fumantes (Figura 6A), com aumento ainda maior pelo soro coletado imediatamente após (0 h) e 1 e 3 h após o uso de um único e-cigarro ou cigarro convencional (Figura 6B). O tratamento de iPSC-ECs com soro coletado antes e 3 h depois de fumar também revelou comprometimento da capacidade de formação tubular em comparação a controles tratados com soro de não fumantes (Figura 6C). Posteriormente, foram medidas 62 citocinas inflamatórias humanas no soro de usuários de e-cigarros e cigarros convencionais antes e depois de fumar (Tabela On-line 3). Níveis de IL-6, ICAM-1, fator estimulante de colônias de macrófagos e proteína quimiotática de monócitos-1 no soro de usuários de e-cigarro e fumantes depois de fumar foram significativamente maiores do que antes de fumar (Figura 7), mas perderam significância estatística após o ajuste para comparações múltiplas. Além disso, foi observada uma tendência de aumento dos níveis de todas as outras citocinas no soro de usuários de e-cigarros e fumantes depois de fumar em comparação aos níveis antes de fumar, e nenhum nível de citocina mostrou diferença significativa entre usuários de e-cigarros e fumantes.

ANÁLISE DE APRIMORAMENTO FUNCIONAL E DE GENES COM ADIÇÃO DE LÍQUIDOS DE E-CIGARRO. Com base nos resultados de nossas experiências *in vitro*, depois investigamos os efeitos de dois e-líquidos com sabor no perfil transcriptômico de iPSC-ECs (número de acesso GEO: GSE125217). Escolhemos um e-líquido com alta citotoxicidade, Marcado (MAR) (concentração de 0,03%), e um com baixa citotoxicidade, RY4 (RY) (concentração de 0,3%), ambos com e sem nicotina. As concentrações ideais para cada sabor de e-líquido foram estabelecidas a 80% de viabilidade celular de iPSC-EC após exposição de 24 h *in vitro*. Usando a análise de componentes principais (PC), observamos que o PC1 refletiu as diferenças entre iPSC-ECs derivadas de dois indivíduos diferentes (Figura On-line 4A), enquanto o PC2 identificou clusters distintos correspondentes a amostras tratadas com MAR de amostras tratadas com RY, e o PC3 separou ainda mais as amostras tratadas com RY18 das amostras tratadas com RY0 ou de controle (Figura On-line 4B). Coletivamente, esses dados demonstram que tanto o tratamento MAR0 quanto MAR18 afetam marcadamente o transcriptoma de iPSC-ECs, enquanto o tratamento RY tem pouca influência na concentração de nicotina. A análise da ontologia genética (OG) usando uma taxa de detecção falso positiva < 0,05 identificou um total de 104 genes expressos diferencialmente (GEDs) (incluindo 64 GEDs com regulação ascendente e 40 GEDs com regulação descendente) em iPSC-ECs após exposição a MAR0 ou MAR18 em comparação aos sujeitos controle (Figura On-line 5A, Tabela On-line 4). A análise de aprimoramento de GO revelou que os perfis de expressão mais preservados entre amostras tratadas com MAR e controle estavam relacionados ao processo de oxidação-redução, organização da matriz extracelular e resposta a substâncias tóxicas (Figuras On-line 5B e 5C). Um diagrama de cordas para as cinco vias sobrerrepresentadas (p < 0,05) incluiu a expressão diferencial de genes envolvidos em resposta a substâncias tóxicas, vesículas ligadas à membrana, ligação ao fator de crescimento, processo biossintético de pentose e processo de redução da oxidação (Figura On-line 5D). Curiosamente, quando comparamos a expressão diferencial de genes em iPSC-ECs expostos a MAR0 ou MAR18, não foi detectado nenhum cluster de anotação aprimorado significativo (dados não mostrados).

FIGURA 6 Efeitos dos soros de usuários de e-cigarros ativos e fumantes na geração de ERO e formação tubular de iPSC-ECs *in vitro*

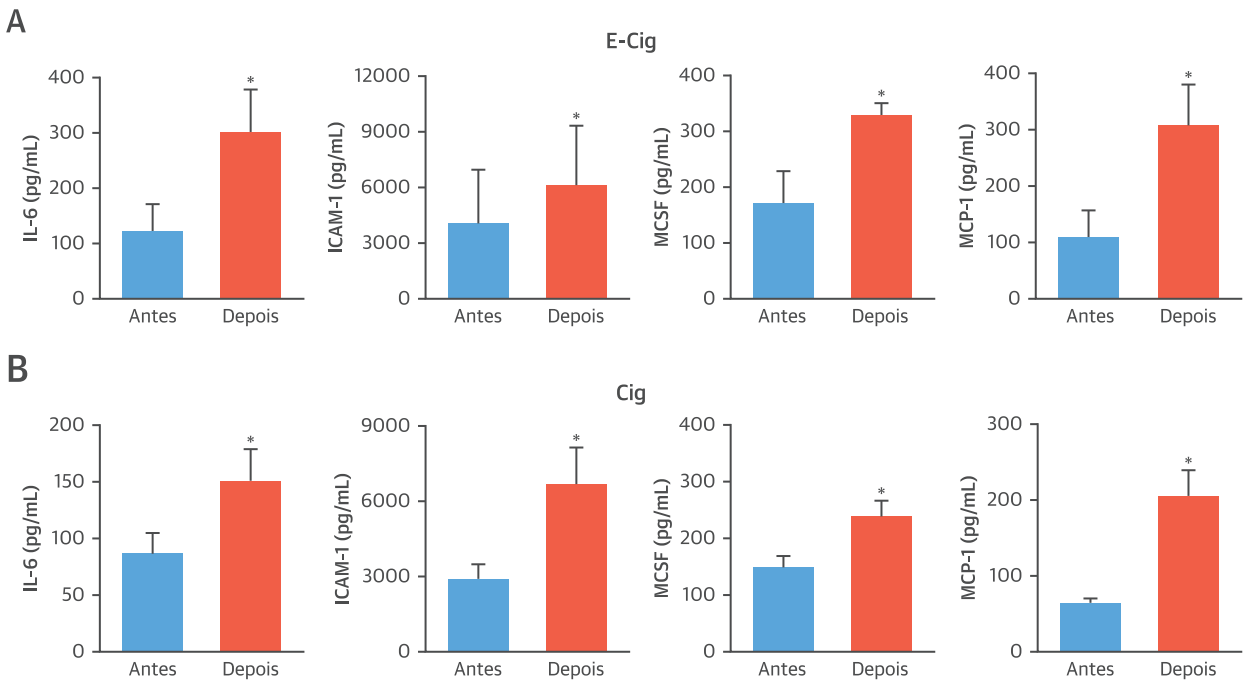


iPSC-ECs foram incubadas com 10% de soro de não fumantes (n = 5), usuários de e-cigarros (n = 4) e tabagistas (n = 5) por 48 h. (A) Produção intracelular de ERO em iPSC-ECs tratados com soros coletados de não fumantes, usuários de e-cigarros ou fumantes na linha de base. (B) Alterações seriais da produção de ERO em iPSC-ECs tratadas com soro coletado de fumantes antes (-1 h; detalhado em A) e após (0, 1 e 3 h) de fumar. (C) iPSC-ECs (1 × 104) tratados com amostras de soro de não fumantes ou fumantes foram inoculados em lâmina de 15 cavidades Angiogenesis (ibidi, Alemanha) contendo matriz de membrana basal matrigel por 16 h, e a formação de estruturas semelhantes a capilares foram então visualizadas por microscopia de contraste de fase (× 20) e quantificadas. Os dados estão representados como média ± DP. O ensaio foi repetido três vezes. *p < 0,05 e **p < 0,001 em comparação a não fumantes ou à linha de base; #p < 0,05 em comparação ao período antes de fumar dentro de cada grupo. EC = célula endotelial; outras abreviaturas conforme as Figuras 1 e 2.

DISCUSSÃO

Compreender os efeitos para a saúde de e-líquidos, especialmente os aromatizantes, é importante para estabelecer a segurança dos e-cigarros a curto e longo prazo. Neste estudo, comparamos os efeitos biológicos de e-líquidos com sabor (com e sem nicotina) em iPSC-ECs e descobrimos que alguns aromatizantes tinham efeitos tóxicos sobre a viabilidade e função de células endoteliais (Ilustração Central). O produto com sabor de canela (Marcado) foi a amostra mais tóxica testada, produzindo forte citotoxicidade em iPSC-ECs, o que levou à diminuição da sobrevivência celular, a respostas angiogênicas comprometidas e ao aumento dos níveis de ERO e atividade da caspase 3/7. Nossos achados correspondem aos resultados de estudos recentes que mostram que e-líquidos e aerossóis com sabor de canela são altamente voláteis, citotóxicos e genotóxicos para células embrionárias humanas e células pulmonares de adultos (8,18). Notadamente, nossos resultados mostraram que os efeitos de aromatizantes de e-líquidos em fenótipos e funções endoteliais, incluindo citotoxicidade, nível de ERO, atividade de caspase 3/7, propriedades pró-angiogênicas e migração, eram mais fortes do que os da concentração de nicotina. Também observamos efeitos biológicos semelhantes a aromatizantes de e-líquidos em iPSC-ECs em um aprimoramento de um conjunto de genes e em análises de aprimoramento de

FIGURA 7 Níveis séricos de citocinas em usuários de e-cigarros ativos e fumantes obtidos antes e depois de fumar



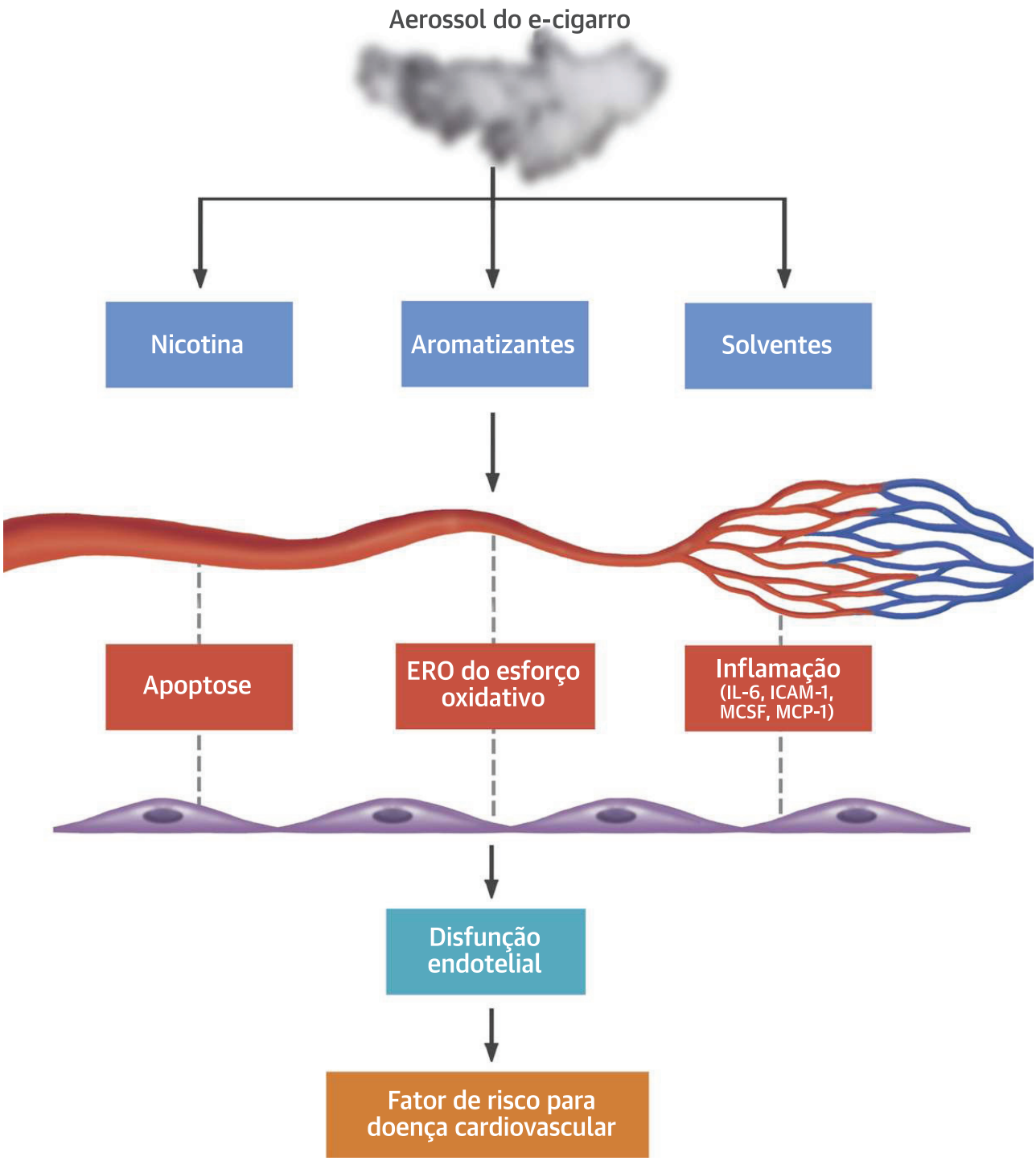
Concentração de IL-6, ICAM-1, MCSF e MCP-1 no soro de quatro usuários de e-cigarro (A) ou cinco fumantes (B) foram comparados antes (Antes) e 3 h depois de fumar (Depois). Os dados estão representados como média ± EPM. *$p < 0,05$ em comparação a antes de fumar. ICAM = molécula de adesão intracelular; IL = interleucina; MCP = proteína quimioatraente de monócito; MCSF = fator estimulador de colônias de macrófagos.

OG. Identificamos alterações na expressão de genes envolvidos em múltiplas funções biológicas, incluindo resposta a substâncias tóxicas, vesícula ligada à membrana, ligação ao fator de crescimento, processo biossintético de pentose e processo de redução da oxidação 24 h pós-exposição ao sabor do e-líquido Marcado com ou sem nicotina. Algumas dessas categorias funcionais aprimoradas do nosso estudo também foram destacadas em estudos relatados anteriormente em um sistema celular tridimensional primário de vias aéreas e pulmões de camundongos expostos a aerossóis de e-cigarro ou cigarro convencional respectivamente (19,20).

A nicotina, um dos principais constituintes ativos na maioria dos produtos para fumar, é metabolizada em cotinina principalmente pelo fígado (21). Embora tenha sido relatado que a taxa de absorção de nicotina e os níveis de nicotina no plasma são inferiores no uso de e-cigarros em comparação ao cigarro convencional, ele ainda pode atingir um nível tardio, mas comparável a um cigarro de tabaco (21). Como tragadas intensas (ou seja, mais tragadas e maior volume por tragada) podem influenciar o fornecimento de nicotina, aplicamos um estudo semelhante para usuários de e-cigarros e fumantes (uma tragada de 2 s a cada 30 s por 10 min). Descobrimos que o efeito do uso de e-cigarros sobre os níveis médios de nicotina no plasma foi semelhante a fumar um cigarro de tabaco. O pico de concentração de nicotina no plasma para usuários de e-cigarros e cigarros convencionais foi observado imediatamente depois de fumar, o que é consistente com relatos anteriores (21,22), indicando que os e-cigarros fornecem nicotina por meio de rápida absorção pulmonar.

Embora estudos com cigarros convencionais tenham mostrado que a exposição aguda e prolongada ao tabagismo aumenta o risco de DCV por meio de aumento do estresse oxidativo (9,23), inflamação (9), disfunção endotelial (9,10) e pressão arterial elevada (24), os estudos sobre os efeitos da nicotina e dos sabores dos líquidos do e-cigarro têm sido ainda limitados. No presente estudo, observamos que marcadores pró-inflamatórios como IL-6, ICAM-1, fator estimulante de colônias de macrófagos e proteína-1 quimiotática de monócitos estavam elevados no soro de usuários de e-cigarros e cigarros convencionais 3 h após o uso em comparação ao soro coletado antes de fumar, enfatizando o perigo de exposição em curto prazo ao aerossol de e-cigarro *in vivo*. Esses marcadores inflamatórios são conhecidos por desempenharem um papel crítico na patogênese da doença vascular.

ILUSTRAÇÃO CENTRAL **Células endoteliais derivadas de células-tronco pluripotentes induzidas por humanos para avaliação de risco de e-cigarro**



Lee, W.H.et al. J Am Coll Cardiol. 2019;73(21):2722-37.

Visão geral mecanicista na qual o uso de e-cigarro poder causar disfunção endotelial aguda. A exposição de células endoteliais a aromatizantes de e-cigarros ou soro de usuários de e-cigarros leva à disfunção endotelial associada ao aumento da apoptose, espécies reativas de oxigênio e inflamação. ERO = espécie reativa de oxigênio; ICAM = molécula de adesão intracelular; IL = interleucina; MCP = proteína quimioatraente de monócito; MCSF = fator estimulante de colônias de macrófagos.

Também demonstramos que o soro de usuários de e-cigarros e cigarros expressou EROs basais elevados em comparação a não fumantes, o que pode estar ligado a mediadores inflamatórios ativados. Os níveis basais de ERO já elevados no soro dos usuários de e-cigarros aumentaram rapidamente depois de fumar. As evidências acumuladas sugerem que as EROs desempenham um papel importante na angiogênese fisiológica e patológica (9,25). Neste estudo, descobrimos que os meios condicionados de iPSC-ECs com exposição ao tratamento de e-líquido promoveu a polarização dos macrófagos M1 e M2, com uma maior tendência de polarização M1. Esses macrófagos polarizados M1 podem ser, em parte, responsáveis por fortes perfis pró-inflamatórios, os quais estão ligados ao aumento da geração de EROs. Isso é consistente com estudos prévios que demonstram que os macrófagos produzem altos níveis de ERO, o que também atua em um fenótipo de macrófagos reguladores de alça de retroalimentação (25,26). No entanto, ainda é preciso se investigar mais o papel exato da ERO na ativação de macrófagos. É importante ressaltar que nossos dados corroboraram a validação da presença de ERO no soro dos usuários de e-cigarros depois que o uso de e-líquidos com sabor foi associado à disfunção das células endoteliais, como mostrado pela formação tubular alterada em iPSC-ECs. Consistente com este achado, Carnevale et al. (23) observaram efeitos negativos nos marcadores de estresse oxidativo (isto é, peptídeo solúvel derivado de NOX2 e 8-iso-prostaglandina F2α) e dilatação mediada por fluxo após um único uso de e-cigarro, fazendo surgir preocupações quanto à segurança vascular dos e-cigarros . Os resultados desses estudos corroboram ainda mais os efeitos prejudiciais do uso de e-cigarros e do tabagismo no aumento do estresse oxidativo e da disfunção endotelial.

Por fim, foi realizada uma caracterização das respostas leucocitárias em fumantes, uma vez que tem sido relatado que o tabagismo agudo e crônico vem acompanhado de uma elevação transitória da contagem de leucócitos, o que é considerado um fator de risco cardiovascular bem estabelecido em estudos epidemiológicos (27). Em nosso estudo, não houve diferenças estatisticamente significativas nas contagens globais de leucócitos ou subpopulatórias entre não fumantes e fumantes de e-cigarros ou de cigarros convencionais, o que é consistente com um estudo anterior (28). No entanto, encontramos uma contagem de PLT significativamente menor em fumantes em comparação a não fumantes, o que pode ocorrer devido à diminuição da atividade trombopoiética induzida pela nicotina, comumente observada em fumantes crônicos (29). Independentemente dos mecanismos subjacentes, essas alterações são indicações importantes de como o uso do e-cigarro pode comprometer a imunidade do hospedeiro.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO. Apesar de ter muitos pontos fortes, nosso estudo tem várias limitações. Em primeiro lugar, como estávamos interessados em avaliar os efeitos diretos desses líquidos na saúde vascular, os resultados de nossa avaliação *in vitro* do aromatizante de e-líquido usando iPSC-ECs foram restritos a e-líquidos e não a aerossóis, uma vez não havia aquecimento ou combustão envolvidos. Contudo, adicionamos soro de usuários de e-cigarros em meios de cultura de iPSC-ECs para simular a exposição celular ao aerossol de e-cigarro que ocorre *in vivo*, incluindo a exposição a substâncias tóxicas que sofreram ativação ou desativação metabólica. A presença ou ausência de aerossóis pode explicar a diferença observada nos efeitos da nicotina: a nicotina presente nos e-líquidos parece ter apenas um pequeno efeito na produção de ERO e nenhum efeito na formação tubular, enquanto o soro coletado de usuários de e-cigarros e fumantes, que contém níveis maiores de nicotina, aumentou significativamente a produção de ERO e prejudicou a formação tubular. Esses efeitos podem ocorrer devido à falta de combustão usada em ambientes *in vitro*, o que poderia tornar os e-cigarros potencialmente mais tóxicos em comparação ao soro coletado de usuários de e-cigarros e fumantes que envolvem combustão. Outro fator que pode contribuir para as respostas diferenciais é o aumento da complexidade molecular do soro coletado de pacientes devido aos efeitos sistêmicos de outros tipos de células além das células endoteliais que podem ser afetadas por e-cigarros ou cigarros. Mais estudos que explorem os químicos tóxicos nos e-líquidos, e-cigarros aerossóis e soro em relação à função e citotoxicidade endotelial são necessários para entender melhor o risco potencial de compostos tóxicos gerados pelos produtos de e-cigarro. Em segundo lugar, o protocolo fixo de tragadas usado em nosso estudo em um ambiente experimental pode não refletir a prática real de tragadas do usuário. No entanto, esse protocolo fixo foi necessário para permitir que comparássemos diretamente os resultados de forma padronizada entre diferentes sujeitos em estudos separados. É importante notar que nossos resultados com base em seis sabores selecionados podem não ser universalmente aplicáveis a todos os e-cigarros, dada a grande variedade de e-líquidos no mercado, cuja composição pode variar conforme a marca. Em terceiro lugar, o volume relativamente pequeno e o tamanho amostral dos soros disponíveis impossibilitaram a realização de ensaios adicionais, e uma coleta adicional de amostras pode ser necessária para extrapolar os achados de nosso estudo para a população geral de usuários de e-cigarros.

CONCLUSÕES

Nossos dados demonstraram que os aromatizantes de e-líquidos selecionados têm efeitos prejudiciais na viabilidade e função das células endoteliais, alterações as quais são acompanhadas por aumento da atividade de ERO e caspase 3/7. Também mostramos que o uso de e-cigarros por si só é capaz de aumentar as concentrações plasmáticas de nicotina comparáveis aos níveis alcançados com cigarros convencionais, indicando que os e-cigarros fornecem uma entrega eficaz e mensurável de nicotina. Além disso, nossos resultados mostram uma maior geração de ERO, e citocinas inflamatórias presentes no soro foram observadas em conjunto com a disfunção endotelial induzida pelo uso agudo de e-cigarros, como indicado pela formação tubular comprometida de iPSC-ECs. À medida que o uso de e-cigarros se torna mais difundido, estudos sobre seus efeitos sobre a saúde se tornam mais urgentes, uma vez que sua compreensão poderia trazer mais informações às políticas e regulamentações de saúde pública. No entanto, nossos achados atuais são um primeiro passo importante para preencher essa lacuna, fornecendo insights mecanicistas sobre como os e-cigarros causam lesões e disfunções endoteliais, as quais são importantes fatores de risco para o desenvolvimento de DCV.

CORRESPONDÊNCIA. Dr. Joseph C. Wu, 265 Campus Drive, G1120B, Stanford, California 94305-5344, EUA. E-mail: joewu@stanford.edu. Twitter: @StanfordCVI. OU Dr. Won Hee Lee, 425 North 5th Street, Room 426, Phoenix, Arizona 85004-2157, EUA. E-mail: whlee@email.arizona.edu.

PERSPECTIVAS

COMPETÊNCIA EM CONHECIMENTO MÉDICO. As iPSC-ECs por humanos expostas aos compostos no líquido de e-cigarro ou no soro de usuários de e-cigarros desenvolvem disfunção endotelial associada à viabilidade diminuída, acúmulo de ERO e propriedades proangiogênicas comprometidas.

PANORAMA TRANSLACIONAL. Como a disfunção endotelial frequentemente precede as manifestações clínicas da doença, são necessários estudos clínicos para examinar os efeitos em longo prazo dos e-cigarros nos desfechos cardiovasculares.

REFERÊNCIAS

1. U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, 2014.

2. U.S. Department of Health and Human Services. E-Cigarette Use Among Youth and Young Adults: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, 2016.

3. Arrazola RA, Singh T, Corey CG, et al. Tobacco use among middle and high school students - United States, 2011-2014. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2015;64:381-5.

4. Zhu SH, Sun JY, Bonnevie E, et al. Four hundred and sixty brands of e-cigarettes and counting: implications for product regulation. Tob Control 2014;23 Suppl 3:iii3-9.

5. Scott G. Proposed new steps to protect youth by preventing access to flavored tobacco products and banning menthol in cigarettes. FDA Statement November 2018. Available at: https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/UCM625884.htm. Accessed April 9, 2019.

6. Goniewicz ML, Knysak J, Gawron M, et al. Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes. Tob Control 2014;23:133-9.

7. Grana R, Benowitz N, Glantz SA. E-cigarettes: a scientific review. Circulation 2014;129: 1972-86.

8. Bahl V, Lin S, Xu N, Davis B, Wang YH, Talbot P. Comparison of electronic cigarette refill fluid cytotoxicity using embryonic and adult models. Reprod Toxicol 2012;34:529-37.

9. Messner B, Bernhard D. Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2014;34:509-15.

10. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. Circulation 1993;88:2149-55.

11. Fetterman JL, Weisbrod RM, Feng B, et al. Flavorings in tobacco products induce endothelial cell dysfunction. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2018;38:1607-15.

12. Kodo K, Ong SG, Jahanbani F, et al. iPSCderived cardiomyocytes reveal abnormal TGF-beta signalling in left ventricular non-compaction cardiomyopathy. Nat Cell Biol 2016;18:1031-42.

13. Coleman B, Rostron B, Johnson SE, et al. Transitions in electronic cigarette use among adults in the Population Assessment of Tobacco and Health (PATH) Study, Waves 1 and 2 (2013- 2015). Tob Control 2019;28:50-9.

14. Delnevo CD, Giovenco DP, Steinberg MB, et al. Patterns of electronic cigarette use among adults in the United States. Nicotine Tob Res 2016;18: 715-9.

15. Schnabel R, Blankenberg S. Oxidative stress in cardiovascular disease: successful translation from bench to bedside? Circulation 2007;116:1338-40.

16. Ghosh A, Gao L, Thakur A, Siu PM, Lai CWK. Role of free fatty acids in endothelial dysfunction. J Biomed Sci 2017;24:50.

17. Kim F, Tysseling KA, Rice J, et al. Free fatty acid impairment of nitric oxide production in endothelial cells is mediated by IKKbeta. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005;25:989-94.

18. Behar RZ, Luo W, Lin SC, et al. Distribution, quantification and toxicity of cinnamaldehyde in electronic cigarette refill fluids and aerosols. Tob Control 2016;25:ii94-102.

19. Miller MA, Danhorn T, Cruickshank-Quinn CI, et al. Gene and metabolite time-course response to cigarette smoking in mouse lung and plasma. PLoS One 2017;12:e0178281.

20. Haswell LE, Baxter A, Banerjee A, et al. Reduced biological effect of e-cigarette aerosol compared to cigarette smoke evaluated in vitro using normalized nicotine dose and RNA-seqbased toxicogenomics. Sci Rep 2017;7:888.

21. Marsot A, Simon N. Nicotine and cotinine levels with electronic cigarette: a review. Int J Toxicol 2016;35:179-85.

22. Dawkins L, Corcoran O. Acute electronic cigarette use: nicotine delivery and subjective effects in regular users. Psychopharmacology (Berl) 2014; 231:401-7.

23. Carnevale R, Sciarretta S, Violi F, et al. Acute impact of tobacco vs electronic cigarette smoking on oxidative stress and vascular function. Chest 2016;150:606-12.

24. Nakamura K, Barzi F, Lam TH, et al. Cigarette smoking, systolic

blood pressure, and cardiovascular diseases in the Asia-Pacific region. Stroke 2008;39:1694–702.

25. Tan HY, Wang N, Li S, Hong M, Wang X, Feng Y. The reactive oxygen species in macrophage polarization: reflecting its dual role in progression and treatment of human diseases. Oxid Med Cell Longev 2016;2016:2795090.

26. He C, Carter AB. The metabolic prospective and redox regulation of macrophage polarization. J Clin Cell Immunol 2015;6:371.

27. Wannamethee SG, Lowe GD, Shaper AG, Rumley A, Lennon L, Whincup PH. Associations between cigarette smoking, pipe/cigar smoking, and smoking cessation, and haemostatic and inflammatory markers for cardiovascular disease. Eur Heart J 2005;26:1765–73.

28. Lymperaki E, Makedou K, Iliadis S, Vagdatli E. Effects of acute cigarette smoking on total blood count and markers of oxidative stress in active and passive smokers. Hippokratia 2015;19:293–7.

29. Nair S, Kulkarni S, Camoens HM, Ghosh K, Mohanty D. Changes in platelet glycoprotein receptors after smoking—a flow cytometric study. Platelets 2001;12:20–6.

PALAVRAS-CHAVE aerossol de e-cigarro, aromatizante de e-líquido, disfunção endotelial, iPSC-ECs

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

COMENTÁRIO EDITORIAL

Cigarro eletrônico e risco cardiovascular

Jaqueline Scholz*

O século 21 surge com um novo desafio para saúde mundial: o que fazer com o cigarro eletrônico? A indústria do tabaco travestiu este produto como sendo seguro, usando campanhas de marketing e venda pela internet, conquistando o público jovem para um produto tão viciante quanto seu antecessor, o cigarro comum[1]. Na medida em que o consumo mundial se alastra, baseado em promessas de segurança cujo alicerce são estudos toxicológicos que comparam quantidade de carcinógenos presente no vapor dos cigarros eletrônicos versus os presentes na fumaça do cigarro convencional[2]. A ciência se apressa em mostrar potencial risco a saúde cardiovascular que o uso dos cigarros eletrônicos pode causar, assim como seu antecessor causou, sendo a principal causa de morte entre os fumantes[4]. Desta forma, gostaríamos de destacar a importância do estudo de Lee et al., "Modeling Cardiovascular Risks of E-Cigarettes with Human-Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Endothelial Cells", publicado por este periódico em junho de 2019.

Este estudo é o primeiro a avaliar o impacto dos componentes mais comuns dos cigarros eletrônicos consumidos nos EUA, com variadas concentrações de nicotina e diferentes sabores, na função endotelial, na integridade endotelial, na resposta inflamatória , no resultado da integração entre células endoteliais e macrófagos. Alterações que muitas vezes antecedem os desfechos de eventos cardiovasculares fatais e não fatais.

O estudo avaliou células endoteliais derivadas de células-tronco pluripotentes humanas (iPSC-ECs) de 3 indivíduos saudáveis, que foram cultivadas por 3 a 4 dias. Para examinar os efeitos de e-líquidos na viabilidade celular, iPSC-ECs foram tratados com diluições seriadas de 6 Líquidos comercialmente disponíveis em diferentes quantidades de nicotina concentrações (0, 6 e 18 mg / ml) por 48 horas. O estresse oxidativo tem sido amplamente implicado como um importante fator ligado a lesão endotelial. Para determinar se e-líquidos modificam os níveis de ROS, os níveis de H2O2 nas células tronco foram determinados após exposição a doses crescentes de líquidos aromatizados. A maioria dos e-líquidos após exposição por 48 h, independente do sabor, levou a aumento de H2O2 de uma forma dependente da dose.

O líquido de canela foi o mais agressivo deles, levando a maior ativação dos radicais livres. Da mesma maneira foi observado aumento de interleucinas (como IL 6 e IL 10) e outras citocinas ligadas a atividade inflamatória e aumento de risco cardiovascular.

Foram recrutados também indivíduos não fumantes, fumantes de cigarro e usuários de cigarros eletrônicos para avaliar e comparar efeito in vivo com soros destes participantes. Como a nicotina é o principal ingrediente ativo tanto cigarros eletrônicos quanto cigarros convencionais, alterações nos níveis de nicotina e seu principal metabólito próximo, cotinina, foram avaliados no sangue dos participantes antes de (1 h), imediatamente após (0 h), e 1 e 3 h pós-uso. As concentrações séricas de nicotina antes do uso de produtos de tabaco (1 h) estavam abaixo 1,5 ng/mL em ambos os grupos. Nos dois grupos, houve um aumento significativo nas concentrações séricas de nicotina imediatamente após o uso do produto. A elevação sérica de nicotina no grupo e-cigarro foi semelhante do cigarro convencional, com concentrações máximas médias de nicotina no soro atingindo 12,3 e 12,6 ng/mL, respectivamente. Em relação aos glóbulos brancos totais (glóbulos brancos e suas subpopulações não revelaram diferenças significativas entre não fumantes, usuários de cigarros eletrônicos e fumantes.

As células-tronco endoteliais foram incubadas com 10% de soro de não fumantes (n = 5), usuários de cigarro eletrônico (n = 4) e fumantes (n = 5) por 48 h. A Produção intracelular de ROS e efeitos sobre a angiogênese e capilaridade nas iPSC-ECs tratados com soros coletados de não

*Doutora em Cardiologia pela FMUSP, Diretora do Programa de Tratamento do Tabagismo do Incor-HCFMUSP.

fumantes, usuários de cigarros eletrônicos ou fumantes de cigarros foram muito impactantes, conforme a Figura 6 do estudo. Evidenciando claramente efeitos deletérios tanto no soro de usuários do cigarro eletrônico quanto do cigarro comum, ou seja, mesmos efeitos cardiovasculares nocivos do conhecido vilão cigarro.

No Brasil, a comercialização, importação e a propaganda de qualquer dispositivo eletrônico para fumar, entre eles, o cigarro eletrônico e tabaco aquecido, estão proibidos pela Anvisa desde 2009 (RDC 46)[4]. O motivo é não haver evidência científica que ajude na cessação do tabagismo, entenda-se cessação do tabagismo como tratamento da dependência à nicotina, além de não existirem evidências de segurança a saúde.

Esta medida nos protege da avalanche de consumo, como se constata nos EUA e diversos países da Europa, que passivamente aceitaram o argumento da indústria do tabaco de que este produto seria menos nocivo e mais seguro que o cigarro convencional, adotando a "crença da política de redução de danos"[5].

A venda livre do produto no Brasil poderia causar uma catástrofe na vitoriosa campanha do Brasil de combate ao tabagismo, com redução da prevalência no consumo em mais de 40%. Hoje, cerca de 9% da população é fumante[6], representando cerca de 18 milhões de fumantes. Este contingente de fumantes determina gasto de 57 bilhões por ano em saúde , e cerca de 10 bilhões são gastos com doenças cardiovasculares[7]. Liberar o uso deste produto pode significar um retrocesso na política pública de controle do tabagismo, com novas usuários destes produtos, inibição da cessação entre os fumantes atuais, gerando mais mortes e doenças . Certamente um impacto econômico adicional ao Sistema Único de Saúde. Cabe ressaltar que o valor arrecadado anualmente com impostos gerados na venda de cigarro não ultrapassa 12 bilhões, muito aquém dos gastos diretos e indiretos com doenças tabaco relacionadas.

Na medida em que o tempo passa, observamos uma curva exponencial de consumo nos países onde a comercialização é liberada, com novos usuários e a migração dos usuários do cigarro comum para estes produtos. Os dispositivos atuais liberam nicotina em quantidade suficiente para permitir esta migração[8]. E o mais grave é que isto retira do fumante o desejo de parar de fumar, situação que comprovadamente reduz risco cardiovascular e de outras doenças tabaco relacionadas e reduz custos na saúde[9].

A comunidade científica mundial deve se unir através de um tratado mundial, como foi a Convenção–Quadro para controle do Tabagismo no Mundo[10], e estabelecer regras para uso e comercialização deste produto, repetindo o modelo de controle do cigarro comum, como: política de aumento do preço, restrição de propaganda, impedir a comercialização pela internet, impedir a compra por adolescentes, restrição do uso de aditivos de aroma e sabores e, principalmente, limitando a concentração de nicotina dos produtos, esta sim responsável pela dependência e perpetuação do consumo.

Caso contrário, este produto será, com certeza, "o novo vilão do século 21", sendo causa importante de mortes cardiovasculares precoces e evitáveis, como foi o "velho cigarro", grande vilão do século passado[3].

REFERÊNCIAS

1. Leventhal AM, Strong DR, Kirkpatrick MG, et al. Association of Electronic Cigarette Use With Initiation of Combustible Tobacco Product Smoking in Early Adolescence. JAMA. 2015;314(7):700–707. doi:10.1001/jama.2015.8950.

2. Goniewicz ML, Knysak J, Gawron M, et al Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes Tobacco Control 2014;23:133-139.

3. Wang H, Naghavi M, Allen C, Barber RM, Bhutta ZA, Carter A, et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet. 2016;388(10053):1459-1544.

4. Ministério da Saúde – MS Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA – RDC Nº 46, DE 28 DE AGOSTO DE 2009 (Publicada em DOU nº 166, de 31 de agosto de 2009) - Proíbe a comercialização, a importação e a propaganda de quaisquer dispositivos eletrônicos para fumar, conhecidos como "cigarro eletrônico".

5. Farsalinos KE, Polosa R. Safety evaluation and risk assessment of electronic cigarettes as tobacco cigarette substitutes: a systematic review. Ther Adv Drug Saf. 2014;5:67–86.

6. Vigitel Brazil 2018: surveillance of risk and protective factors for chronic diseases by telephone survey: estimates of Frequency and sociodemographic distribution of risk and protective factors for chronic diseases in the capitals of the 26 Brazilian states and the Federal District in 2018.

7. PINTO, M; Bardach, A; PALACIOS, A; BIZ, A; ALCATRAZ, A; RODRIGUEZ, B; AUGUSTOVSKI, F; PICHON-RIVIERI, A. Documento técnico: Carga de doença atribuível ao uso do tabaco no Brasil e potencial impacto do aumento de preços por meio de impostos. Documento técnico IECS N° 21. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Buenos Aires, Argentina. Maio de 2017. Disponível em:<www.iecs.org.ar/tabaco>. Acesso em: 29 abr. 2019.

8. Farsalinos KE, Spyrou A, Tsimopoulou K, Stefopoulos C, Romagna G, Voudris V. Nicotine absorption from electronic cigarette use: comparison between first and new-generation devices. Sci Rep. 2014;26;4:4133.

9. Ekpu VU1, Brown AK2. The Economic Impact of Smoking and of Reducing Smoking Prevalence: Review of Evidence. Tob Use Insights. 2015 Jul 14;8:1-35. doi: 10.4137/TUI.S15628. eCollection 2015.

10. Framework Convention on Tobacco Control. WHO. www.who.int/fctc/text_download/en/

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY
© 2019 POR AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION
PUBLICADO POR ELSEVIER

Vol. 73, No. 22, 2019
ISSN 0735-1097
https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.006

Sonotrombólise em infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST tratado com intervenção coronária percutânea primária

Wilson Mathias, JR, MD, PHD,[a] Jeane M. Tsutsui, MD, PHD,[a] Bruno G. Tavares, MD,[a] Agostina M. Fava, MD,[b] Miguel O. D. Aguiar, MD,[a] Bruno C. Borges, MD,[a] Mucio T. Oliveira, JR, MD, PHD,[a] Alexandre Soeiro, MD, PHD,[a] José C. Nicolau, MD, PHD,[a] Henrique B. Ribeiro, MD, PHD,[a] Hsu Po Chiang, MD,[a] João C.N. Sbano, MD, PHD,[a] Abdulrahman Morad, MD,[c] Andrew Goldsweig, MD,[b] Carlos E. Rochitte, MD, PHD,[a] Bernardo B. C. Lopes, MD,[a] José A. F. Ramirez, MD, PHD,[a] Roberto Kalil Filho, MD, PHD,[a] Thomas R. Porter, MD,[b] investigadores do MRUSMI

RESUMO

CONTEXTO Estudos pré-clínicos demonstraram que os impulsos de alto índice mecânico (IM) de um transdutor de ultrassom diagnóstico durante uma infusão intravenosa de microbolhas (sonotrombólise) podem restaurar o fluxo epicárdico e microvascular no infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST).

OBJETIVOS Este estudo testou a eficácia clínica da sonotrombólise em pacientes com IAMCSST.

MÉTODOS Pacientes com seu primeiro IAMCSST foram prospectivamente randomizados para impulsos de alto IM guiados por ultrassom diagnóstico durante uma infusão intravenosa com Definity (Lantheus Medical Imaging, North Billerica, Massachusetts, EUA) prévia e, posteriormente, intervenção coronária percutânea (ICP) emergente ou para um grupo controle que recebeu apenas ICP (n = 50 em cada grupo). Um grupo de referência com primeiro IAMCSST (n = 203) que chegou fora da janela de randomização também foi analisado. Foram comparados: recanalização angiográfica antes da ICP, resolução do segmento ST, tamanho do infarto pela ressonância magnética e função sistólica (FEVE) aos 6 meses.

RESULTADOS A resolução do segmento ST ocorreu em 16 (32%) pacientes com ICP com alto IM *versus* 2 (4%) com apenas ICP antes da ICP; e a recanalização angiográfica foi de 48% em alto IM/ICP vs. 20% na ICP e 21% no grupo de referência (p < 0,001). O tamanho do infarto foi reduzido (29 ± 22 g para alto IM/ICP vs. 40 ± 20 g para apenas ICP; p = 0,026). A FEVE não foi diferente entre os grupos antes do tratamento (44 ± 11% vs. 43 ± 10%), mas aumentou imediatamente após a ICP no grupo com alto IM/ICP (p = 0,03) e permaneceu maior aos 6 meses (p = 0,015). A necessidade de desfibrilador implantável (FEVE ≤ 30%) foi reduzida no grupo alto IM/ICP (5% vs. 18% para apenas ICP; p = 0,045).

CONCLUSÕES A sonotrombólise adicionada à ICP melhora as taxas de recanalização e reduz o tamanho do infarto, resultando em melhorias sustentadas na função sistólica após IAMCSST. (Therapeutic Use of Ultrasound in Acute Coronary Artery Disease; NCT02410330). (J Am Coll Cardiol 2019;73;2832-42) © 2019 pela American College of Cardiology Foundation.

A trombólise e as intervenções coronárias percutâneas emergentes (ICPs) melhoraram o prognóstico de pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST) (1,2). Apesar desses avanços, dois grandes problemas clínicos permanecem. Em primeiro lugar, a capacidade de os pacientes atingirem a ICP precoce é dificultada por fatores relacionados individuais e por atrasos no transporte para hospitais apropriados, especialmente em países em desenvolvimento (3). Em

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

[a]Heart Institute (InCor), University of São Paulo, Medical School, São Paulo, Brasil; [b]University of Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska; e [c]University of Kansas Medical Center, Kansas City, Kansas, EUA. Este estudo recebeu subsídios de pesquisa da "Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)". O financiamento para os coordenadores do estudo foi fornecido pela Fundação Theodore F. Hubbard da University of Nebraska Medical Center. Dr. Nicolau recebeu subsídios/financiamento à pesquisa de Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Dalcor, Janssen, Novartis, Pfizer e Vifor; e recebeu honorários ou honorários de consultoria de Sanofi, Amgen e Servier. Dr. Porter está no Conselho de Administração e faz palestras em reuniões da International Contrast Ultrasound Society; ele recebeu financiamento para equipamentos de pesquisa da Philips; e recebeu financiamento à pesquisa da fundação Theodore F. Hubbard. Todos os demais autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

Manuscrito recebido em 6 de fevereiro de 2019; manuscrito revisado recebido em 25 de fevereiro de 2019, aceito 6 de março de 2019.

segundo lugar, mesmo com a revascularização epicárdica oportuna, a obstrução microvascular significativa (OMV) ainda pode existir em mais de 50% dos pacientes após uma recanalização epicárdica precoce bem-sucedida, resultando em áreas de necrose maiores, remodelamento ventricular esquerdo adverso e pior prognóstico (4-6).

Atualmente, os impulsos transtorácicos de alto índice mecânico (IM) de um transdutor de ultrassom diagnóstico (USD) são usados para analisar o movimento regional da parede, a função sistólica do ventrículo esquerdo e a perfusão miocárdica durante uma infusão contínua de microbolhas ou pequena injeção em bolus de microbolhas (7-9). A cavitação de microbolhas induzida pelos impulsos de alto IM também cria forças de cisalhamento (10), as quais são capazes de dissolver artérias coronárias e trombos microvasculares (11-14). O cisalhamento induzido por cavitação também induz a liberação de óxido nítrico endotelial e de eritrócitos em pequenos modelos animais de isquemia aguda dos membros (15,16), o que pode aumentar ainda mais o fluxo microvascular. Estudos iniciais de segurança e viabilidade sugeriram que impulsos intermitentes de alto IM direcionados à microcirculação do miocárdio poderiam melhorar o fluxo sanguíneo capilar dentro da área de risco e das taxas de recanalização epicárdica (14). Embora, em pequenos estudos, tenha sido sugerido um efeito benéfico dos impulsos de alto IM guiados por USD na função microvascular, nunca foi realizado um estudo prospectivo e randomizado com seres humanos examinando a utilidade de impulsos de alto IM durante uma infusão de microbolhas. Nossa hipótese é que essa abordagem, quando aplicada ao manejo contemporâneo do IAMCSST, melhoraria o refluxo angiográfico e microvascular, levando à redução do tamanho do infarto e melhorando a função sistólica no seguimento. Nós testamos isso em pacientes apresentando seu primeiro IAMCSST.

MÉTODOS

PROTOCOLO DO ESTUDO. O ensaio clínico de RMUSIM (Recuperação microvascular com ultrassom em infarto agudo do miocárdio) foi desenhado para investigar se a aplicação de impulsos de alto IM de um transdutor de USD durante uma infusão de microbolhas comercialmente disponíveis em pacientes com seu primeiro IAMCSST melhoraria as taxas de patência coronária epicárdica precoce, reduziria o tamanho do infarto do miocárdio, melhoraria o fluxo microvascular e melhoraria a função sistólica do ventrículo esquerdo em longo prazo (15). O presente estudo foi um estudo unicêntrico aprovado pelo Hospital de Clínicas da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa da Faculdade (CAPPesq) de Medicina da Universidade de São Paulo e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), uma agência do Governo Brasileiro. Os critérios de exclusão foram: histórico prévio de infarto do miocárdio, cardiomiopatia conhecida, doença valvular cardíaca grave, terapia fibrinolítica antes da chegada ao serviço de emergência, alergia a perflutenos, início de dor torácica > 12 h da chegada ou redução da expectativa de vida (< 6 meses) de qualquer outra comorbidade.

De maio de 2014 a julho de 2018, um total de 1.857 pacientes com IAMCSST chegou ao Serviço de Emergência do Instituto do Coração da Universidade de São Paulo; destes, 303 preencheram os critérios de inclusão para o protocolo do estudo, com 100 chegando dentro da janela de tempo (7 h às 19 h nos dias úteis) na qual o USD emergente poderia ser aplicado antes e após a ICP (Figura 1). Os 203 pacientes restantes não foram randomizados, mas serviram como um registro para determinar as taxas de recanalização angiográfica imediatamente antes da ICP.

Todos os pacientes randomizados receberam aspirina imediata (300 mg), clopidogrel (600 mg), heparina, atorvastatina (40 mg) e protocolos de ICP emergentes, conforme descrito na diretriz do American College of Cardiology Foundation/American Heart Association de 2013 quanto ao manejo do IAMCSST (2). Os betabloqueadores foram administrados durante a hospitalização de todos os pacientes, a menos que contraindicado. Os pacientes foram randomizados para 1 de 2 algoritmos de USD disponíveis: 1) um grupo controle (apenas ICP) submetido a exame de imagem de baixo IM (< 0,2) apenas com impulsos de alto IM de diagnóstico limitado (não mais de 3) para avaliar o movimento regional da parede e a perfusão microvascular antes e após a ICP; e 2) um grupo terapêutico de USD (ICP de alto IM) que recebeu impulsos de alto IM de diagnóstico guiado por imagem (1,8 MHz; IM de 1,1 a 1,3; duração de pulso < 5-μs) aplicados às áreas de contraste miocárdico nas vistas apicais de 4, 2 e 3 câmaras antes e após a ICP. Os pacientes que foram randomizados para alto IM/ICP ou apenas ICP no estudo piloto (14) também foram incluídos neste estudo prospectivo.

A sonda foi rotacionada entre as diferentes visualizações após cada impulso de alto IM com o tempo até o reabastecimento analisado (em segundos) em cada segmento afetado (modelo de 17 segmentos). O laboratório de cateterização foi cegado para atribuição de tratamento. Houve dois períodos de tempo no cenário agudo em que os impulsos de alto IM foram aplicados (Figura 2). Um total de dois frascos de perflutreno (3,0 mL) (Definity, Lantheus Medical Imaging, North

ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

ECG = eletrocardiograma/eletrocardiográfico

FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo

IAMCSST = infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST

ICP = intervenção coronária percutânea

IM = índice mecânico

OMV = obstrução microvascular

RMC = ressonância magnética cardíaca

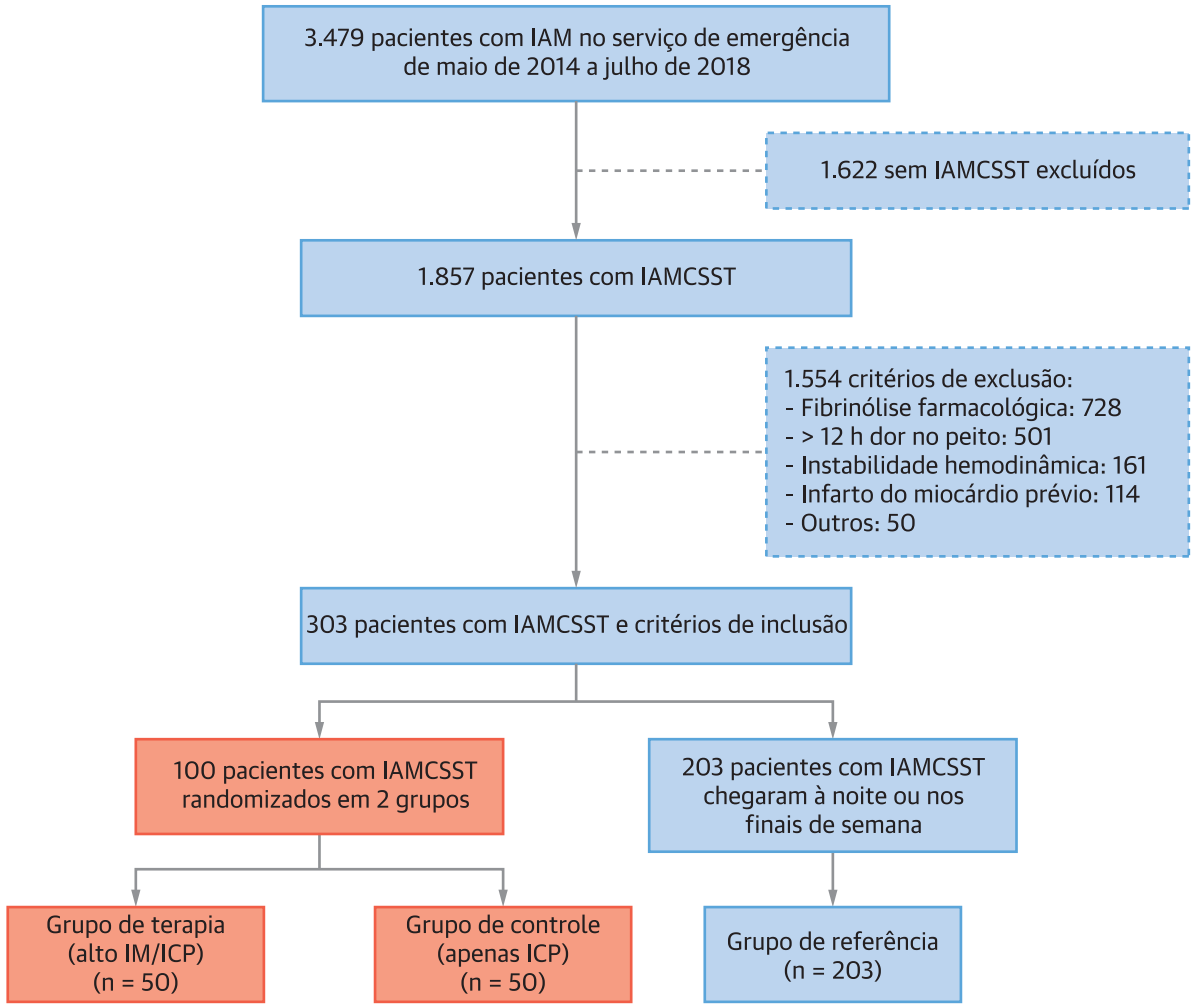
TEC = troponina específica cardíaca

TI = tamanho do infarto

TIMI = trombólise em infarto do miocárdio

USD = ultrassom diagnóstico

FIGURA 1 Seleção de pacientes

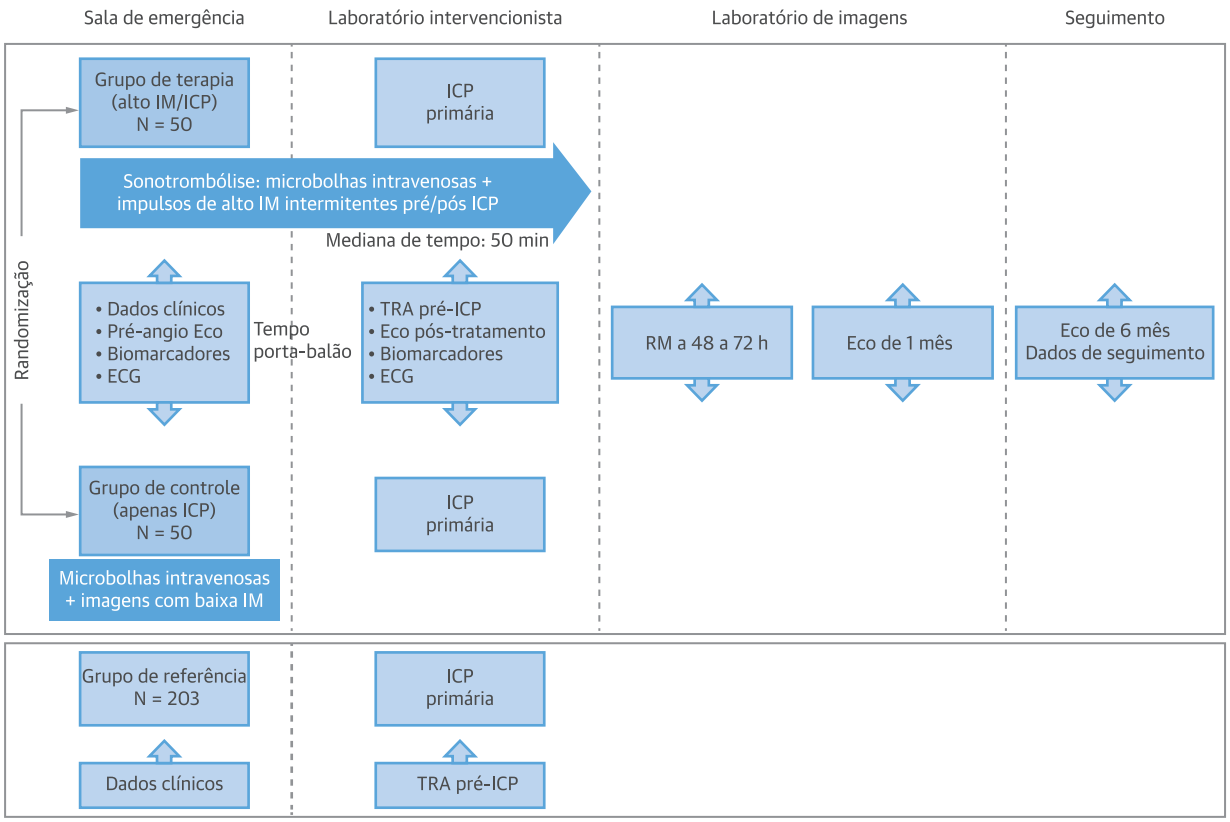


Os pacientes que chegaram ao serviço de emergência com IAMCSST foram selecionados para o grupo de referência ou foram randomizados entre dissolução de trombo mediado de ultrassom e grupos controle. IAM = infarto agudo do miocárdio; IAMCSST = infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST; ICP = intervenção coronária percutânea; IM = índice mecânico.

Billerica, Massachusetts, EUA) foram administrados como uma diluição de 5%. O primeiro tratamento foi por um período de tempo variável antes da ICP emergente, o qual variou dependendo da disponibilidade do laboratório de cateterização. O segundo período de tratamento ocorreu imediatamente após a ICP e incluiu o restante do que sobrou após o tratamento pré-ICP. A infusão variou de 1 a 2 mL/min e foi ajustada para manter a opacificação miocárdica sem sombreamento da cavidade. Durante a infusão contínua de microbolhas, os impulsos de alto IM foram aplicados por 10 quadros repetidamente após a detecção de imagens de IM muito baixas em microbolhas nos segmentos miocárdicos. Cada janela apical recebeu aproximadamente 20 a 30 impulsos de alto IM (total de 60 a 90 impulsos de alto IM) ao longo do período de tratamento pré e pós-ICP.

O exame de imagem ecocardiográfica terapêutica e diagnóstica foi realizada utilizando equipamento comercialmente disponível, um ultrassom IE33 (Philips Medical Systems, Bothell, Washington, EUA). O exame de imagem de muito baixo IM durante a infusão de microbolhas foi utilizado em ambos os grupos para calcular as medições derivadas de biplano da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) antes do tratamento randomizado e imediatamente após o segundo tratamento de ultrassom pós-ICP. Medições de biplano da FEVE com microbolhas

FIGURA 2 Protocolo do estudo



Protocolo completo na sala de emergência, laboratório de intervenção, laboratório de imagem e seguimento para pacientes randomizados e grupo de referência. ECG = eletrocardiograma; RM = ressonância magnética; TRA = taxa de recanalização angiográfica; outras abreviaturas conforme a Figura 1.

e exame de imagem de muito baixo IM foram repetidas aos 1 e 6 meses pós-alta hospitalar. O método biplano com contraste ultrassônico tem alta reprodutibilidade e se correlaciona o mais próximo possível das medições de ressonância magnética cardíaca (9). Todas as avaliações de biplano da FEVE e do volume foram feitas por um revisor ecocardiográfico experiente e independente (W. M.), o qual utilizou as diretrizes da American Society of Echocardiography (17) e que foi cegado quanto à atribuição do tratamento. A quantidade de segmentos exibindo defeitos de perfusão (um defeito de platô persistente a 10 s pós-impulso de alto IM e/ou atraso no reabastecimento a > 4 s após o impulso de alto IM) foi avaliada em cada grupo por um revisor cegado (W. M.). Foram dados os escores de 1 para perfusão normal, de 2 para atraso > 4 s no reabastecimento e de 3 para reabastecimento ausente em até 10 s pós-impulso de alto IM. Um escore de defeito de perfusão utilizando um modelo de 17 segmentos foi calculado como descrito anteriormente (14). Um coeficiente de correlação intraclasse foi utilizado para calcular a variabilidade intraobservador nas medições de volume e de fração de ejeção em 20 pacientes selecionados randomicamente. O calendário completo do protocolo de estudo é exibido na Figura 2.

AVALIAÇÕES ANGIOGRÁFICAS, ELETROCARDIOGRÁFICAS E DE BIOMARCADORES. Todos os angiogramas coronarianos foram analisados off-line por um cardiologista intervencionista independente, cegado quanto às características clínicas ou ao tratamento randomizado. Os angiogramas iniciais pré- e pós-ICP foram examinados quanto à graduação do fluxo trombólise em infarto do miocárdio (TIMI) dentro do vaso infartado (18). A recanalização angiográfica foi definida como a presença de fluxo TIMI graus 2 ou 3 no vaso infartado.

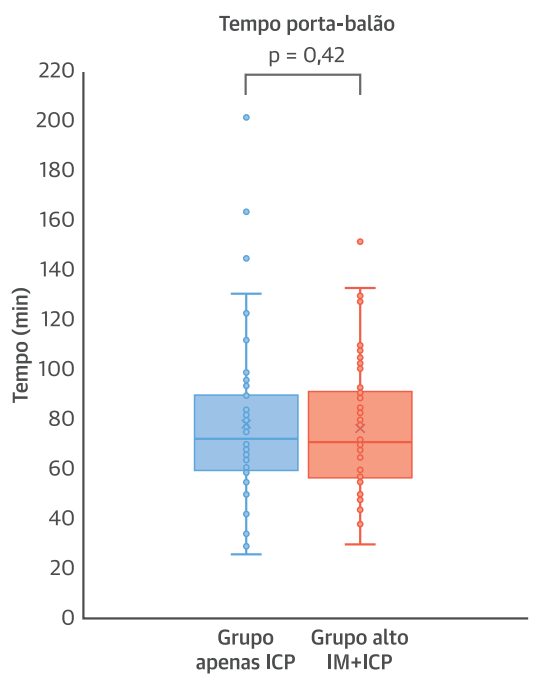
A resolução eletrocardiográfica (ECG) do segmento ST foi calculada por outro cardiologista (M. O. D. A.) cegado quanto à avaliação de tratamento na derivação com desvio máximo do segmento ST no ECG inicial. Foram comparadas a alteração percentual nessa derivação imediatamente antes da ICP (após o primeiro tratamento

TABELA 1 Variáveis demográficas entre os três grupos

	Grupo de controle (apenas ICP) (n = 50)	Grupo de terapia (alto IM/ICP) (n = 50)	Grupo de referência (n = 203)	Valor de p
Idade, anos	59 ± 11	59 ± 10	59 ± 11	0,96*
Sexo	40 (80)	32 (64)	148 (73)	0,20†
Peso, kg	77 ± 16	74 ± 16	76 ± 13	0,65*
ASC, m²	1,86 ± 0,22	1,82 ± 0,22	1,82 ± 0,19	0,41*
Diabéticos	11 (22)	21 (42)	67 (33)	0,10†
Hipertensão	28 (56)	28 (56)	118 (58)	0,95†
Hiperlipidemia	15 (30)	20 (40)	55 (27)	0,20†
Tabagismo	20 (40)	24 (48)	70 (34)	0,20†
Medicação em uso				
Estatina	14 (28)	19 (38)	21 (10)	< 0,001†
Betabloqueador	5 (10)	14 (28)	27 (13)	0,019†
Aspirina	50 (100)	48 (96)	202 (99)	0,14‡
Nitrato	25 (50)	27 (54)	95 (47)	0,64†
Bloqueador dos canais de cálcio	4 (8)	5 (10)	14 (7)	0,72‡
Território arterial do IAMCSST				
DAE	26 (52)	26 (52)	90 (44)	0,83†
ACD	14 (28)	17 (34)	84 (41)	
CxE	10 (20)	7 (14)	29 (14)	

Os valores são média ± DP ou n (%). *Análise de variação. †Teste do chi-quadrado. ‡Teste exato de Fisher. ACD = artéria coronária direita; ASC = área de superfície corporal; CxE = artéria coronária circunflexa esquerda; DAE = artéria coronária descendente anterior esquerda; IAMCSST = infarto do miocárdio com elevação do segmento ST; ICP = intervenção coronária percutânea; IM = índice mecânico.

FIGURA 3 Distribuição dos tempos porta-balão



O gráfico demonstra o intervalo de tempos porta-balão observado no grupo alto IM/ICP vs. apenas ICP. TIMI = trombólise em infarto do miocárdio; outras abreviaturas conforme a Figura 1.

com ultrassom) e novamente após o segundo período de tratamento com ultrassom após a ICP. Também foram analisadas comparações categóricas de pacientes que tiveram ≥ 50% de desvio do segmento ST (19).

A troponina específica cardíaca (TEC) e a fração MB da creatinofosfoquinase foram coletadas a cada 3 h a 18 h seguindo a randomização. Os valores de pico foram comparados entre os grupos; valores > 50 para TEC e 200 para CPK-MB não puderam ser medidos com o ensaio, aos quais foram atribuídos os valores de 50 e 200 respectivamente.

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CARDÍACA. Entre 48 e 72 h pós-ICP, foi realizada uma ressonância magnética cardíaca (RMC) utilizando um escâner 1,5-T (Philips Achieve, Philips Medical Systems, Best, Países Baixos). Foram utilizadas imagens de precessão livre em estado estacionário (TR 3,0 ms, TE 1,5 ms; ângulo de inclinação 60°) para calcular os volumes ventriculares esquerdos, a FEVE e a massa. Foram obtidas imagens de realce gadolínio precoces (2 min pós-injeção) e tardias (10 min pós-injeção) nos mesmos planos de eixo curto após a injeção de 0,2 mmol/kg de quelato de gadolínio (Dotarem, Guerbet, Paris, França) para calcular a obstrução microvascular (OMV) e o tamanho do infarto (TI), utilizando um software off-line (Circle Cardiovascular Imaging, Calgary, Alberta, Canadá). O realce precoce do gadolínio foi realizado a 2 min pós-injeção para calcular a extensão da OMV (massa de zona sem contraste das mesmas janelas de eixo curto). O realce tardio do gadolínio foi realizado com um tempo de inversão variando de 250 a 350 ms e com parâmetros de leitura de gradiente de eco (TR 6,0 ms; TE 3,0 ms; ângulo de inclinação de 25°). Todas as medidas foram obtidas por um revisor cegado de fora da instituição (A. M. F.), o qual não sabia qual era a atribuição do tratamento.

PLANO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA. Foram testados dois desfechos primários: taxa de resolução do segmento ST e patência angiográfica antes da ICP. Os desfechos secundários foram: tamanho do infarto por RMC de realce tardio e fluxo microvascular conforme avaliado pela perfusão de contraste após ICP e RMC a 48 h, bem como FEVE aos 6 meses. Também foi avaliada a proporção de pacientes que atendem às diretrizes atuais para recebimento de cardioversor-desfibrilador implantável automático no seguimento (20).

Com base em dados piloto (14), antecipamos a randomização de 100 pacientes para alcançar significância estatística ($p < 0,05$ utilizando tabelas de contingência para variáveis dicotômicas e teste t unilateral não pareado para variáveis contínuas) entre grupos de tratamento no desfecho primário. Os dados foram analisados quanto a possíveis fatores de confusão, incluindo dados demográficos, medicamentos do paciente

e características da doença. Era esperado que o grupo com alto IM/ICP apresentasse > 50% de resolução do segmento ST em 80% dos casos vs. 50% dos casos no grupo apenas ICP depois de todas as intervenções terem sido concluídas. Com base nos dados piloto, também projetamos uma taxa de patência angiográfica precoce esperada de pelo menos 50% no grupo alto IM/ICP vs. 20% no grupo apenas ICP. Os desfechos secundários (TI e OMV por RMC na alta hospitalar e medidas de seguimento de 6 meses da FEVE) não foram analisados quanto a cálculos de energia porque não havia dados piloto disponíveis sobre essas variáveis.

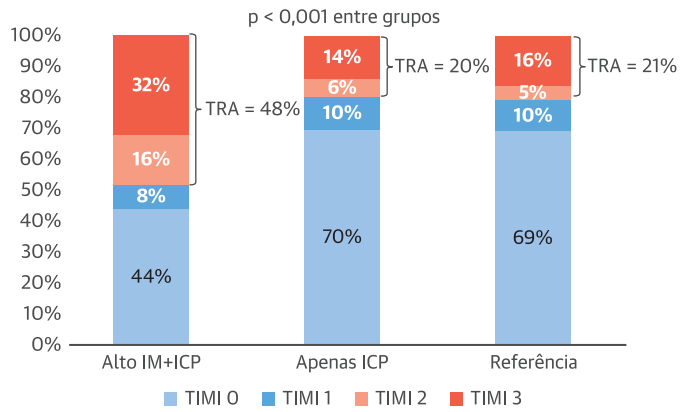
Embora a hipótese testada tenha sido de que os impulsos de alto IM guiados por USD reduziriam a OMV e melhorariam a função sistólica quando adicionados à ICP, foi utilizado um teste t bilateral não pareado para comparar os desfechos do tratamento para garantir que nenhum efeito prejudicial fosse observado. A resolução do segmento ST foi comparada entre os grupos de tratamento tanto como uma variável contínua (percentual de alteração da elevação máxima do segmento ST) como também como uma variável dicotômica ≥ 50% de resolução do segmento ST como ponto de corte. A taxa de recanalização angiográfica foi definida como fluxo TIMI graus 2 ou 3 no vaso infartado, sendo analisada pré- e pós-ICP. Diferenças proporcionais nos desfechos primários e secundários foram comparadas por meio de tabelas de contingência (teste qui-quadrado com tabelas de contingência 2 × 2 ou teste exato de Fisher).

As tabelas de contingência também foram utilizadas para comparar as diferenças em quaisquer variáveis demográficas, aqui utilizando tabelas 3 × 2 que também incluíram o grupo de referência.

RESULTADOS

A idade média nos pacientes randomizados e nos grupos de referência foi de 59 anos, não havendo diferenças no tamanho corporal ou no sexo (Tabela 1). Também não houve diferenças na proporção de pacientes com histórico de hipertensão, hiperlipidemia, diabetes ou tabagismo (Tabela 1). O grupo com alto IM/ICP apresentou mais pacientes com betabloqueadores no momento da chegada. O tempo total de sonotrombólise (pré e pós-ICP) foi uma mediana de 50 min. Os tempos de sonotrombólise pré-ICP variaram de 0 a 66 min (mediana de 18 min). Pressupondo uma taxa de infusão 1,5 mL/min, a dose média de Definity antes da ICP foi de 25 mL da diluição de 5%. Um total de oito pacientes não foi submetido à sonotrombólise pós-ICP: seis deles devido a toda a dose de Definity (dois frascos) ter sido administrada pré-ICP; e dois deles devido a morte ou instabilidade hemodinâmica durante a ICP. Os tempos porta-balão não foram diferentes entre os grupos de tratamento (78 ± 32 min para apenas ICP vs. 77 ± 26 min para alto IM/ICP; p = 0,42), mas foram mais longos no grupo de referência, obtendo ICP fora das janela semanal das 7 h às 19 h (96 ± 49 min; p < 0,001 em comparação aos grupos de tratamento). A distribuição dos tempos porta-balão nos grupos com alto IM/ICP e apenas ICP é exibida na Figura 3.

FIGURA 4 TRA pré-ICP



Percentual de pacientes com fluxo TIMI graus 0, 1, 2 e 3 por angiografia pré-ICP para os três grupos estudados. Abreviaturas conforme as Figuras 1, 2 e 3.

ACHADOS ANGIOGRÁFICOS. A recanalização do vaso infartado no primeiro angiograma antes da ICP foi observada em 24 dos 50 pacientes com alto IM/ICP (48%) em comparação a 10 dos 50 pacientes com apenas ICP (20%) < 0,001) (Figura 4). O grupo de referência teve uma taxa de recanalização semelhante ao grupo com apenas ICP (43 de 203; 21%). De modo semelhante, as taxas de fluxo TIMI grau 3 foram maiores no grupo alto IM/ICP (32% vs. 14% no grupo de apenas ICP e 16% no grupo de referência; p = 0,02). Dez pacientes (10%) não obtiveram recanalização do vaso culpado com um *stent* devido a: um vaso infartado aberto sem estenose significativa no momento da angiografia em três pa-

TABELA 2 Resolução de segmentos ST e valores de pico de troponina/CPK-MB

	Grupo de controle (apenas ICP) (n = 50)	Grupo de terapia (alto IM/ICP) (n = 50)	Valor de p
≥ 50% de resolução do segmento ST antes da ICP	2 (4)	16 (32)	< 0,001*
Resolução do segmento ST pós-ICP, %	50 (0-75)	67 (33-100)	0,011*
Pico de troponina, ng/mL	47 ± 8	40 ± 17	0,011†
Pico de CPK-MB, ng/mL	204 ± 105	165 ± 120	0,093†

Os valores são n (%), mediana (amplitude interquartil) ou média ± DP. *Teste de Mann-Whitney. †Teste t de Student.
CPK-MB = fração MB da creatinofosfoquinase; outras abreviaturas conforme a Tabela 1.

TABELA 3 Parâmetros da RMC a 48 a 72 h pós-ICP

	Grupo controle (apenas ICP)	Grupo de terapia (alto IM/ICP)	Valor de p*
FEVE, %	47 ± 10	52 ± 11	0,031
TI, g	40 ± 20	29 ± 22	0,026
OMV, g	8,5 ± 11,0	4,4 ± 5,6	0,095
OMV, g†	12,1 ± 13,3	5,0 ± 6,3	0,05

Os valores são média ± DP. *Teste de Mann-Whitney. †OMV em pacientes com infartos no território da artéria coronária descendente anterior esquerda. FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; OMV = obstrução microvascular; RMC = ressonância magnética cardíaca; TI = tamanho do infarto; outras abreviaturas conforme a Tabela 1.

cientes (dois com apenas ICP e um com alto IM/ICP); tentativa fracassada de abrir o vaso infartado (quatro pacientes com apenas ICP); doença de três vasos, que necessita de cirurgia de revascularização (um paciente do grupo apenas ICP); aspiração de trombo sem *stent* em um paciente (apenas ICP); e em um paciente, o vaso infartado foi considerado muito pequeno para tentativa de ICP (grupo apenas ICP). Após ICP emergente, o fluxo TIMI grau 3 no vaso infartado foi observado em 37 dos 50 pacientes com alto IM/ICP (74%) e em 30 dos 50 pacientes com apenas ICP (60%).

VALORES DO SEGMENTO ST E TEC. Resolução do segmento ST ≥ 50% antes da realização de angiografia em 16 pacientes com alto IM/ICP (32%) vs. 2 pacientes com apenas ICP (4%) (p < 0,001). Quantitativamente, a redução na porcentagem do segmento ST foi maior no grupo com alto IM/ICP após a primeira terapia antes da ICP, assim como após a ICP e o segundo período de terapia (Tabela 2). Os valores de pico para TEC foram menores no grupo alto IM/ICP (p = 0,011) (Tabela 2).

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CARDÍACA. Seis pacientes (12%) nos grupos alto IM/ICP e 13 (26%) no grupo apenas ICP não puderam completar o protocolo de RMC devido a claustrofobia (n = 11), insuficiência renal (n = 1), grampos metálicos (n = 2), morte antes da RMC (n = 2) ou instabilidade hemodinâmica (n = 3). Nos demais pacientes, o TI foi menor (p = 0,026) no grupo alto IM/ICP (Tabela 3), mas a extensão do OMV não foi significativamente diferente. Nos pacientes com artéria coronária descendente anterior esquerda com IAMCSST, houve uma tendência a ocorrência de menores graus de OMV no grupo alto IM/ICP (p = 0,05). O TI não foi diferente entre os pacientes com alto IM/ICP com recanalização angiográfica (23 ± 11%) vs. aqueles sem recanalização antes da ICP (23 ± 15%). Apesar da FEVE semelhante pela ecocardiografia com contraste biplano antes do tratamento randomizado (44 ± 11% do alto IM/ICP e 43 ± 10% do apenas ICP; p = 0,39), a FEVE na RMC foi significativamente maior no grupo alto IM/ICP a 72 h (51 ± 11% vs. 43 ± 10% apenas ICP; p = 0,01). A Ilustração Central e a Figura 5 são exemplos de alterações no ECG, angiográficas e de perfusão microvascular durante o período de tratamento, quando randomizados para alto IM/ICP vs. apenas ICP.

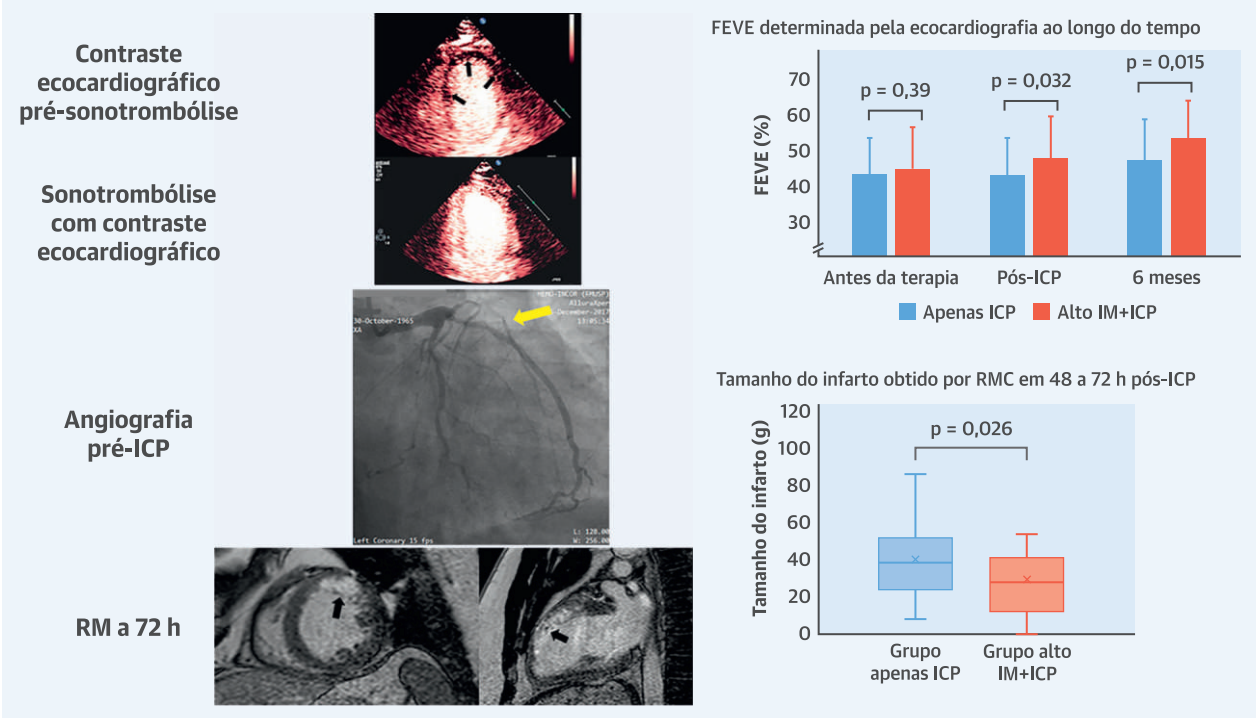
SEGUIMENTO ECOCARDIOGRÁFICO E CLÍNICO. A fração de ejeção basal antes da terapia randomizada não foi diferente entre os grupos (Tabela 4); a quantidade de segmentos exibindo defeitos de perfusão antes do tratamento randomizado (área de risco) também não foi diferente (7,4 ± 3,2 segmentos de apenas ICP vs. 7,5 ± 3,3 segmentos de alto IM/ICP; p = 0,85); e os escores de defeitos de perfusão foram semelhantes (Tabela 4). No entanto, houve uma FEVE significativamente maior no grupo com alto IM tratado imediatamente após o segundo tratamento por ultrassom (p < 0,032 comparado com apenas ICP). O escore de defeito de perfusão após a ICP também foi significativamente menor no grupo com alto IM/ICP (Tabela 4). Foram obtidas medições de eco de contraste de seguimento aos 1 e 6 meses para 44 pacientes em cada grupo. A melhoria na FEVE observada imediatamente após o tratamento randomizado no grupo alto IM/ICP permaneceu significativa aos 1 (p = 0,018) e 6 meses (p = 0,015) de seguimento. Os coeficientes de correlação intraclasse em medições repetidas com contraste de volume diastólico final, volume sistólico final e FEVE foram de 0,95, 0,98 e 0,75 respectivamente (p < 0,001 em todos).

Uma indicação para a colocação de desfibrilador para prevenção primária (FEVE ≤ 30% aos 6 meses de seguimento) esteve presente em 2 de 44 pacientes com alto IM/ICP (5%) em comparação a 8 de 44 pacientes com apenas ICP (18%) (p = 0,045). Com uma mediana de seguimento de 17 meses, oito pacientes (16%) morreram em ambos os grupos alto IM/ICP e apenas ICP.

DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo prospectivo randomizado em humanos que demonstrou um efeito benéfico suplementar da cavitação direcionada microvascular guiada por USD de microbolhas disponíveis comercialmente administradas via endovenosa durante IAMCSST agudo. Durações curtas de impulsos de alto IM (mediana 18 min) antes da ICP emergente não tiveram efeito sobre os tempos porta-dilatação, mas resultaram em proporções maiores de resolução do segmento ST e recanalização angiográfica antes da ICP. Além disso, no seguimento, observamos melhorias imediatas e sustentadas na função sistólica. Os efeitos benéficos de impulsos de alto IM foram evidentes na alta hospitalar, quando foi observada uma redução significativa no tamanho do infarto na RMC. A função sistólica foi semelhante entre os grupos antes da randomização, mas melhorias sustentadas na fração de ejeção

ILUSTRAÇÃO CENTRAL **Paciente com infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST tratado com sonotrombólise**



Mathias, Jr., W. et al. J Am Coll Cardiol. 2019;73(22):2832-42.

Um IAMCSST anterolateral agudo tratado com impulsos de alto IM durante uma infusão endovenosa de microbolhas. O painel superior mostra defeito microvascular em repouso (setas). Após 12 min de impulsos de alto IM, há resolução de supradesnivelamento do segmento ST e fluxo microvascular (setas pretas, painéis à direita) nos segmentos septal distal e apical. A angiografia realizada antes da ICP demonstrou que o fluxo TIMI grau 3 na artéria coronária descendente anterior (seta amarela) e a ressonância magnética (RM) a 72 h no painel inferior não demonstraram obstrução microvascular nem redução do tamanho do infarto (áreas planimétricas). IAMCSST = infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST; ICP = intervenção coronária percutânea; IM = índice mecânico; TIMI = trombólise em infarto do miocárdio.

foram observadas após o tratamento com alto IM/ICP. Além disso, parece não ter havido alteração nos tempos de segurança ou de porta-dilatação, sugerindo que a adição desse procedimento simples e seguro baseado em diagnóstico antes e depois da ICP pode efetivamente reduzir a OMV e suas complicações.

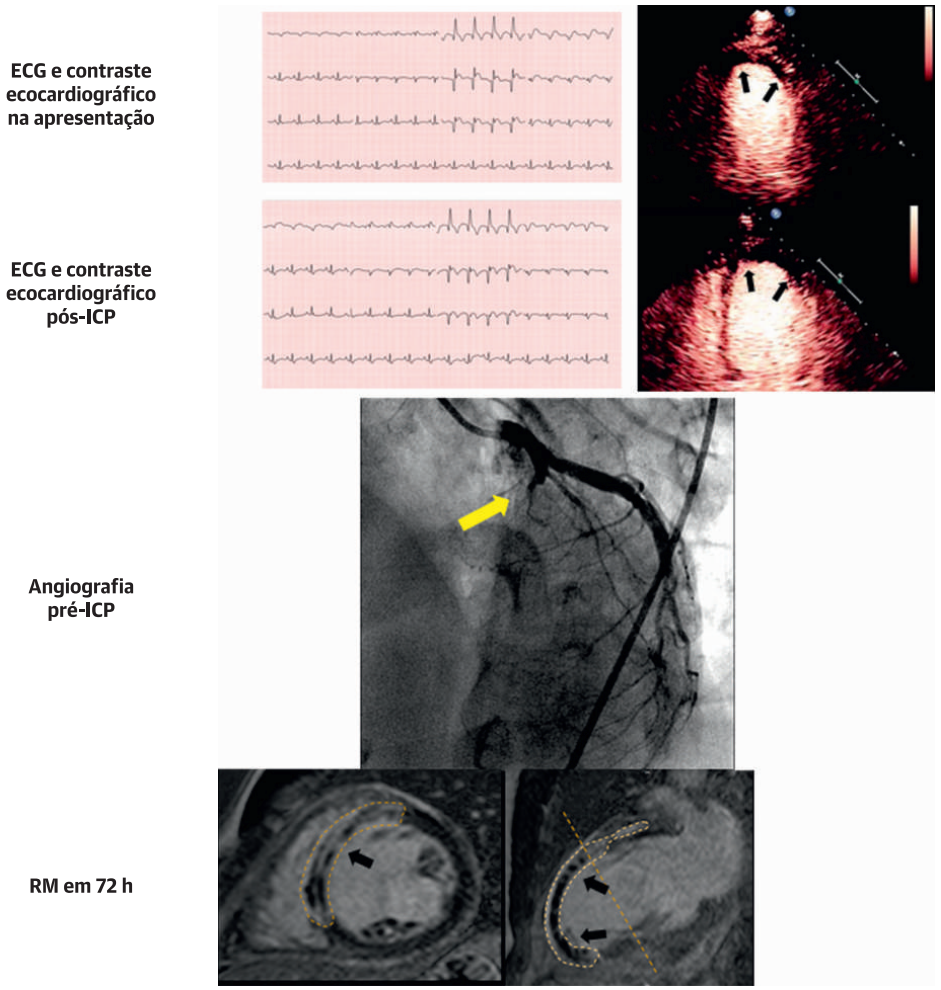
Os impulsos de alto IM utilizados no estudo atual são características padrão em um sistema de ultrassom e são, essencialmente, os mesmos utilizados para avaliar a função sistólica regional e global e a perfusão durante uma infusão de microbolhas comercialmente disponíveis (21-23).

Mecanisticamente, os impulsos de alto IM levaram a crescimento assimétrico e colapso das microbolhas, as quais, então, geram forças de cisalhamento que podem dissolver os trombos in vitro (24,25). Embora tenha sido demonstrado que durações de pulso mais longas em sistemas não diagnósticos melhoram o grau de dissolução do trombo (26,27), elas não estão disponíveis para uso diagnóstico e poderiam contribuir potencialmente para bioefeitos indesejados, como espasmo vascular coronariano (28) ou ruptura endotelial com hemorragia capilar (29,30). Não foi avaliada uma duração de pulso ideal para a dissolução do trombo, mas o presente estudo confirmou que os pulsos de ultrassom transtorácico de diagnóstico curto (duração < 5 μs) com um alto IM são capazes de alcançar melhores taxas de fluxo coronariano epicárdico e redução do TI no cenário de IAMCSST agudo.

Embora não possamos separar os efeitos microvasculares vs. epicárdicos do impulso de alto IM, supomos que tanto os efeitos da melhora do fluxo microvascular quanto a dissolução do trombo na artéria coronária tiveram participação no aumento das taxas de recanalização epicárdica.

Houve melhora na função sistólica nas medições imediatas pós-ICP da fração de ejeção somente no grupo com alto IM/ICP (Tabela 3). Embora um componente significativo desta melhoria possa estar relacionado à dissolução mecânica do trombo, resultando em um melhor fluxo no nível microvascular, a liberação de óxido

FIGURA 5 Pacientes com IAMCSST tratados com apenas ICP



As anormalidades do ECG e o defeito microvascular em repouso (setas) são demonstrados na linha de base (topo) e após a ICP primária. Não houve resolução de supradesnivelamento do segmento ST, e o defeito de perfusão permaneceu inalterado (parte inferior) nos segmentos distais septal e apical. A angiografia realizada antes da ICP demonstrou fluxo TIMI grau 0 na artéria coronária descendente anterior esquerda (seta amarela), e a RM em 72 h demonstrou obstrução microvascular na perfusão de primeira passagem e subsequentes imagens de realce tardio (áreas planimétricas). Abreviaturas conforme as Figuras 1, 2 e 3.

TABELA 4 Avaliações ecocardiográficas da função sistólica do ventrículo esquerdo e perfusão microvascular

Escore do DP	Grupo controle (apenas ICP)	Grupo de terapia (alto IM/ICP)	Valor de p
FEVE antes da terapia, %	43 ± 10	44 ± 11	0,39*
Pontuação do DP antes da terapia	1,76 ± 0,35	1,74 ± 0,39	0,830*
FEVE imediatamente pós-ICP, %	43 ± 10	47 ± 11	0,032*
Escore do DP imediatamente pós-ICP	1,72 ± 0,34	1,57 ± 0,35	0,032*
FEVE ao 1 mês, %	46 ± 11	52 ± 10	0,018*
FEVE aos 6 meses, %	47 ± 12	53 ± 10	0,015*
6 meses, %†	48 ± 11	53 ± 10	0,048*

Os valores são média ± DP. *Teste t de Student. †Após a remoção dos pacientes que estavam administrando betabloqueadores na apresentação.
DP = defeito de perfusão; outras abreviaturas conforme a Tabela 1.

nítrico da cavitação também pode ter participação. Após a ligadura da artéria coronária em modelos animais, o ultrassom de baixa frequência aplicado direta e distalmente à obstrução melhorou a função e perfusão tissular a jusante (31). Esse efeito foi revertido após a inibição da sintase do óxido nítrico. Após a oclusão da artéria ilíaca em um modelo de roedor, os impulsos diagnósticos de alto IM aplicados durante uma infusão endovenosa de microbolhas apresentaram melhoria do fluxo microvascular a jusante (15). Nesses mesmos modelos animais, os impulsos de alto IM apresentaram indução da liberação endotelial e eritrocitária de ATP, o que resulta em melhorias sustentadas no fluxo microvascular (16). Em nosso estudo, não observamos uma redução global na OMV,

mas demonstramos uma tendência para que isso ocorra em infartos da artéria coronária descendente anterior esquerda. No entanto, houve redução do tamanho do infarto e melhora imediata da função sistólica no grupo com alto IM/ICP ainda evidente antes da alta hospitalar e no seguimento de 6 meses. Embora essa melhora na função sistólica possa levar a reduções na indicação de colocação do desfibrilador de prevenção primária, serão necessários estudos maiores para determinar o efeito que ela terá na incidência de insuficiência cardíaca congestiva e de mortalidade.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO. Não há métodos com aceitação geral para quantificar a área de risco de modo não invasivo em seres humanos. Foi demonstrado que as avaliações ponderadas em T2 do edema se correlacionam mais estreitamente com o tamanho do infarto do que a área de risco real (32) e, portanto, elas não foram usadas para comparar os grupos neste estudo. Existe a possibilidade, portanto, de que nossas observações sobre a diminuição do tamanho do infarto e OMV tenham ocorrido devido a áreas de menor risco. Isso parece improvável com base em nossas observações de frações de ejeção semelhantes antes da randomização e demografias semelhantes (Tabela 1).

A administração de betabloqueadores na admissão foi maior nos pacientes randomizados para alto IM/ICP do que os pacientes com apenas ICP (14 vs. 5 pacientes respectivamente), o que pode afetar a área de risco e a recuperação da função (33). Todos os pacientes, no entanto, receberam betabloqueadores e estatinas de alta intensidade depois de entrarem no estudo e, portanto, essa diferença no início do estudo não deve ter afetado nossas medidas de desfecho. Além disso, a fração de ejeção aos 6 meses foi ainda maior no grupo com alto IM/ICP após os pacientes administrando betabloqueadores na admissão terem sido removidos da análise (Tabela 4).

CONCLUSÕES

Os impulsos transtorácicos de alto IM com USD direcionados ao miocárdio durante uma infusão de microbolhas comercialmente disponíveis podem desempenhar um papel complementar fundamental na restauração do fluxo epicárdico precoce e na redução do TI do miocárdio em pacientes com infarto agudo do miocárdio. Os efeitos da sonotrombólise foram observados no início do período de tratamento antes da ICP emergente, mas resultaram em melhorias sustentadas na função sistólica e em redução da necessidade de desfibriladores no seguimento de 6 meses. O período de tempo limitado em que o ultrassom pode ser aplicado antes da ICP pode ter limitado sua eficácia. Portanto, são necessários mais estudos para determinar se um ultrassom portátil e as microbolhas comercialmente disponíveis poderiam ser fornecidos em ambulância, no ponto de contato com o paciente, para reduzir ainda mais o tamanho do infarto e melhorar os desfechos dos pacientes.

AGRADECIMENTOS. Os autores agradecem a Creusa Maria Roveri Dal Bó pelo apoio bioestatístico ao estudo e a Megan Hoesing por seu auxílio a na preparação do manuscrito. Os autores agradecem também a Nadia Luana e Erica Prado Viana pela coordenação de seus estudos e auxílio na coleta de dados. Os autores agradecem também à Microvascular Therapeutics LLC e à Lantheus Medical Imaging Inc. pelo fornecimento dos frascos de Definity para a realização deste estudo.

CORRESPONDÊNCIA. Dr. Thomas R. Porter, University of Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska 68198-2265, EUA. E-mail: trporter@unmc.edu. Twitter: @unmc.

PERSPECTIVAS

COMPETÊNCIA EM CONHECIMENTO MÉDICO. A cavitação ultrassônica de microbolhas administradas por meio endovenoso pode aumentar a patência epicárdica precoce, reduzir o tamanho do infarto e melhorar a função sistólica em pacientes com IAMCSST submetidos a ICP primária. São necessários mais estudos para determinar a frequência ultrassônica e a duração de pulso ideais para a ruptura do trombo coronariano e para entender os papéis relativos dos efeitos microvasculares e epicárdicos nos desfechos clínicos quando essa tecnologia for utilizada.

REFERÊNCIAS

1. Pollack CV Jr., Braunwald E. 2007 Update to the ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: implications for emergency department practice. Ann Emerg Med 2008;51:591-606.

2. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2013;61: e78-140.

3. Bazzino O, Monaco R, Mario B, et al. Management of acute coronary syndromes in developing countries: acute coronary events-a multinational survey of current management strategies. Am Heart J 2011;162:852-9.

4. Niccoli G, Burzotta F, Galiuto L, Crea F. Myocardial no-reflow in humans. J Am Coll Cardiol 2009;54:281-92.

5. Aggarwal S, Xie F, High R, Pavlides G, Porter TR. Prevalence and predictive value of microvascular flow abnormalities after successful contemporary percutaneous coronary intervention in acute ST-segment elevation myocardial infarction. J Am Soc Echocardiogr 2018;31:674-82.

6. Nicolau JC, Main LN, Vitola J, et al. ST segment resolution and late (6 month) left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 2003;91:451-3.

7. Tsutsui JM, Elhendy A, Anderson JR, Xie F, McGrain AC, Porter TR. Prognostic value of dobutamine stress myocardial contrast perfusion echocardiography. Circulation 2005;112:1444-50.

8. Trindade MLZH, Caldas MA, Tsutsui JM, et al. Determination of size and transmural extent of acute myocardial infarction by real-time myocardial perfusion echocardiography: a comparison with magnetic resonance imaging. J Am Soc Echocardiogr 2007;20:126-35.

9. Hoffman R, von Bardeleben S, Kasprzak JD, et al. Analysis of regional left ventricular function by cineventriculography, cardiac magnetic resonance imaging, unenhanced and contrastenhanced echocardiography: a multicenter comparison of methods. J Am Coll Cardiol 2006; 47:121-8.

10. Xie F, Lof J, Everbach C, et al. Treatment of acute intravascular thrombi with diagnostic ultrasound and intravenous microbubbles. J Am Coll Cardiol Img 2009;2:511-8.

11. Xie F, Lof J, Matsunaga T, et al. Diagnostic ultrasound combined with glycoprotein IIb/IIa targeted microbubbles improves microvascular recovery after acute coronary thrombotic occlusions. Circulation 2009;119:1378-85.

12. Xie F, Slikkerverr J, Gao S, et al. Coronary and microvascular thrombolysis with guided diagnostic ultrasound and microbubbles in acute ST segment elevation myocardial infarction. J Am Soc Echocardiogr 2011;24:1400-8.

13. Xie F, Gao S, Wu J, et al. Diagnostic ultrasound induced inertial cavitation to non- invasively restore coronary and microvascular flow in acute myocardial infarction. PloS One 2013;8:e69780.

14. Mathias W Jr., Tsutsui JM, Porter TR. Diagnostic ultrasound impulses improve microvascular flow in patients with STEMI receiving intravenous microbubbles. J Am Coll Cardiol 2016;68:2031-2.

15. Belcik JT, Mott BH, Xie A, et al. Augmentation of limb perfusion and reversal of tissue ischemia produces by ultrasound- mediated microbubble cavitation. Circ Cardiovasc Imaging 2015;8: e002979.

16. Belcik JT, Davidson BP, Xie A, et al. Augmentation of muscle blood flow by ultrasound cavitation is mediated by ATP and purinergic signaling. Circulation 2017;135:1240-52.

17. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr 2015;28:1-39.

18. The TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial - phase 1 findings. N Engl J Med 1985;312:932-6.

19. Spitaleri G, Brugaletta S, Scalone G, et al. Role of ST-segment resolution in patients with STsegment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention (from the 5-Year Outcomes of the EXAMINATION [Evaluation of the Xience-V Stent in Acute Myocardial Infarction] Trial). Am J Cardiol 2018; 121:1039-45.

20. Russo AM, Stainback RF, Bailey SR, et al. ACCF/HRS/AHA/ASE/HFSA/SCAI/SCCT/SCMR 2013 appropriate use criteria for implantable cardioverter-defibrillators and cardiac resynchronization therapy: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, Heart Rhythm Society, American Heart Association, American Society of Echocardiography, Heart Failure Society of America, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. J Am Coll Cardiol 2013;61:1318-68.

21. Caldas MA, Tsutsui JM, Kowatsch I, et al. Value of myocardial contrast echocardiography for predicting left ventricular remodeling and segmental functional recovery after left anterior wall acute myocardial infarction. J Am Soc Echocardiogr 2004;17:923-32.

22. Porter TR, Adolphson M, High RR, et al. Rapid detection of coronary artery stenoses with realtime perfusion echocardiography during regadenoson stress. Circ Cardiovasc imaging 2011;4: 628-35.

23. Leong-Poi H, Le E, Rim SJ, Sakuma T, Kaul S, Wei K. Quantification of myocardial perfusion and determination of coronary stenosis severity during hyperemia using real-time myocardial contrast echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2001; 14:1173-82.

24. Miller DL. Particle gathering and microstreaming near ultrasonically activated gas-filled micropores. J Acoust Soc Am 1988;84: 1378-87.

25. Chen X, Leeman JE, Wang J, Pacella JJ, Villanueva FS. New insights into mechanisms of sonothrombolysis using ultra-high-speed imaging. Ultrasound Med Biol 2014;40:258-62.

26. Wu J, Xie F, Kumar, et al. Improved sonothrombolysis from a modified diagnostic transducer delivering impulses containing a longer pulse duration. Ultrasound Med Biol 2014;40: 1545-53.

27. Leeman JE, Kim JS, Yu FT, et al. Effect of acoustic conditions on microbubble-mediated microvascular sonothrombolysis. Ultrasound Med Biol 2012;38:1589-98.

28. Roos ST, Juffermans LJ, van Royen N, et al. Unexpected high incidence of coronary vasoconstriction in the Reduction of Microvascular Injury Using Sonolysis (ROMIUS) trial. Ultrasound Med Biol 2016;42:1919-28.

29. Miller DL, Driscoll EM, Dou C, Armstrong WF, Lucchesi BR. Microvascular permeabilization and cardiomyocyte injury provoked by myocardial contrast echocardiography in a canine model. J Am Coll Cardiol 2006;47:1464-8.

30. Ay T, Havaux X, Van Camp G, et al. Destruction of contrast microbubbles by ultrasound. Effects on myocardial perfusion, coronary perfusion pressure, and microvascular integrity. Circulation 2001;104: 461-6.

31. Siegel RJ, Suchkova VN, Miyamoto T, et al. Ultrasound energy improves myocardial perfusion in the presence of coronary occlusion. J Am Coll Cardiol 2004;44:1454-8.

32. Kim HW, Assche LV, Jennings RB, Wince WB. Relationship of T2-weighted MRI myocardial hyperintensity and the ischemic area at risk. Circulation Res 2015;117:254-65.

33. Niccoli G, Scalone G, Lerman A, Crea F. Coronary microvascular obstruction in acute myocardial infarction. Eur Heart J 2016;37: 1024-33.

PALAVRAS-CHAVE infarto agudo do miocárdio, microbolhas, ultrassom

COMENTÁRIO EDITORIAL

Sonotrombólise: uma terapia adjuntiva ao tratamento do infarto agudo do miocárdio

Pedro A. Lemos, Marcelo Franken*

A doença coronária e, em particular, sua forma mais aguda, o infarto do miocárdio, figuram entre os principais problemas de saúde no mundo moderno. Somente no Brasil, entre os anos de 2007 e 2017, houve um aumento de 22,3% no número de óbitos por infarto. Atualmente, aproximadamente 100 mil pessoas morrem a cada ano no Brasil em decorrência de um episódio de infarto ou de suas complicações imediatas. No sistema público de saúde brasileiro, a taxa de mortalidade hospitalar para pacientes internados com infarto agudo do miocárdico foi de 10,49% no ano de 2018 (dados extraídos do DATASUS).

Diversas modalidades terapêuticas foram validadas para reduzir a morbimortalidade do infarto agudo do miocárdico. Fazem parte desse arsenal a vigilância em unidade de internação dedicada para a ocorrência de arritmia maligna, com sua pronta identificação e tratamento, além de esquemas farmacológicos com ação antitrombótica (p.e. ácido acetilsalicílico, bloqueadores do receptor P2Y12 plaquetário e anticoagulantes) ou cardioprotetora (p.e. betabloqueadores).[1, 2] Entretanto, apesar de terem eficácia comprovada, nenhum daqueles tratamentos atua sobre o estrato fisiopatológico básico do infarto: a oclusão aguda da artéria coronária. Entretanto, nas últimas décadas, o desenvolvimento de estratégias efetivas direcionadas ao reestabelecimento precoce do fluxo coronário permitiu inserir a desobstrução da artéria culpada como o pilar principal sobre o qual se assenta o multifacetado tratamento do infarto agudo do miocárdio.[3] Nesse contexto, a trombólise sistêmica e/ou a angioplastia primária são hoje parte integrante obrigatória de qualquer esquema terapêutico para o infarto agudo.

O tempo entre o início dos sintomas e o restabelecimento do fluxo coronariano através da abertura da artéria (i.e. o tempo total de isquemia miocárdica aguda) é sabido como um dos principais moduladores do sucesso terapêutico e do prognóstico.[4] Esforços são hoje dispendidos para otimizar o atendimento com o intuito de reduzir o "tempo de artéria fechada". Particularmente no caso da angioplastia primária, hoje considerada o tratamento padrão-ouro do infarto, atrasos na transferência para centros especializados e na própria realização do procedimento invasivo podem implicar em perda significativa da efetividade terapêutica global. Além disso, mesmo em pacientes submetidos a rápida recanalização da artéria aguda epicárdica, pode restar, em uma proporção significativa dos pacientes, obstrução residual da microvasculatura coronária, o que eleva o grau de injúria miocárdica.[5]

O trabalho de Mathias Jr et al. tem potencial para ampliar marcadamente o benefício clínico da angioplastia coronária em pacientes com infarto agudo. Pela primeira vez em um estudo randomizado em humanos, demonstrou-se que a utilização não invasiva de ondas ultrassom e de contraste de microbolhas intravenoso, através de técnicas convencionais já disponíveis comercialmente, quando aplicados antes da angioplastia primária, é capaz de: i) aumentar a chance de recanalização da artéria e resolução do supradesnivelamento do segmento ST (até mesmo antes da angioplastia) ii) melhorar a função sistólica do ventrículo esquerdo e reduzir o tamanho do infarto.

A chamada "sonotrombólise" baseia-se no princípio de que quando impulsos de ultrassom de alto índice mecânico incidem sobre microbolhas, injetadas por via intravenosa, ocorre cavitação das microbolhas, o que cria forças de cisalhamento capazes de dissolver trombos coronários e microvasculares, além induzir a liberação de óxido nítrico por células endoteliais e hemácias.

No estudo de Mathias Jr et al., um grupo de 100 pacientes admitidos com infarto do miocárdio encami-

*Hospital Israelita Albert Einstein.

nhados para angioplastia primária foi sorteado para o tratamento com sonotrombólise ou para o tratamento somente intervencionista (grupo controle). Naqueles alocados para o novo tratamento, a sonotrombólise (i.e. impulsos de alto índice mecânico aplicados por meio de ultrassom diagnóstico sobre a região do infarto durante a infusão de contraste intravenoso) foi realizada imediatamente antes e após a angioplastia primária. Em todos os pacientes foram aferidas as taxas de recanalização arterial e de resolução do segmento ST, além do tamanho do infarto (por ressonância magnética) e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

A resolução do segmento ST antes da angioplastia ocorreu em 32% dos pacientes tratados com sonotrombólise e em somente 4% do grupo controle. De maneira semelhante, a recanalização angiográfica ocorreu antes da intervenção em 48% dos pacientes submetidos a sonotrombólise e em 20% dos controles ($p<0.01$ para ambos os resultados). Em linha com esses achados, o grupo sonotrombólise apresentou menor tamanho do infarto, maior fração de ejeção imediatamente após a angioplastia e aos 6 meses, além de menor necessidade de indicação de desfibrilador implantável.

O desenvolvimento de estratégias adjuvantes ao tratamento do infarto agudo, como a sonotrombólise, é de extrema valia nos dias atuais. Apesar de representarem grandes avanços terapêuticos, os resultados obtidos com a técnicas atuais (angioplastia e trombólise venosa) ainda se apresentam subótimos e, portanto, potencialmente aperfeiçoáveis em diversas situações. Particularmente em países de baixo poder aquisitivo e/ou localizações de baixo acesso a centros médicos de alta complexidade, são bem-vindas e de importância eventuais estratégias que venham a amplificar o potencial prognóstico de pacientes com infarto agudo.[6, 7] Não invasiva, a utilizar insumos já disponíveis comercialmente, aplicável em ambiente de tecnologia relativamente baixa, a sonotrombólise apresenta-se como uma possibilidade promissora, a ser incorporada na prática médica com relativa facilidade.

Os atuais resultados permitem avançar os estudos com a sonotrombólise para melhor investigar seus efeitos em diferentes populações e em diferentes cenários clínicos como, por exemplo, seu potencial em melhorar a evolução de pacientes com infarto agudo submetidos a trombólise sistêmica, ou aqueles com instabilidade hemodinâmica, ou sem supradesnivelamento ST com critérios nítidos para recanalização, ou ainda pacientes com janela de tempo além da 12 horas do início da dor.

REFERÊNCIAS

1. Mont'Alverne-Filho JR, Rodrigues-Sobrinho CR, Medeiros F, Falcão FC, Falcão JL, Silva RC, Croce KJ, Nicolau JC, Valgimigli M, Serruys PW and Lemos PA. Upstream clopidogrel, prasugrel, or ticagrelor for patients treated with primary angioplasty: Results of an angiographic randomized pilot study. Catheter Cardiovasc Interv. 2016;87:1187-93.

2. Ribeiro HB and Lemos PA. Seeking actual benchmarks in acute coronary syndromes for European countries: insights from the EURHOBOP registry. Heart. 2014;100:1147-8.

3. Nicolau JC, Lemos PA, Wajngarten M, Giraldez RR, Serrano CV, Martinez EE, Baracioli LM, Kalil R, Jatene FB, Dallan LA, Puig LB and Stolf NA. The role of invasive therapies in elderly patients with acute myocardial infarction. Clinics (Sao Paulo). 2009;64:553-60.

4. Lee CH, van Domburg RT, Hoye A, Lemos PA, Tanabe K, Smits PC, van der Giessen WJ, de Feyter P and Serruys PW. Predictors of survival after contemporary percutaneous coronary revascularization for acute myocardial infarction in the real world. J Invasive Cardiol. 2004;16:627-31.

5. Modolo R, Figueiredo VN, Moura FA, Almeida B, Quinaglia e Silva JC, Nadruz W, Jr., Lemos PA, Coelho OR, Blaha MJ, Sposito AC and Brasilia Heart Study G. Coronary artery calcification score is an independent predictor of the no-reflow phenomenon after reperfusion therapy in acute myocardial infarction. Coron Artery Dis. 2015;26:562-6.

6. Franken M, Giugliano RP, Goodman SG, Baracioli LM, Godoy LC, Furtado RHM, Lima FG and Nicolau JC. Performance of acute coronary syndrome approaches in Brazil. A report from the BRACE (Brazilian Registry in Acute Coronary syndromEs). Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes. 2019.

7. Makdisse M, Katz M, Correa Ada G, Forlenza LM, Perin MA, de Brito Junior FS, Nascimento TC, Gomes IM, Franken M, Knobel M, Pesaro AE, dos Santos OF, Cendoroglo Neto M and Lottenberg CL. Effect of implementing an acute myocardial infarction guideline on quality indicators. Einstein (Sao Paulo). 2013;11:357-63.

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY
Vol. 73, No. 21, 2019
ISSN 0735-1097
https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.478
© 2019 POR AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION
PUBLICADO POR ELSEVIER

COMPARAÇÃO DE DIRETRIZES NO JACC

Diretrizes do ACC/AHA vs. diretrizes da ESC sobre insuficiência cardíaca

Comparação de diretrizes no JACC

Peter van der Meer, MD, PHD,[a,*] Hanna K. Gaggin, MD, MPH,[b,*] G. William Dec, MD[b]

RESUMO

As diretrizes do American College of Cardiology/American Heart Association de 2013 (com atualizações em 2016 e 2017) e da European Society of Cardiology de 2016 oferecem diretrizes clínicas práticas e baseadas em evidências para o diagnóstico e tratamento da insuficiência cardíaca (IC) aguda e crônica. As diretrizes abordam testes invasivos e não invasivos para estabelecer o diagnóstico de IC com fração de ejeção reduzida e IC com fração de ejeção preservada. Uma grande evidência de ensaio clínico sustenta o uso de terapia médica orientada por diretrizes e terapias baseadas em dispositivos para o manejo melhor dos pacientes com IC com fração de ejeção reduzida. Recomendações específicas também são fornecidas para a IC com fração de ejeção preservada, embora as evidências sejam substancialmente mais fracas. O manejo de comorbidades clínicas agora é abordado nas duas diretrizes. A IC aguda e a doença em estágio final que necessitem de terapias avançadas também são discutidas. Esta revisão compara recomendações específicas em todo o espectro de fenótipos da IC e a gravidade da doença, destaca as áreas em que existem diferenças e lista estudos resultantes publicados desde as últimas diretrizes. (J Am Coll Cardiol 2019;73;2756-68) © 2019 pela American College of Cardiology Foundation.

Diretrizes de prática do American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) e da European Society of Cardiology (ESC) oferece aos clínicos uma abordagem baseada em evidências para o manejo de pacientes com insuficiência cardíaca (IC) aguda ou crônica. As diretrizes foram desenvolvidas por especialistas em conteúdo e são atualizadas regularmente para refletir novos dados clínicos, principalmente relacionados a achados cruciais de ensaios clínicos randomizados. As diretrizes do ACC/AHA (DACC) foram atualizadas extensivamente em 2013 e tiveram atualizações específicas em 2016 e 2017 (1-3). As diretrizes da ESC (DESC) foram revisadas mais recentemente em 2016 (4). Consequentemente, as recomendações variam com base na diferença do período em que os dados ficaram disponíveis e o peso dos resultados entre os painéis de consenso. As diretrizes fornecem recomendações por classe e nível de evidência (Tabela 1). Apesar de o escopo ser vasto, muitas recomendações focam no manejo da IC crônica com fração de ejeção reduzida (ICFEr). Isso reflete os muitos ensaios clínicos positivos que demonstram a efi-

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

[a]Department of Cardiology, University Medical Center Groningen, Groningen, Países Baixos; e [b]Cardiology Division, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts, EUA. *Drs. van der Meer e Gaggin contribuíram igualmente neste trabalho. Dr. Gaggin é suportado em parte pelo Clark Fund for Cardiac Research Innovation (Fundo Clark para Inovação em Pesquisa Cardíaca). Dr. van der Meer tem atuado como palestrante da Novartis, Vifor Pharma, Boston Scientific e AstraZeneca; e que recebeu bolsa de pesquisa da AstraZeneca, Corvidia, Chic e Vifor Pharma. Dr. Gaggin recebeu bolsa de pesquisa da Roche Diagnostics, Jana Care, Novartis e Ortho Clinical; recebeu rendimentos de consultoria da Roche Diagnostics e Merck; e recebeu pagamentos de pesquisa de comitês de desfecho clínico da Radiometer. Dr. Dec informou não ter relações relevantes para o conteúdo deste artigo a serem declaradas. Michele Hamilton, MD, serviu como editora associada convidada e P.K. Shah, MD, atuou como Editora-chefe convidada para este artigo.

Manuscrito recebido em 24 de outubro de 2018; manuscrito revisado recebido em 6 de fevereiro de 2019, aprovado em 7 de março de 2019.

JACC Vol. 73, No. 21, 2019
4 de junho de 2019: 2756-68

ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

ACC/AHA = American College of Cardiology/American Heart Association

ARM = antagonista do receptor mineralocorticoide

BNP = peptídeo natriurético tipo B (*B-type natriuretic peptide*)

BRA = bloqueador dos receptores de angiotensina

BRE = bloqueio do ramo esquerdo

CDI = cardioversor-desfibrilador implantável

CR = classe de recomendação

DAC = doença arterial coronariana

DACC = diretrizes de prática do American College of Cardiology/American Heart Association

DESC = diretrizes da European Society of Cardiology

ECA = enzima conversora da angiotensina

ECR = ensaio clínico randomizado

ESC = European Society of Cardiology

FA = fibrilação atrial

FEVE = fração de ejeção ventricular esquerda

IC = insuficiência cardíaca

ICFEi = insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária

ICFEp = insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

ICFEr = insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida

IM = infarto do miocárdio

IRAN = inibidor do receptor da angiotensina neprilisina

NE = nível de evidência

NT-proBNP = peptídeo natriurético tipo B N-terminal (*N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*)

NYHA = New York Heart Association

TMOD = terapia médica orientada por diretrizes

TRC = terapia de ressincronização cardíaca

VE = ventricular esquerdo

cácia de terapias farmacológicas e baseadas em dispositivo na população. São disponibilizadas recomendações específicas com relação ao manejo da IC com fração de ejeção preservada (ICFEp), porém, em grande parte, os tratamentos se demonstraram ineficazes nessa condição. As diretrizes também se concentraram em estratégias que visam a prevenção da IC e o tratamento precoce da disfunção assintomática do ventrículo esquerdo (VE). Da mesma forma, mais reconhecimento da importância de comorbidades médicas levou a recomendações específicas de tratamento. Esta revisão resume as principais recomendações quanto ao diagnóstico e tratamento de cardiomiopatias e IC sintomática. Embora as diretrizes tenham muitas semelhanças (Figura 1), as diferenças também são destacadas na (Ilustração Central). Por último, estudos novos e importantes que foram publicados após as diretrizes estão listados dentro de seções relevantes porque podem influenciar revisões futuras da diretriz (Tabela 2).

CLASSIFICAÇÕES DA DOENÇA: CONTEXTO

A síndrome clínica da IC pode resultar de doenças do pericárdio, miocárdio, endocárdio ou válvulas cardíacas. No entanto, a maioria dos pacientes apresenta sintomas relacionados a função miocárdica prejudicada do VE. Anormalidades da função sistólica e diastólica coexistem, independentemente da fração de ejeção. A fração de ejeção do VE (FEVE) continua a ser crucial na classificação porque era originalmente usada para diferenciar ICFEr e avaliar sua fisiopatologia e resposta à terapia. Ensaios clínicos que demonstraram um benefício na mortalidade foram conduzidos nessa população. ICFEr é definida por síndrome de IC clínica com FEVE ≤40%, enquanto a ICFEp engloba pacientes com IC com FEVE ≥50%. Os critérios da ESC precisam de achados adicionais de sustentação, além de sinais ou sintomas de IC, e incluem níveis elevados de peptídeo natriurético bem como evidências objetivas de alterações estruturais ou funcionais. Anormalidades estruturais principais incluem crescimento do átrio esquerdo ou aumento da massa do VE; alterações funcionais compatíveis com a disfunção diastólica, incluindo parede septal e lateral <9 cm/s com e' médio e E/e' >13 (5). Um terceiro grupo foi recentemente caracterizo: IC com fração de ejeção intermediária (ICFEi) (FEVE = 40% a 49%).

DESTAQUES

- IC é uma condição progressiva e altamente prevalente associada a morbidade e mortalidade consideráveis.
- Diretrizes de prática sobre IC oferecem uma abordagem contemporânea, baseada em evidência para diagnóstico e tratamento.
- Recomendações de diretrizes do American College of Cardiology e da European Society of Cardiology para diferentes fenótipos de IC têm semelhanças e discordâncias.
- Embora opções de tratamento eficazes existam para IC com fração de ejeção reduzida, novas terapias para IC com fração de ejeção preservada e ICA são necessárias com urgência.

ESTRATÉGIAS PREVENTIVAS

Início da IC pode ser retardado ou evitado com intervenções voltadas à modificação dos fatores de risco (estágio A) ou tratamento da disfunção assintomática do VE (estágio B). A hipertensão arterial é um fator de risco importante para o desenvolvimento de ICFEr e ICFEp, e o tratamento demonstra reduzir o risco de incidente de IC em cerca de 50%. Diuréticos, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA), bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) ou betabloqueadores demonstraram ser eficazes e são recomendados em ambas as diretrizes. A DESC também comenta sobre os resultados do estudo SPRINT (*Systolic Blood Pressure Intervention Trial*/Ensaio de intervenção sobre pressão arterial sistólica), que demonstrou que a hipertensão deve ser tratada com um objetivo inferior (pressão arterial sistólica <120 mmHg) em pacientes hipertensos com mais idade ou de alto risco (6). As diretrizes recomendam tratamento agressivo com estatinas em pacientes com alto risco de doença arterial coronariana, tabagismo e limitação no consumo de álcool.

Obesidade e resistência à insulina, com ou sem diabetes mellitus manifesta, são fatores de risco importantes para o desenvolvimento de IC. A DESC cita dados recentes sobre a eficácia da empagliflozina (inibidor do transportador-2 de glicose de sódio) na redução da mortalidade e hospitalizações por IC (7); outras classes de agentes não demonstraram reduzir o risco de eventos cardiovasculares e podem aumentar o risco de IC (por exemplo, pioglitiazona).

Biomarcadores também podem ser úteis na identificação de pacientes de risco. O ensaio STOP-HF (*St. Vincent's Screening To Prevent Heart Failure Study*/Estudo do hospital de St. Vincent sobre triagem para

TABELA 1 Classe de recomendação da ACC/AHA e classificação da ESC

Classes de recomendação	Definições	Palavras sugeridas
Classe I Benefício >>> risco	Evidências e/ou concordância geral de que um tratamento ou procedimento determinado é benéfico, útil, eficaz	É recomendado/é indicado*† É útil, benéfico†
Classe IIa Benefícios >> risco	Peso das evidências está em favor da utilidade	Deve ser considerado* É razoável†
Classe IIb Benefícios ≥ risco	Utilidade/eficácia menos bem estabelecida por evidência/opinião	Pode ser considerado* Pode ser razoável† Pode ser útil/efetivo†
Classe III Nenhum benefício	Evidência ou concordância geral de que o devido tratamento do procedimento não é útil/efetivo, e em alguns casos pode ser prejudicial	Não é recomendado*† Pode causar danos†

*Diretrizes da European Society of Cardiology (ESC). †Diretrizes do American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA).

prevenir insuficiência cardíaca) avaliou pacientes >40 anos de idade com fatores de risco cardiovascular ou doença cardíaca, descobrindo que o cuidado colaborativo com pacientes que apresentavam elevação menor do peptídeo natriurético tipo B (BNP) reduziu a taxa combinada de disfunção sistólica do VE e IC manifesta (8). Da mesma forma, o uso serial de biomarcadores (BNP e/ou troponina) em conjunto com a ecocardiografia serial pode ajudar na identificação de pacientes em risco de receber esquemas quimioterápicos cardiotóxicos (particularmente, antraciclinas ou trastuzumabe). No entanto, nenhuma diretriz recomenda ainda essa abordagem.

DISFUNÇÃO ASSINTOMÁTICA DO VE/ ESTÁGIO B DA DOENÇA

Todas as recomendações para pacientes no estágio A também se aplicam àqueles no estágio B da doença. A DACC também prevê o uso de BRA para prevenir a IC na disfunção do VE pós-infarto do miocárdio (IM) [classe de recomendação (CR): I] A DESC também recomenda inibidor da ECA para tratamento de pacientes com doença arterial coronariana (DAC) estável mesmo sem disfunção sistólica do VE (CR: IIa). Os inibidores da ECA demonstraram reduzir o risco de IC em pacientes assintomáticos com FEVE reduzida cronicamente, independente da etiologia. A DACC recomenda o uso de

FIGURA 1 Semelhanças entre as diretrizes

Semelhanças entre as diretrizes	ACC/AHA	ESH/ESC
Teste de diagnóstico	A ecocardiografia transtorácica para avaliação inicial	
Prevenção	RMC para avaliar cicatriz miocárdica (etiologia isquêmica)	
ICFEr	• Bloqueio neuro-hormonal triplo [iniciar IECA (ou BRA se intolerante a IECA) e BB; em seguida, adicionar ARM se classe funcional II-IV da NYHA e FEVE ≤35%] • Ivabradina para IC sintomática persistente com ritmo sinusal, FEVE ≤35% e frequência cardíaca em repouso ≥70 batimentos/min, apesar de dosagem baseada em evidências de betabloqueador (ou dose maximamente tolerada).	
ICFEp	Diuréticos para controle de volume, manejo da HA, alívio da isquemia	
Terapia com cardioversor-desfibrilador implantável (CDI)	Prevenção primária para (FEVE ≤35%, classe funcional II-III da NYHA na TMOD) ou (classe funcional II da NYHA, FEVE < 30% na TMOD) e prevenção secundária	
Terapia de TRC	Classe funcional II-IV da NYHA, FEVE ≤ 35%, BRE com QRS ≥150 ms	

ACC/AHA = American College of Cardiology/American Heart Association; ARM = antagonista dos receptores mineralocorticoides; BB = betabloqueador; BRA = bloqueador do receptor da angiotensina; BRE = bloqueio do ramo esquerdo; ESC = European Society of Cardiology; ESH = European Society of Hypertension; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; HA = hipertensão arterial; IC = insuficiência cardíaca; ICFEp = insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; ICFEr = insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; IECA = inibidor da enzima conversora de angiotensina; NYHA = New York Heart Association; TMOD = terapia médica orientada por diretrizes; TRC = terapia de ressincronização cardíaca.

JACC Vol. 73, No. 21, 2019
4 de junho de 2019: 2756-68

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Abordagem atual da diretriz do American College of Cardiology/American Heart Association *versus* da European Society of Cardiology para o diagnóstico e manejo da insuficiência cardíaca aguda e crônica

Diferenças entre as diretrizes	American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)	European Society of Hypertension/European Society of Cardiology (ESH/ESC)
Teste de diagnóstico	RMC para cicatriz miocárdica ou processo infiltrativo	RMC para caracterização do tecido
IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr)	• BRA/betabloqueadores (BB) específicos • IRAN para IECA ou BRA para sintomas crônicos da classe funcional II/III da New York Heart Association (NYHA)	• Classe de recomendação de inibidores da IECA ou BRA/BB • IRAN para sintomas persistentes apesar do bloqueio neuro-hormonal triplo • Indicações mais amplas para ivabradina (pacientes que não podem tolerar ou têm contraindicação para BB)
IC com fração de ejeção preservada (ICFEp) e diabetes ou hipertensão arterial (HA)	• Sem recomendação • Terapia médica orientada por diretriz (TMOD), meta de pressão arterial <130 mmHg	• Metformina para controle diabético inicial • Abordagem de tratamento escalonado (*stepped care*) com agentes de TMOD para hipertensão
Terapia de ressincronização cardíaca (TRC) • C sintomática, FEVE ≤35% • QRS ≥150 ms, sem bloqueio do ramo esquerdo (BRE)	Recomendação de CR IIa para classe funcional III da NYHA e recomendações de IIb para classe funcional II da NYHA	Recomendação de CR IIa
Terapia de TRC • IC sintomática, fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) ≤35% • BRE com QRS de duração intermediária	Recomendação de CR IIb (QRS 120–149 ms)	Recomendação de CR I (QRS 130–149 ms)

van der Meer, P. et al. J Am Coll Cardiol. 2019;73(21):2756–68.

Uma comparação selecionada de diretrizes de prática clínica norte-americanas e europeias. BRA = bloqueador do receptor da angiotensina; CR = classe de recomendação; IECA = inibidor da enzima conversora de angiotensina; IRAN = inibidor do receptor da angiotensina-neprilisina.

betabloqueadores para todos os pacientes com fração de ejeção reduzida (CR: I), enquanto a DESC recomenda o uso em pacientes com IM prévio (CR: I) e reconhece que os dados são mais limitados para disfunção não isquêmica do VE. Nenhuma diretriz sugere ainda o uso de um antagonista do receptor de mineralocorticoide (ARM) para prevenir o remodelamento do VE.

AVALIAÇÃO DE DIAGNÓSTICO

A abordagem diagnóstica ao paciente com suspeita de IC é relativamente semelhante entre as diretrizes (Tabela 3). Embora atestem que testes genéticos de rotina em cardiomiopatias inexplicáveis ainda não sejam indicados (1,4), diretrizes recentes da Sociedade Americana de IC recomendam testes genéticos em pacientes com cardiomiopatia inexplicável (9). O membro da família mais gravemente afetado deve ser testado, e deve ser feita triagem genética de todos os membros da família em risco. Na cardiomiopatia dilatada, há evidências agora de implicações prognósticas e de manejo.

As diretrizes confirmam claramente a utilidade clínica do nível sérico de BNP ou pro-peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP) para o estabelecimento da doença e prognóstico na IC crônica, independente da etiologia. Medição dos níveis basais de peptídeo natriurético e troponina cardíaca na admissão são úteis para estabelecer o prognóstico na IC aguda (ICA) (3). Da mesma forma, nível pré-alta de peptídeo natriurético pode ajudar a estabelecer o prognóstico

TABELA 2 Estudos selecionados publicados desde as diretrizes

Estudo (primeiro autor)	Ano	Ref. nº	Achados do estudo
STICHES (Velazquez)	2016	(12)	CRM mais de terapia médica foi superior à terapia médica isolada em pacientes com ICFEr com DAC corrigível para CRM (mortalidade por todas as causas, hospitalização CV).
Ensaio clínico DANISH (Kober)	2016	(20)	Nenhum benefício na mortalidade do CDI em IC não isquêmica.
Ensaio clínico ALBATROSS (Beygui)	2016	(15)	A iniciação precoce do bloqueio da aldosterona em IAM (sem disfunção do VE ou IC como critérios de entrada) não resultou em uma melhora significativa em um composto de morte, reanimação cardiorrespiratória, arritmia ventricular significativa, indicação de CDI ou IC nova ou piora dela.
GUIDE-IT (Felker)	2017	(10)	Sem hospitalização por IC/mortalidade CV com manejo guiado por NT-proBNP. Ressalva: sem diferenças significativas de NT-proBNP alcançado entre padrão de cuidado em comparação a grupos guiados por biomarcador.
Arnold	2018	(31)	Sua ressincronização proporciona ressincronização ventricular e melhora hemodinâmica da TRC. Ressalva: estudo pequeno com 23 pacientes.
CASTLE-HF (Marrouche)	2018	(27)	A ablação por cateter da FA na ICFEr reduziu a mortalidade por todas as causas ou hospitalização por IC.
VEST (Olgin)	2018	(18)	Nenhuma redução significativa na morte súbita ou morte por taquiarritmias ventriculares com cardioversor-desfibrilador portátil na ICFEr.
PIONEER (Velazquez)	2019	(32)	Início de sacubitril-valsartan durante a hospitalização por IC aguda em pacientes estáveis com ICFEr resultou em maior redução do NT-proBNP do que enalapril e não foi associada a efeitos colaterais piores.
COAPT (Stone)	2018	(33)	Reparo mitral reduziu hospitalizações por IC em pacientes com regurgitação mitral moderadamente grave/grave em 24 meses.
MITRA-FR (Obadia)	2018	(34)	Reparo mitral não reduziu a mortalidade ou hospitalizações por IC em regurgitação mitral moderadamente grave/grave em 12 meses.

ALBATROSS = *Aldosterone Lethal Effects Blockade in Acute Myocardial Infarction Treated with or without Reperfusion to Improve Outcomes and Survival at Six-Months Follow-up*; CASTLE-AF = *Catheter Ablation versus Standard Conventional Therapy in Patients with Left Ventricular Dysfunction and Atrial Fibrillation*; CDI = cardioversor-desfibrilador implantável; CRM = cirurgia de revascularização do miocárdio; COAPT = *Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients with Functional Mitral Regurgitation*; CV = cardiovascular; DAC = doença arterial coronariana; DANISH = *Danish Study to Assess the Efficacy of ICDs in Patients with NonIschemic Systolic Heart Failure on Mortality*; FA = fibrilação atrial; GUIDE-IT = *Guiding Evidence-Based Therapy Using Biomarker-Intensified Treatment in Heart Failure*; IC = insuficiência cardíaca; ICFEr = insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; IM = infarto do miocárdio; MITRA-FR = *Percutaneous Repair with the MitraClip Device for Severe Functional/Secondary Mitral Regurgitation*; NT-proBNP = peptídeo natriurético tipo B N-terminal; PIONEER = *Comparison of Sacubitril-Valsartan versus Enalapril on Effect on NT-pro-BNP in Patients Stabilized from an Acute Heart Failure Episode*; STICHES = *Surgical Treatment of Ischemic Heart Failure Extension Study*; TRC = terapia de ressincronização cardíaca; VE = ventrículo esquerdo; VEST = *Vest Protection of Early Sudden Death*.

pós-alta (3). O papel de outros biomarcadores da fibrose miocárdica (por exemplo, ST2 e galectina-3) é menos bem estabelecido (CR: IIb). Embora os níveis de BNP e NT-proBNP diminuam com o tratamento, e um declínio nos níveis ao longo do tempo, em geral, se correlacione com melhores desfechos clínicos, a terapia "guiada" por biomarcador produziu resultados inconsistentes em ensaios clínicos controlados e randomizados (ECR) (10). Por conseguinte, os dados são insuficientes para informar as recomendações específicas relacionadas à diretriz da terapia guiada por peptídeo natriurético ou medição serial de BMP, ou NT-proBNP para reduzir hospitalizações e a mortalidade (2).

A ecocardiografia transtorácica tem um papel central na determinação do fenótipo da IC (ou seja, ICFEr x ICFEp ou ICFEi). Repetir a medição é útil em pacientes que apresentam alterações significativas no estado clínico ou recebem tratamento que possa promover a remodelação cardíaca. Critérios específicos da DESC para avaliar a função diastólica quando há suspeita de sintomas devido a ICFEp. Também recomendam velocidades sistólicas de Doppler tecidual e imagem de deformação em pacientes em risco de desenvolver IC para identificar disfunção miocárdica na fase pré-clínica (CR: IIa). A ecocardiografia transesofágica deve ser considerada quando a gravidade da doença da válvula mitral ou aórtica não coincide com os sintomas do paciente ou com os achados do ecocardiograma transtorácico.

A DACC sugere avaliação não invasiva para detecção de isquemia em pacientes com IC *de novo* e doença coronariana conhecida, mas falta de angina, a menos que o paciente não seja elegível para revascularização (CR: IIa). Avaliação de viabilidade é também considerada razoável ao planejar a revascularização em pacientes com IC e fração de ejeção deprimida (CR: IIa). A DESC é um pouco mais conservadora e indica que imagem sob estresse não invasiva (ressonância magnética cardíaca, ecocardiografia sob estresse, tomografia computadorizada por emissão de fótons ou tomografia por emissão de pósitrons) pode ser considerada para avaliação de isquemia miocárdica e viabilidade) (CR: IIb). Resultados do ensaio randomizado STICH (*Comparison of Surgical and Medical Treatment for Congestive Heart Failure and Coronary Artery Disease*/Comparação de tratamento médico e cirúrgico para insuficiência cardíaca congestiva e doença arterial coronariana) moderam significativamente o entusiasmo para testes de viabilidade nos Estados Unidos (11). Angiografia por tomografia computadorizada cardíaca pode ser considerada para pacientes com uma probabilidade pré-teste baixa a intermediária de doença coronariana ou aqueles com teste sob estresse não invasivo equivocado (CR: IIb).

As indicações da imagem por ressonância magnética cardíaca são mais detalhadas no DESC. A ressonância magnética cardíaca é recomendada para caracterização do tecido miocárdico na suspeita de doenças inflamatórias ou infiltrativas (por exemplo, miocardite, amiloi-

JACC Vol. 73, No. 21, 2019
4 de junho de 2019: 2756-68

TABELA 3 Comparação selecionada da avaliação diagnóstica dos primeiros sintomas de IC

Recomendação	ACC/AHA	ESC
História e exame físico (com atenção ao estado do volume)	I	I
Eletrocardiograma de 12 derivações	I	I
Radiografia de tórax	I	I
ETT (avaliação inicial da estrutura e função do VE e do VD, pressões da AP)	I	I
Repetir ETT (em caso de alteração significativa no estado clínico ou terapia médica)	I	I
ETT (para avaliar a função do VE durante a quimioterapia cardiotóxica potencial)		I
Doppler tecidual, imagem sob estresse para identificar doença pré-clínica		I
Medida do peptídeo natriurético (BNP ou NT-proBNP)		
Diagnosticar ou excluir IC na dispneia aguda	I	I
Prognóstico ou gravidade da doença na IC crônica	I	IIa
Prognóstico na admissão para IC aguda	I	
Estabelecer prognóstico pré-alta	IIa	
Biomarcadores do estresse ou fibrose miocárdica (ST2, galectina-3)	IIb	
RMC para IC e cardiopatia congênita		I
RMC para avaliação de cicatriz miocárdica ou infiltração	IIa	
RMC para distinguir entre cicatriz miocárdica isquêmica e não isquêmica		IIa
RMC para caracterização tecidual (miocardite, sarcoidose, amiloide)		I
Angiotomografia por TC cardíaca na probabilidade baixa a intermediária do pré-teste de DAC		IIb
Angiografia coronariana		
IC com angina, TV ou parada cardíaca	I	I
IC e probabilidade pré-teste intermediária a alta de DAC e teste de estresse +	IIa	IIa
Imagem não invasiva para detecção de isquemia ou viabilidade com DAC	IIa	
Imagem sob estresse não invasiva (RMC, ecocardiografia sob estresse, SPECT, PET) para isquemia ou viabilidade na IC e DAC em consideração para revascularização		IIb
Biópsia endomiocárdica para IC rapidamente progressiva e CMD nova quando há suspeita de um diagnóstico específico e que influenciaria a terapia (miocardite por de células gigantes, sarcoidose)	IIa	IIa
Biópsia endomiocárdica em avaliação de rotina das cardiomiopatias	III	III

AP = artéria pulmonar; BNP = peptídeo natriurético do tipo B; CMD = cardiomiopatia dilatada; CR = classe de recomendação; ETT = ecocardiograma transtorácico; PET = tomografia por emissão de pósitrons; RMC = ressonância magnética cardíaca; SPECT = tomografia computadorizada por emissão de fóton único; TC = tomografia computadorizada; VD = ventrículo direito; VT = taquicardia ventricular; outras abreviaturas como nas Tabelas 1 e 2.

dose) e em pacientes com cardiopatias congênitas complexas (CR: I). As duas recomendam que a ressonância magnética cardíaca com realce tardio com gadolínio seja considerada para distinguir entre dano miocárdico isquêmico e não isquêmico e para avaliar a quantidade de cicatrizes (CR: IIa) (2,4,13).

A angiografia coronariana é recomendada pela DESC em pacientes com IC e *angina pectoris* e naqueles com história de arritmias ventriculares ou morte cardíaca abortada (CR: I). As diretrizes sugerem que a angiografia é considerada quando se sente que a isquemia está contribuindo para a IC ou em pacientes com níveis intermediários a altos de probabilidade pré-teste de doença coronariana na presença de isquemia no teste sob estresse não invasivo (CR: IIa). Avaliação hemodinâmica com cateterismo cardíaco direito é recomendada para pacientes com IC grave em consideração a transplante cardíaco ou suporte circulatório mecânico (CR: I). As diretrizes sugerem que o monitoramento hemodinâmico invasivo é potencialmente útil em pacientes selecionados com sintomas persistentes de IC, apesar das terapias padrão requererem suporte vasopressor, ou terem volume incerto, ou estado de perfusão.

Biópsia endomiocárdica não é recomendada para avaliação rotineira de cardiomiopatia inexplicada (CR: III). As diretrizes sugerem que a biópsia endomiocárdica deve ser considerada em pacientes com IC rapidamente progressiva, apesar do tratamento, piora da disfunção ventricular ou para condições específicas em que a terapia está disponível e é efetiva (por exemplo, sarcoidose, miocardite por células gigantes) (14).

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DE ICFER

As diretrizes têm alto nível de concordância para tratar ICFEr (Tabela 4). Não é surpreendente, porque as recomendações de tratamento foram baseadas em resultados de ECR extensos. A terapia médica orientada por diretriz (TMOD) é a base da terapia farmacológica para ICFEr. As diretrizes recomendam o uso de diuréticos de alça em pacientes que apresentem sintomas ou sinais de sobrecarga de volume.

Antagonistas de neuro-hormonais (inibidores da ECA, ARM e betabloqueadores) têm demonstrado diminuir as hospitalizações por IC e melhorar a sobrevida, sendo recomendados para o tratamento de todos os pacientes com sintomas de IC atual ou prévia, a menos que contraindicado ou não tolerado (CR: I). As diretrizes recomendaram o uso da terapia com inibidor da ECA para pacientes com sintomas de IC atual ou prévia. O tratamento com BRA é considerado uma alternativa aceitável como vasodilatador para pacientes intolerantes a inibidores da ECA (CR da DESC: I) ou como alternativa de primeira linha para o tratamento com inibidor da ECA (CR da DACC: I). O papel de inibidores do receptor da angiotensina-neprilisina (IRAN) está se expandindo rapidamente. O uso de um IRAN (especificamente, sacubitril/valsartan) recebe hoje uma recomendação Nível I pela DACC para pacientes com classe funcional II/III da New York Heart Association (NYHA) que permaneceram estáveis em um esquema prévio de inibidor da ECA ou BRA; a DESC a sugere como substituta do inibidor da ECA em pacientes ambulatoriais que permanecem sintomáticos apesar do tratamento otimizado com inibidores da ECA, betabloqueadores e ARM.

A terapia com betabloqueadores é recomendada para todos os pacientes com IC sintomática e estável (classe funcional II a IV da NYHA) para reduzir o risco de hospitalização e morte da IC. Betabloqueadores e inibidores da ECA são complementares e podem ser iniciados

juntos quando o diagnóstico de ICFEr for feito. A DACC recomendou o uso de um betabloqueador específico (por exemplo, bisoprolol, carvedilol ou succinato de metoprolol de liberação sustentada), considerando que o DESC não dita drogas específicas.

Adicionar ARM (por exemplo, espironolactona ou eplerenona) para inibidores da ECA (ou BRA se intolerante a inibidores da ECA) e betabloqueadores é recomendado para pacientes com IC de classe funcional II a IV da NYHA que tenham FEVE ≤35% para reduzir a morbidade e a mortalidade pelas duas diretrizes. Esses agentes também são recomendados nas duas diretrizes após IAM em pacientes com FEVE <40% que desenvolveram IC sintomática ou que tenham história de diabetes mellitus. No entanto, estudos recentes sugerem nenhum benefício em pacientes com IAM com função do VE deprimida na ausência de história de sinais ou sintomas de IC (15). As diretrizes advertem contra o uso de antagonista do receptor da aldosterona na presença de insuficiência renal (fração de ejeção glomerular estimada em <30 mL/min/1,73 m2 ou potássio sérico >5,0 mEq/L) (1,4).

Ivabradina é um novo agente terapêutico que inibe seletivamente a corrente lf no nódulo sinoatrial, proporcionando redução da frequência cardíaca. As diretrizes sugerem que a ivabradina deve ser considerada para pacientes sintomáticos com persistência e FEVE ≤35%, em ritmo sinusal e com frequência cardíaca em repouso ≥70 batimentos/min, apesar da dosagem baseada em evidências de betabloqueador (ou dose maximamente tolerada) (CR: IIa). A DESC também sugere o uso para pacientes sintomáticos que são incapazes de tolerar ou ter contraindicações à terapia com betabloqueadores (CR: IIa), mas os dados são limitados na sua eficácia nessa população (16).

A digoxina tem um papel muito limitado e pode ser considerada em pacientes sintomáticos em ritmo sinusal apesar da TMOD reduzir as hospitalizações por IC e por todas as causas (CR da DESC: IIb) (1,4). Muitas vezes é ainda usado para controle da frequência na fibrilação atrial (FA) rápida, mas deveria ser considerada quando outras opções terapêuticas se revelarem não efetivas.

Apesar dos substanciais benefícios comprovados da TMOD, lacunas importantes na utilização e dosagem permanecem na prática contemporânea. O registro do CHAMP-HF (*Change the Management of Patients With Heart Failure*) demonstrou recentemente que entre os pacientes elegíveis, 27%, 33% e 67% não foram prescritos, respectivamente, inibidor da ECA/BRA/IRAN, betabloqueador e terapia de ARM (16). Além disso, quando prescrito, <30% dos pacientes estavam recebendo as doses recomendadas de inibidor da ECA/BRA/IRAN ou betabloqueador.

TABELA 4 Terapia farmacológica selecionada para IC sintomática devido a ICFEr

Recomendação	ACC/AHA	ESC
Diuréticos são recomendados para a evidência de sobrecarga de fluidos para melhorar sintomas e capacidade de exercício.	I	I
Diuréticos devem ser considerados para a sobrecarga de fluidos para reduzir as hospitalizações de IC.		I
Os inibidores da ECA são recomendados para pacientes com sintomas de IC crônica prévia ou atual.	I	I
O uso de BRA é recomendado para sintomas de IC prévia ou atual em pacientes que são intolerantes a um inibidor da ECA.	I	I
O BRA pode ser considerado como terapia de primeira linha para terapia de longo prazo de ICFEr.	I	
O uso do BRA é recomendado para sintomas de IC prévia ou atual em pacientes que são intolerantes a um inibidor da ECA e BRA.	IIb	IIb
O IRAN é recomendado para substituir a terapia com inibidores da ECA em pacientes ambulatoriais que permanecem sintomáticos apesar de terapia ideal com inibidores da ECA/BRA, betabloqueadores e ARM.	I	I
Um betabloqueador é recomendado para pacientes com IC sintomática estável.		I
Um dos 3 betabloqueadores específicos (bisoprolol, carvedilol, metoprolol ou succinato) é recomendado para todos os pacientes com sintomas de IC prévia ou atual.	I	
O ARM é recomendado em pacientes que permanecem sintomáticos apesar do tratamento com um inibidor da ECA e betabloqueador.	I	I
O ARM é recomendado para pacientes com sintomas classe funcional II da NYHA, que tenham história prévia de hospitalização CV ou nível elevado de peptídeo natriurético.	I	I
O ARM é recomendado após IAM com complicação por FEVE <40% e sintomas de IC ou diabetes mellitus.	I	I
A ivabradina deve ser considerada com IC sintomática, apesar de inibidores da ECA/BRA e betabloqueadores.	IIa	IIa
A terapia com hidralazina-nitrato é recomendada para pacientes afro-americanos com sintomas classe funcional III ou IV da NYHA, apesar da terapia ideal com inibidores da ECA, betabloqueadores e ARM.	I	IIa
A terapia de hidralazina-nitrato pode ser considerada para IC sintomática em pacientes que não toleram (ou têm contraindicação) ao inibidor da ECA ou à terapia com BRA.	IIa	IIb
A anticoagulação não é recomendada para o manejo da IC em pacientes sem fibrilação atrial, um evento tromboembólico prévio ou trombose cardíaca documentada.	III	

ACE = enzima conversora da angiotensina; ARM = antagonista dos receptores mineralocorticoides; BRA = bloqueador do receptor da angiotensina; FC = frequência cardíaca; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IRAN: inibidor do receptor da angiotensina-neprilisina; NYHA = *New York Heart Association*; outras abreviaturas como nas Tabelas 1 a 3.

TERAPIAS BASEADAS EM DISPOSITIVO

CARDIOVERSOR-DESFIBRILADORES IMPLANTÁVEIS. Ambas as diretrizes concordam, em grande parte, quanto ao uso de dispositivos não cirúrgicos em pacientes com ICFEr (Tabela 5). Independentemente da função do VE, um cardioversor-desfibrilador implantável (CDI) reduz a mortalidade em sobreviventes de morte súbita cardíaca e em pacientes com taquicardia ventricular sustentada (CR: IA). Na prevenção primária, a maioria das evidências vem de pacientes de etiologia isquêmica, e nas duas diretrizes, um CDI é recomendado em pacientes com FEVE ≤35% apesar de >3 meses de tratamento com terapia farmacológica ideal para reduzir o risco de morte súbita. Pacientes com classe funcional I da NYHA não são explicitamente discutidos na DESC, enquanto a DACC recomenda classe IB para esses pacientes se FEVE ≤30%.

JACC Vol. 73, No. 21, 2019
4 de junho de 2019: 2756-68

TABELA 5 Recomendações selecionadas sobre terapias baseadas em dispositivo para ICFEr

Recomendações	ACC/AHA	ESC
Prevenção secundária do CDI		
O CDI é recomendado em paciente que se recuperou de uma arritmia ventricular, causando instabilidade hemodinâmica, e que se espera sobreviver por >1 ano com bom estado funcional, de modo a reduzir o risco de morte súbita.	I	I
Prevenção primária do CDI		
O CDI é recomendado em paciente com IC sintomática (classe funcional II-III da NYHA) e FEVE ≤35%, para reduzir o risco de morte súbita e que não teve IM nos 40 dias anteriores.	I	I
Cardiopatia isquêmica	I	I
Cardiomiopatia dilatada	I	I
Os pacientes não devem ter CDI implantado dentro de 40 dias de um IM, porque o implante nesse momento não melhora o prognóstico.		III
Os pacientes devem ser cuidadosamente avaliados por um cardiologista experiente antes da substituição do gerador, porque os objetivos de manejo e as necessidades do paciente podem ter mudado.		IIa
TRC		
A TRC é recomendada para pacientes sintomáticos com IC em ritmo sinusal com uma duração do QRS ≥150 ms e morfologia do QRS do BRE com FEVE ≤35%, apesar de TMI para melhorar os sintomas e reduzir a morbidade e a mortalidade.	I	I
A TRC deve ser considerada para pacientes sintomáticos com IC em ritmo sinusal com duração do QRS ≥150 ms e morfologia do QRS do BRE com FEVE ≤35%, apesar da TMI para melhorar os sintomas e reduzir a morbidade e a mortalidade.	IIb	IIa
A TRC é recomendada para pacientes sintomáticos com IC em ritmo sinusal, QRS de 130-149 ms e morfologia do QRS do BRE com FEVE ≤35%, apesar da TMI para melhorar os sintomas e reduzir a morbidade e a mortalidade.	IIb (duração do QRS: 120-149 ms)	I (duração do QRS: 130-149 ms)
A TRC pode ser considerada para pacientes sintomáticos com IC em ritmo sinusal, duração do QRS de 130-149 ms e morfologia do QRS não BRE com FEVE ≤35%, apesar da TMI para melhorar os sintomas e reduzir a morbidade e a mortalidade.	III	IIb
A TRC pode ser útil em pacientes com FA e FEVE ≤35% se: 1) os pacientes precisam de estimulação ventricular ou atendem a critérios da TRC; e 2) ablação do nó AV ou controle da frequência permite quase 100% de estimulação ventricular com TRC.	IIa	IIa
A TRC é contraindicada em pacientes com duração do QRS <130 ms.		III

AV = atrioventricular; BRE = bloqueio do ramo esquerdo; CDI = cardioversor-desfibrilador implantável; CV = cardiovascular; TMI = terapia médica ideal; outras abreviaturas conforme as Tabelas 1, 2 e 4.

As diretrizes não recomendam CDI em pacientes dentro de 40 dias após o IM, com base em ECR negativos que não mostraram benefício precoce (17). De acordo com esses resultados, o VEST (*Vest Prevention of Early Sudden Death Trial and VEST Registry*) foi concebido para estudar o efeito de um cardioversor-desfibrilador portátil durante o período de alto risco pós-IM (18). Curiosamente, o uso de um cardioversor-desfibrilador portátil não resultou em uma taxa menor significativa de morte súbita cardíaca em pacientes com IM recente e FEVE ≤35%. Na DESC, um cardioversor-desfibrilador portátil recebeu a recomendação de CR: IIb, Nível de Evidência (NE): C, mas esses resultados provavelmente rebaixarão essa recomendação no futuro.

Em pacientes com ICFEr com etiologia não isquêmica, o poder da evidência foi enfraquecido no momento da escrita das diretrizes. O ensaio clínico DEFINITE (*Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation*), o qual incluiu apenas pacientes com etiologia não isquêmica, mostrou apenas uma tendência de menor mortalidade (19). Portanto, nas duas diretrizes, o NE é menor do que para os pacientes de etiologia isquêmica (ou seja, CR: I, mas NE: B). No entanto, pode ser preciso reconsiderá-lo, por conta da publicação do ensaio clínico DANISH (20). O ensaio clínico DANISH (*Danish ICD Study in Patients With Dilated Cardiomyopathy*) não conseguiu demonstrar um benefício na mortalidade do CDI em pacientes com IC não isquêmica. Apenas em um subgrupo de pacientes <68 anos de idade houve um efeito benéfico sobre a mortalidade observada.

TERAPIA DE RESSINCRONIZAÇÃO CARDÍACA. As diretrizes concordam, em grande parte, quanto ao papel da terapia de ressincronização cardíaca (TRC). Os benefícios clínicos e ecocardiográficos são os mais claros entre os pacientes com FEVE <35%, duração do QRS marcadamente prolongada (>150 ms), morfologia do bloqueio do ramo esquerdo (BRE) e em ritmo sinusal. O ensaio clínico EchoCRT (*Echocardiography Guided Cardiac Resynchronization Therapy*) demonstrou dano potencial da TRC em pacientes com duração de QRS <130 ms (21), o que também foi observado em uma metanálise de dados de um paciente individual. A DESC claramente atesta que o implante de TRC não é recomendado em pacientes com duração de QRS <130 ms. A DACC usa um valor de corte de >120 ms para definir um benefício potencial; no entanto, provavelmente será alterado. Além disso, as diretrizes ressaltam que a evidência se tornou menos clara quando a morfologia do QRS não é BRE, a duração do QRS fica entre 130 e 150 ms e em pacientes com FA. Nessas situações, existem diferenças entre as diretrizes, em que a DESC fornece uma recomendação IIb para pacientes sem BRE e com duração do QRS de 130 a 149 ms, já a DACC recomenda a CR: III (nenhum benefício). Há um debate atual sobre se a duração ou a morfologia do complexo QRS é o principal condutor da resposta à TRC (22). Nenhum dos primeiros ensaios clínicos sobre TRC selecionou pacientes com base na morfologia do QRS, e as metanálises dos grandes ensaios clínicos sobre TRC sugeriram que a duração do QRS foi o principal determinante da resposta de TRC. No entanto, a grande maioria dos pacientes (78%) em ensaios de TRC tinha morfologia de BRE.

A evidência da TRC em pacientes com FA também é menos certa. A maioria dos grandes ensaios clínicos excluiu pacientes com FA. A análise de subgrupo do ensaio clínico RAFT (*Resynchronization for Ambulatory Heart Failure Therapy*) mostrou que pacientes com FA não teve benefício na TRC em comparação apenas com ICD; no entanto, menos da metade dos pacientes tinham >90% da captura biventricular (23). As diretrizes, portanto, recomendam menos para pacientes com FA (CR: IIa, NE: B), e ambas afirmam que uma estratégia para garantir quase 100% de captura biventricular deve ser

conduzida (ablação do nó atrioventricular ou controle de frequência).

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DE ICFEP

Em contraste com ICFEr, nenhuma terapia demonstrou melhorar definitivamente mortalidade ou hospitalização em ICFEp (Tabela 6). Portanto, a ênfase das diretrizes (1,2,4) foi no manejo do sintoma com diuréticos em pacientes com excesso de volume, bem como fator de risco agressivo para manejo de comorbidades. A DESC menciona o uso de candesartan para melhora da classe funcional da NYHA, mas não endossa plenamente seu uso com base em evidências inconsistentes para melhora dos sintomas em pacientes de ICFEp tratados concomitantemente com inibidores da ECA e BRA.

A DESC recomenda boa triagem e manejo de comorbidades cardiovasculares e não cardiovasculares, de acordo com a TMOD padrão (CR: I). A DESC especificamente aborda a FA e a necessidade de anticoagulação e o uso de TMOD para controle da hipertensão, DAC e isquemia miocárdica. O diabetes mellitus é associado a uma recomendação específica de metformina, como um medicamento hipoglicemiante oral de primeira linha; empagliflozina, um inibidor de SGLT2, foi recentemente associada a uma redução na hospitalização por IC e mortalidade cardiovascular (CR: IIb). A DESC também menciona o benefício do exercício físico para melhorar a capacidade de exercício e a função diastólica. A DACC também foca em recomendações específicas para as comorbidades cardiovasculares: tratamento da hipertensão (CR: I), DAC (CR: IIa) e FA (CR: IIa) usando TMOD.

Embora os dados sejam bastante limitados, as diretrizes abordam os medicamentos que podem reduzir hospitalizações por IC. A DESC menciona estudos que potencialmente sustentam o uso de nebivolol, digoxina, espironolactona ou candesartan para pacientes em ritmo sinusal (4). A DACC contém uma recomendação classe IIb para BRA e ARM para reduzir hospitalizações por IC (1). Recomendações para o uso de ARM são limitadas para pacientes selecionados com ICFEp (FEVE ≥45%, níveis elevados de peptídeo natriurético ou hospitalização por IC no ano passado, e ausência de contraindicações) com base em uma análise de subgrupo do ensaio clínico TOPCAT (*Treatment of Preserved Cardiac Function HF with an Aldosterone Antagonist*) (24). No entanto, deve-se reconhecer que as hospitalizações e óbitos são mais susceptíveis de serem devidos a causas não cardiovasculares em pacientes com ICFEp. Uma variedade dos ensaios clínicos de fase 2 e 3 de novas terapias para ICFEp, incluindo sacubitril/valsartana [por exemplo, os ensaios clínicos PARAGON-IC (*Prospective Comparison of ARNI With ARB Global Outcomes in HF With Preserved Ejection Fraction*), PARALLAX (*A Randomized, Double-blind Controlled Study Comparing LCZ696 to Medical Therapy for Comorbidities in HFpEF Patients*) e PERSPECTIVE (*Efficacy and Safety of LCZ696 Compared to Valsartan on Cognitive Function in Patients With Chronic Heart Failure and Preserved Ejection Fraction*)] e inibidores de SGLT2 [por exemplo, os ensaios clínicos EMPEROR-PRESERVED (*EMPagliflozin outcomE tRial in Patients With chrOnic heaRt Failure With Preserved Ejection Fraction*), PRESERVED-HF (*Dapagliflozin in PRESERVED Ejection Fraction Heart Failure*), DELIVER (*Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVEs of Patients With PReserved Ejection Fraction Heart Failure*) e ERADICATE-HF (*ERtugliflozin triAl in DIabetes With Preserved or Reduced ejeCtion FrAcTion mEchanistic Evaluation in Heart Failure*)] estão em andamento.

TABELA 6 Recomendações de manejo selecionadas de farmacoterapias para ICFEp

Recomendação	ACC/AHA	ESC
Tela e tratamento de comorbidades cardiovasculares e não cardiovasculares para melhorar os sintomas, bem-estar e/ou prognóstico		I
Diurético para o alívio de sintomas em pacientes com sobrecarga de volume	I	I
Candesartan para melhorar a classe funcional da NYHA		IIb
Controle da pressão arterial conforme as diretrizes de hipertensão	I	IIb (BB pode ser menos eficaz)
Revascularização coronariana em pacientes com DAC, e sintomas ou isquemia miocárdica afetando ICFEp sintomática apesar de TMOD	IIa	IIb
Manejo da FA conforme as diretrizes para melhorar a IC sintomática	IIa	IIa
Anticoagulação para FA conforme diretrizes para o manejo da FA	II	I
Combinando o verapamil ou diltiazem com BB em FA		III
Uso de BB, inibidores da ECA e BRA para controle da pressão arterial na hipertensão	IIa	IIa (também diurético, o BB pode ser menos efetivo)
BRA (olmesartan) combinando com inibidores da ECA e BB		III
ARM em pacientes com FEVE ≥45%, BNP (NT-proBNP) elevada ou hospitalizados por IC dentro de 1 ano e nenhuma contraindicação para ARM para reduzir o risco de hospitalização	IIb	IIb
BRA para reduzir o risco de hospitalização	IIb	IIb (candesartan apenas)
Nebivolol para reduzir o risco de hospitalização (potencialmente de morte)		IIb
Digoxina para reduzir o risco de hospitalização		IIb
O uso rotineiro de nitratos ou inibidores da fosfodiesterase 5 para aumentar a atividade ou a qualidade de vida	III	
Uso rotineiro de suplementos nutricionais	III	
O medicamento hipoglicemiante oral de primeira linha deve ser a metformina		I
Empagliflozina para redução da hospitalização por IC e mortalidade cardiovascular		IIb
Exercício físico para melhorar a capacidade de exercício, escore do funcionamento físico e função diastólica		IIb

A ESC inclui geralmente pacientes que apresentam IC com fração de ejeção intermediária com pacientes com ICFEp em suas recomendações.
BB = betabloqueadores; TMOD = terapia médica orientada por diretrizes; outras abreviaturas conforme as Tabelas 1, 2, 3, 4 e 5.

JACC Vol. 73, No. 21, 2019
4 de junho de 2019: 2756-68

COMORBIDADES SELECIONADAS E IC

FIBRILAÇÃO ATRIAL. A FA é mais comum em pacientes com IC e correlaciona-se estreitamente com a gravidade da IC. A relação entre IC e FA é complexa; a FA é um fator de risco para o desenvolvimento de IC (por exemplo, FA com frequência ventricular rápida pode resultar em uma cardiomiopatia dilatada mediada por taquicardia), e pacientes com IC têm maior probabilidade de desenvolver FA com o tempo. Além disso, sintomas de IC, muitas vezes, coexistem com FA e podem complicar o manejo dos sintomas.

A DESC e a DACC geralmente estão de acordo, incluindo a identificação e a correção das causas reversíveis da FA (recomendações de avaliação são detalhadas na DACC), a avaliação de risco tromboembólico e a necessidade de anticoagulação, controle de frequência e manejo dos sintomas.

Para os pacientes que desenvolvem IC como resultado de FA e frequência ventricular rápida, é recomendado controle de ritmo (iniciar amiodarona 1 mês antes da cardioversão e continuar <6 meses) ou controle de frequência pela DACC; já a DESC faz alusão ao fato de que qualquer método funciona para resolver a IC.

Em pacientes com IC que desenvolvem FA posteriormente, o controle de ritmo não demonstrou ser superior a uma estratégia de controle de frequência (25). A DESC defende o controle do ritmo no lugar do controle da frequência no caso de causa secundária reversível de FA ou sintomas refratários da FA, apesar de controle e manejo adequados da IC. Embora não exista evidência definitiva sobre a melhor frequência ventricular em pacientes com FA e IC, a DESC descreve a melhor frequência cardíaca entre 60 e 100 batimentos/min, com 1 estudo sugerindo que até 110 batimentos/min pode ser aceitável (26), e a menor frequência ventricular <70 batimentos/min pode estar associada a uma evolução pior.

A DACC recomenda betabloqueador como o medicamento de primeira linha para o controle da frequência com digoxina como medicamento adjuvante; já a DESC discute a utilização preferencial de digoxina intravenosa ou oral em pacientes com sobrecarga de volume, e amiodarona e digoxina intravenosas em pacientes com instabilidade hemodinâmica. Em pacientes com colapso hemodinâmico, cardioversão de emergência é recomendada. A DACC toma uma posição mais branda em relação ao uso de antagonistas de cálcio não diidropiridínicos, como diltiazem (deve ser usado com cautela em pacientes com ICFEr, embora possa ser usado em pessoas com ICFEp, frequentemente com digoxina); já a DESC geralmente recomenda evitar seu uso, se possível, na ICFEr e com menos certeza na ICFEp e ICFEi. Para FA e resposta ventricular rápida que é refratária apesar da terapia farmacológica ideal, a ablação do nó atrioventricular e a TRC podem ser úteis. Resultados de ensaios clínicos sobre ablação por cateter como parte da estratégia do controle do ritmo não foram definitivos, mas um pequeno ensaio clínico sugere que essa abordagem pode ser útil em pacientes cuidadosamente selecionados com IC (27).

As diretrizes concordam que a maioria dos pacientes com IC se beneficiariam de anticoagulação sistêmica, a menos que contraindicado. A DESC prefere novos agentes anticoagulantes orais em comparação com antagonistas da vitamina K em pacientes com IC com FA não valvular, mas em pacientes com válvulas cardíacas mecânicas ou, pelo menos, estenose mitral moderada, apenas antagonistas da vitamina K são recomendados. Nas populações de alto risco para tromboembolismo e sangramento, um dispositivo de oclusão do átrio esquerdo pode ser considerado.

HIPERTENSÃO. As diretrizes enfatizam a importância do controle da hipertensão na IC de estágio A D. Embora concordem que o controle da pressão arterial com medicamento anti-hipertensivo é recomendado para ajudar a prevenir o início de IC, a DACC extrapolou os achados do ensaio clínico SPRINT (6) para a população com ICFEr, tendo a ressalva de que os medicamentos anti-hipertensivos devem incluir TMOD, como inibidores da ECA, BRA, betabloqueadores, IRAN e ARM com meta de pressão arterial sistólica <130 mmHg. A DESC recomenda um conjunto semelhante de medicamentos, mas não menciona IRAN ou uma pressão arterial específica.

A DESC delineia quais medicamentos devem ser priorizados em pacientes com ICFEr e hipertensão: inibidores da ECA ou BRA, betabloqueadores e MRA, na ordem de preferência; e, em seguida, diurético, anlodipino ou hidralazina. A felodipina recebe agora uma recomendação classe IIa para falhas de tratamento.

De modo geral, a discussão da DESC sobre o tratamento de comorbidades médicas é mais extensa e aborda distúrbios específicos não mencionados na DACC, incluindo doenças cardíacas isquêmicas, câncer, diabetes mellitus, disfunção renal, obesidade, doença pulmonar e doença das valvas cardíacas. Para obter mais detalhes, recomendamos consultar a DESC porque tal discussão está fora do escopo deste documento.

IAM. O IAM refere-se a um rápido início ou agravamento dos sinais e sintomas da IC. O manejo inicial do IAM deve centrar-se na identificação precoce de precipitantes/causas que levam à descompensação. As diretrizes mencionam explicitamente esses fatores, incluindo a não adesão ao medicamento, isquemia miocárdica aguda, arritmias e a recente adição de medicamentos, como anti-inflamatórios não hormonais e inotrópicos negativos. A DESC cunhou o acrônimo CHAMP (*acute Coronary syndrome, Hypertensive emergency, Arrhyth-*

mias, Mechanical causes, acute Pulmonary embolism/ síndromes Coronariana aguda, emergência Hipertensiva, Arritmias, causas Mecânicas, embolia Pulmonar aguda) para garantir a rápida identificação de causas que levam a IAM. Além disso, as diretrizes recomendam uma classificação baseada em sinais e sintomas "congestivos" (secos ou molhados) e perfusão periférica (quente ou fria). A DESC também providencia um algoritmo de manejo baseado nesses perfis clínicos (4).

Infelizmente, houve pouco progresso no tratamento do IAM. As bases do tratamento ainda permanecem sendo diuréticos e vasodilatadores. Diuréticos melhoram a dispneia, a curto prazo, e recebem uma recomendação Classe I nas duas diretrizes. Para os pacientes com resposta insuficiente, uma combinação de diurético de alça com um segundo diurético (como tiazidas) deve ser considerada (DESC CR: IIb, DACC CR: IIa). O recente estudo ATHENA-HF (*Study of High-dose Spironolactone vs. Placebo Therapy in Acute Heart Failure*) não encontrou um papel benéfico para espironolactona de alta dose (100 mg/dia) no tratamento de IAM (28).

Além disso, a DACC oferece uma recomendação Classe IIb para o uso de baixas doses de dopamina para melhorar a diurese e preservar a função renal; já a DESC não comenta sobre a dopamina renal e restringe o uso de inotrópicos em pacientes com hipotensão e/ou sintomas de hipoperfusão. Tendo em conta os resultados do ensaio clínico ROSE (*Renal Optimization Strategies Evaluation in Acute Heart Failure and Reliable Evaluation of Dyspnea in the Heart Failure Network Study*) (29), que não mostrou efeito de baixas doses de dopamina (ou nesiritida) no descongestionamento ou na função renal, a recomendação de Classe IIb da DACC poderá ser revista.

A ultrafiltração é ocasionalmente considerada para pacientes que são resistentes a diuréticos. No entanto, o ensaio clínico CARRESS (*Effectiveness of Ultrafiltration in Treating People With Acute Decompensated Heart Failure and Cardiorenal Syndrome*) não demonstra benefício de ultrafiltração em comparação com diurético de alça intravenoso (30). No momento, as diretrizes oferecem à ultrafiltração uma recomendação de Classe IIb para pacientes com congestão refratária que não respondem aos diuréticos e menciona claramente que não é recomendada como uma estratégia de rotina no IAM.

Vasodilatadores podem ser usados na maioria dos pacientes com IAM, mas esses medicamentos devem ser evitados em pessoas com pressão arterial sistólica <90 mmHg e usados com cuidado em pacientes com estenose mitral ou aórtica grave. A DESC faz uma recomendação Classe IIa de vasodilatadores, já a DACC faz uma recomendação de Classe IIb. Vasopressores devem ser reservados para pacientes com hipotensão grave para aumentar a pressão arterial e assegurar irrigação sanguínea aos órgãos vitais. A análise do subgrupo do ensaio clínico SOAP II (Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients II) demonstrou que em pacientes com choque cardiogênico, o uso de noradrenalina resultou em uma menor mortalidade em comparação com o uso de dopamina.

IC AVANÇADA, SUPORTE CIRCULATÓRIO MECÂNICO E TRANSPLANTE DE CORAÇÃO

A DACC classifica os pacientes com IC avançada/ em estágio final como estágio D. A DACC claramente enfatiza a importância de identificar pacientes com IC avançada. Isso foi especificado no acrônimo "I-NEED-HELP" (preciso de ajuda) para identificar os pacientes que podem se beneficiar de um encaminhamento a um especialista em IC (2,4). As diretrizes descrevem o INTERMACS (*Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support*) como uma ferramenta útil para estratificar pacientes com IC avançada.

Suporte circulatório mecânico para suporte temporário ou a longo prazo é cada vez mais usado no tratamento de pacientes com ICFEr com falha na TMOD. As diretrizes também recomendam que suporte mecânico de curto prazo (não duráveis), incluindo suporte de vida extracorpóreo e oxigenação por membrana extracorpórea, deve ser usado em pacientes com IC aguda profunda como "ponte para decisão", para ganhar tempo de transplante de coração ou de uma avaliação de dispositivo de assistência permanente. As diretrizes recomendam que o implante de um dispositivo de assistência permanente no VE deve ser considerado em pacientes cuidadosamente selecionados com IC avançada (CR: IIa). A DESC faz uma distinção entre o dispositivo de assistência do VE para a ponte ao transplante (CR: IIa NE: C) e para pacientes que não são elegíveis para transplante cardíaco (CR: IIa, NE: B) (4). O transplante cardíaco é ainda a melhor opção de tratamento para pacientes com IC avançada. A DACC avalia o transplante cardíaco com CR: Ic; já a DESC define o transplante cardíaco como um tratamento aprovado para IC em estágio final em pacientes cuidadosamente selecionados.

CORRESPONDÊNCIA. Dr. G. William Dec, Cardiology Division, Massachusetts General Hospital, Yawkey 5B, Boston, Massachusetts 02114. E-mail: gdec@partners.org. Twitter: @HannaGaggin, @MassGeneralNews.

JACC Vol. 73, No. 21, 2019
4 de junho de 2019: 2756-68

REFERÊNCIAS

1. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/ACC guidelines for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2013;62:e147–239.

2. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2016 ACCF/ACC/HFSA focused update on the 2013 ACCF/AHA guidelines for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. J Am Coll Cardiol 2016;68:1476-88.

3. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACCF/ACC/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: an update of the 2013 ACCF/AHA guidelines for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. J Am Coll Cardiol 2017;70:776-803.

4. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2016;37:2129-200.

5. Hsu JJ, Ziaeian B, Fonarow GC. Heart failure with mid-range (borderline) ejection fraction. J Am Coll Cardiol HF 2017;5:763-71.

6. Wright JT, Williamson JD, Whelton PK, et al., SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood pressure control. N Engl J Med 2015;373:2103-16.

7. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al., EMPAREG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28.

8. Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C, et al. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial. JAMA 2013;310:66–74.

9. Hershberger RE, Givertz MM, Ho CY, et al. Genetic evaluation of cardiomyopathies: Aa Heart Failure Society of America practice guideline. J Cardiac Fail 2018;24:281-302.

10. Felker GM, Anstrom KJ, Adams KF, et al. Natriuretic peptide-guided therapy on hospitalization or cardiovascular mortality in high-risk patients with heart failure and reduced ejection fraction. A randomized controlled trail. JAMA 2017;318:713–20.

11. Bonow RO, Maurer G, Lee KL, et al. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. N Engl J Med 2011;364:1617-25.

12. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, et al. Coronary- artery bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy. N Engl J Med 2016;374: 1511-20.

13. Ferreria VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, et al. cardiovascular magnetic resonance in nonischemic myocardial inflammation. Expert recommendations. J Am Coll Cardiol 2018;72: 3158–76.

14. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. Circulation 2007; 116:2216-33.

15. Beygui F, Cayla G, Roule V, et al. Early aldosterone blockade in acute myocardial infarction. THE ALBATROSS randomized trial. J Am Coll Cardiol 2016;67:1917-27.

16. Greene SJ, Butler J, Albert NM, et al. Medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction. The CHAMP-HF registry. J Am Coll Cardiol 2018;72:351-66.

17. Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, et al. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. N Engl J Med 2009;361:1427-36.

18. Olgin JE, Pletcher MJ, Vittinghoff E, et al., VEST Investigators. Wearable cardioverter-defibrillator after myocardial infarction. N Engl J Med 2018; 379:1205-15.

19. Kadisch A, Dyer A, Daubert JP, et al., Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. N Engl J Med 2004;350:2151-8.

20. Kober L, Thune JJ, Nielsen JC, et al., DANISH Investigators. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. N Engl J Med 2016;375:1221-30.

21. Ruschitzka F, Abraham WH, Singh JP, et al., EchoCRT Study Group. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. N Engl J Med 2013;369:1395-405.

22. Poole JE, Singh JP, Birgersdotter-Green U. QRS duration or morphology. What really matters in cardiac resynchronization therapy? J Am Coll Cardiol 2016;67:1104-17.

23. Healey JS, Hohnloser SH, Exner DV, et al., RAFT Investigators. Cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation: results from the Resynchronization for Ambulatory heart Failure Therapy (RAFT). CircHeart Fail2012;1:566–70.

24. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann ST, et al., TOPCAT Investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med 2014; 370:1383-92.

25. Roy D, Talajic M, Nattel S, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. N Engl J Med 2008;358:2667-77.

26. Mulder BA, van Veldhuisen DJ, Crijns HJ, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation and heart failure: a post-hoc analysis of the RACE II study. Eur J Heart Fail 2013;15:1311–8.

27. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al., CASTLE-HF Investigators. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. N Engl J Med 2018;378:417-27.

28. Butler J, Anstrom KJ, Felker GM, et al., National Heart Lung and Blood Institute Heart Failure Clinical Research Network. Efficacy and safety of spironolactone in acute heart failure. The ATHENA-HF randomized controlled trial. JAMA Cardiol 2017;2:950–8.

29. Chen HH, Anstrom KJ, Givertz MM, et al., NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Low-dose dopamine or low-dose nesiritide in acute heart failure with renal dysfunction: the ROSE acute heart failure randomized trial. JAMA 2013;310:2533-4.

30. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, et al., Heart Failure Clinical Research Network. Ultrafiltration in decompensated hear failure with cardiorenal syndrome. N Engl J Med 2012;367:2296-304.

31. Arnold AD, Shun-Shin MJ, Keene D, et al. His resynchronization versus biventricular pacing in patients with heart failure and left bundle branch block. J Am Coll Cardiol 2018;72:3112-22.

32. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. N Engl J Med 2019; 380:539-48.

33. Stone GW, Lindenfeld AJ, Abraham WT, et al., COAPT Investigators. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. N Engl J Med 2018;379:2307-18.

34. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, et al., MITRA-FR Investigators. Percutaneous repair or medical therapy for secondary mitral regurgitation. N Engl J Med 2018;379:2297-302.

PALAVRAS-CHAVE insuficiência cardíaca, terapias orientadas por diretrizes, terapias farmacológicas

COMENTÁRIO EDITORIAL

Recomendações relativas à insuficiência cardíaca em ambos os lados do Atlântico: uma análise do presente com um olhar no futuro

Roberto Pinto, MD*

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome com elevada prevalência, morbilidade e mortalidade. Afeta cerca de 1-2% da população mundial e 6-10% dos indivíduos acima dos 65 anos, sendo a primeira causa de internamentos na Europa e nos EUA nesse grupo etário (1). Nas últimas décadas surgiram terapêuticas capazes de alterar drasticamente o prognóstico em certos subtipos da síndroma. No entanto, continuam a existir barreiras à implementação das mesmas na prática clínica diária. As *guidelines* (recomendações) publicadas pelas sociedades científicas resumem a evidência científica disponível e são um importante contributo para ultrapassar aquelas barreiras. As recomendações mais recentes dos American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) e da European Society of Cardiology (ESC) foram publicadas em 2013 (2) e 2016 (3), respetivamente, e constituem dois dos mais importantes documentos de referência para os clínicos de todo o mundo.

O ARTIGO

O artigo de Van der Meer et al. compara ambas recomendações e antecipa prováveis alterações futuras nas mesmas, à luz dos mais recentes dados científicos. Note-se que a Sociedade Brasileira de Cardiologia atualizou as suas diretrizes recentemente (4), a fim de integrarem a evidência científica mais atual.

São poucas as diferenças entre aqueles dois documentos, pois o espectro da doença é o mesmo em ambos os lados do atlântico. As recomendações da ESC introduziram o subgrupo de doentes de IC com fração de ejeção (FEVE) intermédia (IC-FEi), considerando para tal as FEVE entre 40-49% e que corresponde ao que as recomendações dos ACC/AHA classificam como "zona cinzenta".

Uma reflexão que se coloca para o futuro é se FEVE deve continuar a ter um papel central na classificação dos doentes com IC. A classificação atual tem o mérito de identificar os doentes com IC e FEVE reduzida (ICFEr), os quais mais beneficiam das terapêuticas de regulação neuro-humoral. Assim, existe uma quase unanimidade de ambas recomendações sobre o papel dos Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECAs), dos Antagonistas dos Receptores da Angiotensina (ARAs), dos Bloqueadores Beta-adrenérgicos (BB) e dos Antagonistas dos Receptores Minelarocorticóides (ARM) na redução da morbimortalidade dos doentes com IC-FEr. O Sacubitril/Valsartan é recomendado como substituto dos IECAs/ARAs em doentes com IC-FEr que se mantenham sintomáticos apesar de terapêutica de bloqueio neuro-hormonal otimizada. Adicionalmente, as recomendações da ESC sugerem a Ivabradina na presença de contraindicação para os BB.

Em oposição ao que acontece na IC-FEr, a regulação neuro-hormonal em doentes com IC e FEVE preservada (IC-FEp) tem-se mostrado decepcionante. Nestes doentes ambas recomendações salientam o controlo dos fatores de risco cardiovascular, em particular a HTA, e o controle da congestão com diuréticos. Paralelamente, ambos documentos atribuem menos relevo aos bloqueadores neuro-humorais, apesar de estudos com o candesartan e com a espironolactona terem revelado alguns sinais de

*Centro Hospitalar e Universitário de São João/Faculdade de Medicina, Porto, Portugal.

benefício. Possivelmente alguns dos doentes incluídos nesses estudos retiraram benefício enquanto outros não, sendo reconhecido que no grupo da IC-FEp há uma maior heterogeneidade etiológica e fenotípica. É espectável que a evolução tecnológica nos venha a permitir uma melhor caracterização clínica, laboratorial, genética e imagiológica destes doentes, permitindo estabelecer estratégias mais personalizadas de tratamento (6).

No que concerne à avaliação diagnóstica e prognóstica, ambos os documentos atribuem um papel central à ecocardiografia e aos péptidos natriuréticos (PN), tendo os restantes métodos de imagem um papel complementar. As recomendações ACC/AHA apresentam indicações mais alargadas para os PN, embora em face de evidência mais recente (7), é provável que algumas destas recomendações sejam revistas.

Em ambos textos, as recomendações para a colocação de cardiodesfibriladores implantáveis (CDI) são semelhantes. Ambas foram publicadas antes do estudo DANISH, o qual veio levantar a discussão, ainda inacabada, sobre o papel dos CDI na cardiomiopatia dilatada não isquêmica. Sendo que as meta-análises continuam a mostrar um benefício do CDI, é verdade que o risco de arritmias ventriculares malignas e morte súbita nos estudos contemporâneos é consideravelmente inferior, fruto dos avanços na terapêutica médica, o que se traduz numa redução do benefício adicional do CDI. As recomendações apresentam algumas pequenas diferenças relativamente à terapêutica de ressincronização cardíaca (TRC), mas são consensuais ao indicar que os doentes sintomáticos apesar de terapêutica médica otimizada, em ritmo sinusal, com FEVE ≤35%, bloqueio completo do ramo esquerdo (BCRE) e QRS≥150ms são os que mais beneficiam; que nos doentes com QRS estreito a TCR está contraindicada; e que nos doentes com QRS intermédios ou sem BCRE, deve ser selecionada criteriosamente. Certo é que, duas décadas depois, o "centenário" ECG continua a ser uma ferramenta central na seleção dos doentes para TRC e que cerca de 30% não respondem à terapêutica. A detecção de dissincronia por métodos de imagem não se revelou útil nos estudos realizados até agora (8), mas é possível que a evolução tecnológica nos permita melhorar a seleção dos doentes para esta terapêutica.

O FUTURO

Desde a publicação dos dois documentos, novas evidências científicas se foram acumulando, algumas das quais já abordadas acima (7). Serão os resultados positivos do estudo PIONEER (9) suficientes para indicar o Sacubitril/Valsartan como terapêutica inicial na IC-FEr? A terapêutica dos doentes com IC-FEp continua limitada, aguardando-se os resultados do estudo PARAGON-HF com o Sacubitril/Valsartan. Depois da publicação de estudos com os inibidores da SGLT-2 em doentes diabéticos que mostraram uma redução surpreendente das taxas de hospitalização por IC e mortalidade, existe agora uma grande expectativa relativa aos resultados dos grandes estudos com estes fármacos em doentes quer com IC-FEp, quer com IC-FEr, com e sem diabetes. Os resultados conflitantes dos estudos disponíveis, indicam que será necessário definir mais criteriosamente os doentes que poderão retirar benefício do tratamento percutâneo da regurgitação mitral funcional. A seleção adequada dos doentes candidatos a terapêuticas avançadas como CDI/TRC, Mitraclip ou assistência ventricular de longa duração é particularmente importante nos países lusófonos, devido à escassez de recursos, o que, naturalmente, nos deve tornar mais criteriosos, para que a sua distribuição possa ser mais eficiente.

REFERÊNCIAS

1. Fonseca C, Brito D, Cernadas R, Ferreira J, Franco F, Rodrigues T, Morais J, Silva-Cardoso J. Pela melhoria do tratamento da insuficiência cardíaca em Portugal-documento de consenso. Rev Port Cardiol. 2017;36(1):1-8.

2. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2013;62(16):147-239.

3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, González Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail. 2016;18(8):891-975.

4. Rohde LE, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC, Rassi S, Colafranceschi AS, Freitas Junior AF, Ferraz AS, Biolo A, Barretto AC. Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica e aguda. Arq Bras Cardiol. 2018;111(3):436-539.

5. van der Meer P, Gaggin HK, Dec GW. ACC/AHA versus ESC guidelines on heart failure: JACC guideline comparison. J Am Coll Cardiol. 2019;73(21):2756-68.

6. Triposkiadis F, Butler J, Abboud FM, Armstrong PW, Adamopoulos S, Atherton JJ, Backs J, Bauersachs J, Burkhoff D, Bonow RO, Chopra VK. The continuous heart failure spectrum: moving beyond an ejection fraction classification. Eur Heart J. 2019;40(26):2155-63.

7. Felker GM, Anstrom KJ, Adams KF, Ezekowitz JA, Fiuzat M, Houston-Miller N, Januzzi JL, Mark DB, Piña IL, Passmore G, Whellan DJ. Effect of natriuretic peptide-guided therapy on hospitalization or cardiovascular mortality in high-risk patients with heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. JAMA. 2017;318(8):713-20.

8. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun JP, Nihoyannopoulos P, Merlino J, Abraham WT, Ghio S, Leclercq C, Bax JJ, Yu CM. Results of the Predictors of Response to TRC (PROSPECT) trial. Echocardiography. 2008;2608:2616.

9. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Ambrosy AP, Duffy CI, McCague K, Hernandez AF, Rocha RA, Braunwald E. Rationale and design of the comParIson Of sacubitril/valsartaN versus Enalapril on Effect on nt-pRo-bnp in patients stabilized from an acute Heart Failure episode (PIONEER-HF) trial. Am Heart J. 2018;198:145-51.

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY
Vol. 73, No. 23, 2019
ISSN 0735-1097
https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.507
PUBLICADO POR ELSEVIER
© 2019 PELA AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION

COMPARAÇÃO DE DIRETRIZES NO JACC

Diretrizes da hipertensão arterial: ACC/AHA vs. ESC/ESH

Comparação de diretrizes no JACC

George Bakris, MD,[a] Waleed Ali, MD,[a] Gianfranco Parati, MD[b]

RESUMO

Este estudo compara as recomendações das mais recentes diretrizes sobre pressão arterial divulgadas pelo American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA) e pela European Society of Cardiology (ESC)/European Society of Hypertension (ESH). As duas diretrizes representam atualizações de publicações anteriores e reforçam conceitos prévios de prevenção da elevação da pressão arterial. Mais especificamente, elas dão ênfase para dieta com baixo teor de sódio, redução do peso corporal, consumo de álcool em nível baixo a moderado e ingestão adequada de potássio. De forma geral, as duas diretrizes concordam quanto ao método adequado de medição da pressão arterial, ao uso de monitorização residencial ou ambulatorial da pressão arterial e ao uso restrito de betabloqueadores como terapia de primeira linha. As principais discordâncias são relacionadas ao nível de pressão arterial que define hipertensão, à flexibilidade na identificação de metas no tratamento da pressão arterial e ao uso de terapia combinada inicial. Embora a terapia combinada inicial com comprimido único seja altamente recomendada nas duas diretrizes, a diretriz da ESC/ESH indica seu uso como terapia inicial em pacientes com ≥140/90 mmHg. A diretriz do ACC/AHA recomenda o uso em pacientes com >20/10 mmHg acima da meta de pressão arterial. Assim, a única discordância de fato é que a diretriz do ACC/AHA estabelece que todas as pessoas com pressão arterial >130/80 mmHg apresentam hipertensão; portanto, a pressão arterial deve ser reduzida para <130/80 mmHg em todos os casos. Em contrapartida, a diretriz da ESC/ESH define hipertensão como >140/90 mmHg e a meta de <140/90 mmHg para todos os pacientes, visando <130/80 mmHg somente em casos de alto risco cardiovascular, mas sempre considerando a tolerabilidade individual para a meta proposta. (J Am Coll Cardiol 2019;73:3018-26) © 2019 pela American College of Cardiology Foundation.

As diretrizes (*guidelines*) do American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA) de 2017 para prevenção, detecção, avaliação e manejo da pressão arterial (PA) alta em adultos e as diretrizes da European Society of Cardiology (ESC)/European Society of Hypertension (ESH) de 2018 para manejo da PA representam as orientações mais recentes sobre avaliação, medição e abordagem para tratar a hipertensão arterial (1, 2).

Antes de discutir as implicações práticas e a implementação das diretrizes, cabe lembrar que uma definição da palavra de língua inglesa *guideline* é "um cordão ou corda para ajudar um transeunte em um ponto difícil ou para permitir refazer um percurso", garantindo que alpinistas permaneçam no caminho mais seguro enquanto sobem uma montanha (3). Dada essa definição, as diretrizes produzidas e revisadas por especialistas são recomendações feitas por

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

[a]Department of Medicine, AHA Comprehensive Hypertension Center, Section of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, University of Chicago Medicine, Chicago, Illinois, EUA; e [b]Department of Medicine and Surgery, University of MilanoBicocca e Istituto Auxologico Italiano, IRCCS, Department of Cardiovascular, Neural and Metabolic Sciences, Milão, Itália. Dr. Bakris é consultor da Merck, Vascular Dynamics, Bayer e Novo Nordisk; é membro dos comitês diretores do CREDENCE (Janssen) e CALM-2 (Vascular Dynamics); e é o investigador principal do estudo FIDELIO (Bayer). Dr. Parati recebeu honorários para palestras da Pfizer, Sanofi e Omron HealthCare. Dr. Ali informou não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

Manuscrito recebido em 4 de março de 2019; aceito em 26 de março de 2019.

JACC Vol. 73, No. 23, 2019
18 de junho de 2019: 3018-26

ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

ACC = American College of Cardiology

AHA = American Heart Association

CV = cardiovascular

DCVA = doença cardiovascular aterosclerótica

ESC = European Society of Cardiology

ESH = European Society of Hypertension

PA = pressão arterial

PAS = pressão arterial sistólica

pessoas com conhecimento na área, e não decretos ou leis. Em suma, as diretrizes devem facilitar a tomada de decisão de profissionais da saúde na sua prática diária sem impor nenhuma escolha, deixando as decisões finais a respeito de cada paciente aos profissionais, em conjunto com os pacientes e cuidadores conforme o caso.

Nos Estados Unidos, as diretrizes da PA foram iniciadas em 1977 com o primeiro relatório do Joint National Committee (4). As diretrizes europeias surgiram mais tarde, mas a intenção era a mesma: informar os médicos a respeito de dados disponíveis sobre a PA no contexto do risco cardiovascular (CV) e o manejo tanto da PA quanto do risco CV. Desde o final da década de 1980, os grupos publicam diretrizes atualizadas a cada 5 ou 6 anos, incorporando o crescente espectro de dados sobre manejo da PA. Em 2013, o National Heart, Lung, and Blood Institute dos National Institutes of Health abdicou de seu papel de liderança na produção de relatórios sobre PA no Joint National Committee e convidou a AHA a assumir a responsabilidade de redigir as diretrizes. O relatório do ACC/AHA de 2017 sobre manejo da PA é o primeiro a ser produzido por esse grupo.

As diretrizes do ACC/AHA e da ESC/ESH abordam uma variedade de tópicos relacionados ao diagnóstico e tratamento da hipertensão. Nesse sentido, há uma concordância esmagadora em mais de 90% dos conceitos entre as diretrizes, além de uma concordância geral quanto à abordagem para reduzir a PA. As semelhanças significativas entre as duas diretrizes estão resumidas na Tabela 1.

Uma das grandes questões que as duas diretrizes enfatizam é o uso de modificações no estilo de vida como parte de qualquer educação anti-hipertensiva e tratamento inicial. A atual diretriz do ACC/AHA expandiu a tabela de modificações no estilo de vida publicada inicialmente no relatório nº 7 do Joint National Committee; conforme a Tabela 2, as modificações no estilo de vida são a base de qualquer redução do risco CV e prevenção e tratamento da PA independentemente do risco CV. Essa tabela pode ser entregue a todos os pacientes, com uma breve explicação fornecida por um enfermeiro, um nutricionista ou outro profissional de saúde com relação ao impacto de cada intervenção na PA. Infelizmente, muitos médicos não têm tempo para orientar os pacientes sobre modificações no estilo de vida; para essa questão, apresentamos uma abordagem mais adiante neste artigo.

DESTAQUES

- As diretrizes da pressão arterial são atualizadas conforme surgem novos dados de ensaios clínicos.
- As diretrizes mais recentes do ACC/AHA e da ESC/ESH interpretam dados semelhantes com uma diferença fundamental nas metas de pressão arterial: <130/80 mmHg no ACC/AHA e <140/90 mmHg na ESC/ESH.
- Outras diferenças incluem a abordagem para avaliar riscos e metas em idosos com 130/70 a 139/79 mmHg na ESC/ESH, mas <130/80 mmHg no ACC/AHA.
- A implementação das diretrizes deve incluir a participação e a cooperação do paciente. Uma grande parte da diretriz da ESC/ESH é dedicada a esse tópico, enquanto na diretriz do ACC/AHA, ele é mencionado, mas sem ênfase.

As duas diretrizes estão em conformidade quanto à abordagem para medição da PA. Essa é a metodologia utilizada para avaliar a PA em um paciente; se houver alguma falha nela, todas as decisões sobre a terapia terão falhas também. A abordagem adequada está resumida na Tabela 3. É uma metodologia semelhante à utilizada nos estudos ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*/Ação para Controlar o Risco Cardiovascular no Diabetes) e SPRINT (*Systolic Blood Pressure Intervention Trial*/Ensaio Clínico sobre Intervenção para Pressão Arterial Sistólica), no quais foram usadas medições automatizadas da PA no consultório com manguito de tamanho adequado conforme avaliado antes da aferição. Embora a maioria das medições tenham sido realizadas sem auxílio profissional no SPRINT, muitas ocorreram com auxílio. Acreditava-se que a diferença na PA entre as medições com e sem auxílio chegasse a 7 mmHg (5), mas uma análise recente não observou diferença significativa na PA entre essas abordagens (6). Isso mostra que as duas diretrizes destacam a importância da monitorização da PA fora do consultório para um melhor manejo da hipertensão, incluindo a possibilidade de detectar e manejar a hipertensão do avental branco e a hipertensão mascarada. Nesse contexto, as diretrizes do ACC/AHA propõem diferentes limiares para PA fora do consultório (correspondendo a um limiar mais baixo para PA no consultório); entretanto, essa sugestão requer apoio adicional de estudos de desfechos.

TABELA 1 Comparação entre diretrizes norte-americanas e europeias

ACC/AHA PA 2017	ESC/ESH PA 2018
Semelhanças	
• Maior ênfase na monitorização residencial da PA e no empoderamento do paciente • Combinação de comprimido único para pacientes 20/10 mmHg acima da meta • Mais atenção aos detalhes na medição da PA • Foco em melhorar a adesão • Restrição de betabloqueadores para pacientes com comorbidades ou fortes indicações • Telemonitorização da PA e soluções digitais em saúde recomendadas durante o seguimento (forte apoio)	• Uso mais amplo da monitorização residencial da PA para confirmar o diagnóstico • Terapia combinada inicial com comprimido único • Mais atenção aos detalhes na medição da PA • Detecção de baixa adesão • Restrição de betabloqueadores para pacientes com comorbidades ou fortes indicações • Telemonitorização da PA e soluções digitais em saúde recomendadas durante o seguimento (apoio moderado)
Diferenças	
• Ênfase no risco CV absoluto computado através da calculadora de risco de DCVA, com risco CV em 10 anos >10% • Foco na prevenção da hipertensão • Orientações detalhadas para grupos étnicos/raciais (negros e hispânicos) • Nova definição de hipertensão >130/80 mmHg para todos os pacientes, com o mesmo limiar e meta, independentemente da idade • Nenhuma discussão sobre hipertensão sistólica isolada • Breve menção à avaliação de lesões em órgãos • Metas de PAS semelhantes para todos os pacientes • Nenhuma menção aos efeitos ambientais e da altitude na PA	• Ênfase no risco CV absoluto computado através do sistema SCORE em conjunto com modificadores de risco e avaliação de LOMH, com risco CV em 10 anos >10% • Sem atenção específica à prevenção conforme a PA se aproxima de 130/80 mmHg • Atenção bem menor a grupos étnicos/raciais • Definição de hipertensão mantida em >140/90 mmHg e incentivo à discussão e educação do paciente para atingir <130/80 mmHg naqueles com necessidade conforme as evidências (<140/90 mmHg em idosos) • Limites na redução da PA, não <120/70 mmHg • Discussão detalhada da hipertensão sistólica isolada • Descrição detalhada de LOMH • Abordagem personalizada à definição de metas de PAS • Menção aos efeitos ambientais e da altitude na PA

ACC = American College of Cardiology; AHA = American Heart Association; CV = cardiovascular; DCVA = doença cardiovascular aterosclerótica; ESC = European Society of Cardiology; ESH = European Society of Hypertension; LOMH = lesão de órgãos mediada pela hipertensão; PA = pressão arterial; PAS = pressão arterial sistólica; SCORE = *Systematic Coronary Risk Evaluation* (Avaliação Sistemática do Risco Coronariano).

TABELA 2 Intervenções não farmacológicas comprovadamente superiores para prevenção e tratamento da hipertensão

		Impacto aproximado na PAS	
Intervenção não farmacológica	**Dose**	**Hipertensão**	**Normotensão**
Atividade física			
Treinamento aeróbico	• 90-150 min/semana • 65%-75% na reserva da frequência cardíaca	−5/8 mmHg	−2/4 mmHg
Resistência dinâmica	• 90-150 min/semana • 50%-80% 1 repetição no máximo • 6 exercícios, 3 séries/exercício, 10 repetições/série	−4 mmHg	−2 mmHg
Resistência isométrica	• 4 × 2 min (preensão manual), 1 min de descanso entre os exercícios, 30%-40% de contração voluntária máxima, 3 sessões/semana • 8-10 semanas	−5 mmHg	−4 mmHg
Dieta saudável			
Padrão dietético DASH	Dieta rica em frutas, vegetais, grãos integrais e produtos lácteos com baixo teor de gordura, com teor reduzido de gordura saturada e total	−11 mmHg	−3 mmHg
Perda de peso			
Peso/gordura corporal	Peso ideal é a melhor meta, mas redução de ≥1 kg no peso para a maioria dos adultos com sobrepeso	−5 mmHg	−2/3 mmHg
Ingestão reduzida de [Na+] na dieta			
Sódio na dieta	<1.500 mg/dia é a meta ideal, mas redução de ≥1.000 mg/dia na maioria dos adultos	−5/6 mmHg	−2/3 mmHg
Ingestão reforçada de [K+] na dieta			
Potássio na dieta	3.500-5.000 mg/dia, de preferência pelo consumo de uma dieta rica em potássio	−4/5 mmHg	−2 mmHg
Moderação no consumo de álcool			
Consumo de álcool	Em indivíduos que consomem bebidas alcoólicas, reduzir para • Homens: <2 bebidas/dia • Mulheres: <1 bebida/dia	−4 mmHg	−3 mmHg

DASH = *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (Abordagens Dietéticas para Prevenção da Hipertensão); PAS = pressão arterial sistólica.

JACC Vol. 73, No. 23, 2019
18 de junho de 2019: 3018-26

TABELA 3 Principais passos para medição adequada da pressão arterial

1. Preparar o paciente adequadamente (por exemplo, local calmo, paciente sentado em uma cadeira, com as costas firmemente apoiadas e os pés no chão, braço apoiado, com manguito de tamanho adequado). Aguardar 5 min e, em seguida, verificar a PA três vezes com intervalos de 1 min. Descartar a primeira leitura e fazer a média das duas leituras seguintes.
2. Fornecer as leituras da PA ao paciente.
3. Selecionar um manguito de tamanho adequado conforme a circunferência do braço:

Circunferência do braço (cm)	Tamanho normal do manguito
22-26	Adulto pequeno
27-34	Adulto
35-44	Adulto grande
45-52	Coxa adulta

PA = pressão arterial.

Embora haja algumas diferenças quanto ao nível de redução da PA em subconjuntos específicos de pacientes com hipertensão (idosos), há duas diferenças vitais entre as diretrizes. A primeira diferença importante diz respeito ao processo de estratificação de risco para pacientes com hipertensão. As diretrizes do ACC/AHA enfatizam a avaliação individualizada do risco CV através da calculadora de risco de doença CV aterosclerótica (DCVA), disponível para Android e iPhone, antes da definição de metas e opções de tratamento.

A calculadora de risco de DCVA utiliza dados da equação de coortes combinadas para generalizar dados individuais do risco CV de forma que os pacientes compreendam os riscos e os benefícios de atingir as metas de PA (7). A abordagem da avaliação de risco também foi adotada pela American Diabetes Association e por outros grupos (8). As diretrizes dos Estados Unidos, que utilizam a calculadora de risco de DCVA, apresentam recomendações baseadas em um risco em 10 anos >10%. Em contrapartida, as diretrizes da ESC/ESH recomendam o uso do sistema *Systematic Coronary Risk Evaluation* (Avaliação Sistemática do Risco Coronariano), baseado em grandes conjuntos de dados de coortes representativas da Europa, que estima o risco em 10 anos para o primeiro evento aterosclerótico fatal de acordo com idade, sexo, hábito de fumar, nível de colesterol total e PA sistólica (PAS). Recentemente, esse sistema foi adaptado para pacientes com mais de 65 anos (9).

Uma discussão detalhada sobre as condições que influenciam os fatores de risco CV em pacientes com hipertensão está disponível na diretriz da ESC/ESH. Essa diretriz recomenda que a estimativa de risco seja complementada por uma avaliação da lesão de órgãos mediada pela hipertensão, que pode aumentar o risco CV para um nível maior, mesmo quando assintomática. A diretriz da ESC/ESH realmente dedica um espaço considerável para a avaliação de diferentes tipos de lesão de órgãos mediada pela hipertensão e seu impacto no risco CV global. O impacto de modificadores gerais e específicos do risco CV para pacientes com hipertensão também é abordado (2).

Uma segunda diferença importante entre as diretrizes é o nível que define hipertensão com necessidade de tratamento: 130/80 mmHg nos Estados Unidos e 140/90 mmHg na Europa (Tabela 1). Em pacientes com "PA alta, mas dentro do normal" (130/85 a 139/89 mmHg), a diretriz da ESC/ESH recomenda mudanças no estilo de vida, enquanto o tratamento medicamentoso é considerado somente quando há risco CV muito alto devido à doença CV estabelecida, principalmente em casos de doença arterial coronariana (2). Além disso, uma ramificação da nova definição apresentada nas diretrizes do ACC/AHA é a identificação de um aumento de cerca de 14% nos adultos com hipertensão primária nos Estados Unidos. Isso se traduz em maiores custos de seguro para os pacientes e aumento do tempo não reembolsado do médico para as consultas. Os autores da diretriz do ACC/AHA argumentam que a maioria dos pacientes recém-diagnosticados com hipertensão através dos novos critérios podem ser tratados com modificação no estilo de vida. Embora concordemos, a maioria dos médicos não instrui adequadamente os pacientes sobre essas modificações devido a limitações de tempo relacionadas à carga de trabalho e à falta de compensação pelo tempo extra. Além disso, as seguradoras não hesitam em aumentar as taxas para esses pacientes recém-diagnosticados, independentemente do tratamento.

Portanto, o risco de extrapolação para os níveis mais baixos recomendados nas diretrizes poderia resultar em excesso de tratamentos. Dados de ensaios clínicos com indivíduos de menor risco, como o HOPE3 (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*/Avaliação da Prevenção nos Desfechos Cardíacos), não demonstraram benefício da redução da PA caso seu valor inicial seja <140/90 mmHg em pacientes com risco CV baixo a moderado (10). Além disso, muitos estudos com pacientes diabéticos mostraram aumento do risco CV caso a PA seja reduzida para <120/80 mmHg (11-13). Uma análise *post hoc* publicada recentemente a partir do estudo EXAMINE (*Examination of Cardiovascular Outcomes With Alogliptin Versus Standard of Care*/Investigação sobre Desfechos Cardiovasculares com Alogliptina *Versus* Tratamento Padrão) demonstrou que, em pacientes com diabetes melito tipo 2 e síndromes coronarianas agudas recentes, a PA <130/80 mmHg se associou a piores desfechos CVs (14). Uma metanálise recente se concentrou nos efeitos do tratamento de redução da PA nos desfechos CVs em indivíduos com PA definida como "normal" ou "normal alta" pela ESC/ESH na ausência

de anti-hipertensivos basais, infarto do miocárdio recente, disfunção ventricular esquerda e insuficiência cardíaca. O estudo mostrou que, quando a PAS inicial é ≤130 mmHg ou entre 130 e 139 mmHg, o tratamento para redução da PA parece diminuir o risco de acidente vascular cerebral nos pacientes com risco CV muito alto devido a doença CV sintomática (11).

A relação benefício/dano para o excesso de tratamento da PA foi abordada em análises recentes, que mostraram que somente os pacientes com risco CV em 10 anos >18% apresentaram mais benefício que dano com o tratamento agressivo de redução da PA (15,16). Para uma maior base em evidências, a diretriz deveria ter definido a meta do tratamento de redução da PA como risco CV em 10 anos >15%, pois todos os estudos tiveram coortes com risco CV >15%.

Quanto à terapia farmacológica, uma grande mudança nas duas diretrizes é a restrição do uso de betabloqueadores somente em pacientes com comorbidades ou fortes indicações. A diretriz da ESC/ESH recomenda a combinação de betabloqueadores com qualquer outra grande classe medicamentosa quando há indicações clínicas específicas (por exemplo, angina, pós-infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, controle da frequência cardíaca). É importante observar que embora os ensaios clínicos sobre desfechos da hipertensão não tenham demonstrado benefício na mortalidade, o agente escolhido nesses estudos (atenolol, um bloqueador seletivo de beta 1) requer dosagem duas vezes ao dia, enquanto os estudos utilizaram uma vez ao dia (17). A diretriz da ESC/ESH reconhece que os betabloqueadores não são uma classe homogênea e que os betabloqueadores vasodilatadores apresentam efeitos mais favoráveis e um perfil melhor de efeitos colaterais, embora não haja evidências baseadas em desfechos de uma possível diferença entre betabloqueadores clássicos e vasodilatadores para o tratamento da hipertensão (2).

Uma abordagem individualizada para o espectro de todos os pacientes com hipertensão, embora fora do escopo das diretrizes gerais, pode ajudar a determinar a melhor escolha de terapia de primeira linha para reduzir a PA na maioria das pessoas. Há algumas pequenas diferenças entre as diretrizes norte-americanas e europeias. A diretriz da ESC/ESH recomenda fortemente o uso de combinação inicial entre um bloqueador do sistema renina-angiotensina e um agente diurético tiazídico ou um antagonista de cálcio em um comprimido único (2). Essa orientação está em conformidade com a diretriz do ACC/AHA, que também recomenda terapia combinada inicial. No entanto, as orientações do ACC/AHA se referem a pessoas que estão 20/10 mmHg acima das metas de PA; portanto, nos Estados Unidos, o controle da PA envolve a prescrição da terapia combinada de comprimido único para todos os pacientes com 150/90 mmHg (Tabela 1). As duas diretrizes apresentam um algoritmo aplicável a muitos pacientes nesse sentido (1). O forte incentivo para uma combinação inicial de comprimido único vem de anos de pesquisa sobre adesão à medicação, que tem se mostrado muito melhor com combinações de comprimido único, com uma maior probabilidade de atingir as metas de PA com menos efeitos adversos (18-20).

Embora as duas diretrizes concordem em muitos aspectos, incluindo o uso de monitorização residencial e ambulatorial da PA, medição adequada da PA e abordagens terapêuticas, elas diferem em suas definições de hipertensão e metas a serem atingidas (Ilustração Central). As diretrizes concordam que, nos pacientes com alto risco CV, a meta é <130/80 mmHg, mas as diretrizes europeias estabelecem para todos os pacientes a meta inicial de <140/90 mmHg e, em seguida, discutem os riscos e benefícios de atingir uma meta mais baixa, uma vez que essa abordagem deve ser individualizada. Os autores da diretriz do ACC/AHA argumentam que o foco no cálculo do risco absoluto para orientar a prescrição de terapia farmacológica produziu resultados conflitantes no passado e que a recomendação de uma meta universal de PA simplifica as decisões relativas à terapia. Essa afirmação é compreensível. Entretanto, o conceito de uma meta de PA que seja adequada para todos, implícito em uma meta de valor único, é um problema significativo (21). Embora exista uma justificativa clara para avaliar o risco de DCVA, não há uma razão evidente para alterar os limiares da PA previamente usados para definir hipertensão como >140/90 mmHg além de eliminar o termo "pré-hipertensão" e estabelecer uma terapia mais agressiva (2,22). Outras diretrizes distinguem entre os limiares da PA usados para diagnosticar hipertensão e os limiares usados para metas de tratamento (2,22). A principal diferença da diretriz do ACC/AHA está no seu objetivo, que é combinar a prevenção com o tratamento e, portanto, propor uma meta formalmente aceita como pré-hipertensão.

A diretriz da ESC/ESH recomenda uma meta de <140/90 mmHg e próxima de 130/80 mmHg. Já a indicação para atingir metas mais baixas deve ser individualizada conforme a tolerância ao tratamento, devendo abordar criticamente tanto os benefícios quanto os ônus de atingir um nível mais baixo de PA em cada paciente para evitar a interrupção do tratamento (23). Ademais, e esta é uma grande novidade da diretriz da ESC/ESH, recomenda-se o foco nos intervalos de PA a serem atingidos pelo tratamento, enfatizando-se que a PAS deve ser no mínimo <140 mmHg e próxima de ou <130 mmHg, mas não <120 mmHg. Recomendações semelhantes são feitas para a maioria dos tipos de pacientes com hipertensão, incluindo condições comuns como doença renal e acidente vascular cerebral; enquanto a diretriz do ACC/AHA recomenda uma meta

JACC Vol. 73, No. 23, 2019
18 de junho de 2019: 3018-26

ILUSTRAÇÃO CENTRAL **Comparação de definições e formas de manejo da hipertensão entre as diretrizes norte-americanas e europeias**

Diferenças	American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)			European Society of Cardiology/European Society of Hypertension (ESC/ESH)		
Nível de pressão arterial (PA) que define hipertensão	Sistólica (mmHg)	e/ ou	Diastólica (mmHg)	Sistólica (mmHg)	e/ ou	Diastólica (mmHg)
PA no consultório/clínica	≥ 130		≥ 80	≥ 140		≥ 90
Média durante o dia	≥ 130		≥ 80	≥ 135		≥ 85
Média durante a noite	≥ 110		≥ 65	≥ 120		≥ 70
Média durante 24 h	≥ 125		≥ 75	≥ 130		≥ 80
Média da PA residencial	≥ 130		≥ 80	≥ 135		≥ 85
Metas de tratamento da PA	< 130/80 mmHg			Metas sistólicas <140 mmHg e próximas de 130 mmHg		
Terapia combinada inicial	Combinação inicial de comprimido único em pacientes >20/10 mmHg acima da meta de PA			Combinação inicial de comprimido único em pacientes ≥140/90 mmHg		
Hipertenso com necessidade de intervenção	> 130/80 mmHg			≥ 140/90 mmHg		

Semelhanças	ACC/AHA	ESC/ESH
Importância da monitorização residencial da PA	• Medir a PA em casa, duas vezes de manhã e duas vezes à tarde, na semana anterior à consulta • Apresentar o aparelho de PA uma vez ao ano para validação	
Terapia	• Restringir os betabloqueadores a pacientes com comorbidades ou outras indicações • Terapia combinada inicial com comprimido único	
Seguimento	• Detectar a baixa adesão e focar na melhoria • Telemonitorização da PA e soluções digitais em saúde recomendadas	

Bakris, G. et al. J Am Coll Cardiol. 2019;73(23):3018–26.

ACC = American College of Cardiology; AHA = American Heart Association; ESC = European Society of Cardiology; ESH = European Society of Hypertension; PA = pressão arterial.

<130/80 mmHg, a diretriz da ESC/ESH indica uma meta de PAS <140 mmHg e próxima de 130 mmHg (1,2).

Para ampliar ainda mais a discussão sobre a impossibilidade de uma meta universal adequada, a diretriz do ACC/AHA reduziu a meta de PA para idosos, sugerindo que um indivíduo de 30 anos e outro de 80 anos devem ter a mesma meta (<130/80 mmHg). Dados do SPRINT foram usados para justificar essa afirmação. Embora essa meta seja possível para alguns idosos, ela não é para outros, conforme enfatiza a diretriz da ESC/ESH, principalmente em casos de baixa complacência vascular e altas pressões de pulso. Isso foi ignorado pela diretriz do ACC/AHA, pois tais pacientes, estudados em ensaios clínicos prévios sobre hipertensão sistólica, foram excluídos do SPRINT, bem como pessoas com hipotensão ortostática (24-26).

Outra diferença entre as diretrizes é que a ESC/ESH discute em detalhes os objetivos e o manejo da hipertensão sistólica isolada, enquanto o ACC/AHA não se aprofunda nesse tópico (Tabela 1). Esse é um problema significativo em muitos idosos acima de 70 anos. A diretriz da ESC/ESH examina a hipertensão sistólica isolada no contexto de três ensaios prospectivos randomizados com esses grupos, sugerindo uma meta sistólica <140 mmHg para definir a redução do risco CV (2,25,27,28). Além disso, a diretriz da ESC/ESH discute a PA sistólica e diastólica predominante em pessoas mais jovens (idade <40 anos) e seu manejo. Esses tópicos não são abordados na diretriz do ACC/AHA.

Diversos ensaios clínicos avaliaram a redução da PA em pacientes idosos com hipertensão sistólica predominante. Nesses estudos, muitos indivíduos não toleraram níveis de PAS <140 mmHg, que dirá <130 mmHg. Contudo, idosos apresentaram uma evidente redução dos eventos CVs, mesmo em níveis de PA entre 140 e 150 mmHg, em comparação com os grupos placebo (26-28). A diretriz da ESC/ESH aceita uma PA entre 130/70 e 139/79 mmHg, enquanto a diretriz do ACC/AHA recomenda <130/80 mmHg para idosos acima de 65 anos (Tabela 4).

Uma vez que existem mais semelhanças do que diferenças entre as diretrizes, como um profissional clínico deve implementar essas recomendações na sua prática diária? Como foi observado no início deste artigo, as diretrizes oferecem apenas orientações sobre como abordar diferentes tipos de pacientes com diferentes perfis de risco. Os desfechos dos ensaios clínicos nem sempre se traduzem em cenários práticos do "mundo real", pois os resultados do dia a dia não são conduzidos por protocolos ou coordenadores de estudos. Logo, não há substituto para o julgamento clínico e a discussão sobre risco e abordagem sugerida com cada paciente. A questão principal é como obter a alta qualidade necessária para avaliar a PA, orientar e educar os pacientes e envolvê-los no próprio cuidado dentro do curto prazo permitido pelos pagadores. Uma maneira eficaz de fazer isso, dadas as atuais restrições de faturamento e tempo, é o tempo adicional solicitado em nome dos pacientes e o uso da mão de obra existente. A abordagem proposta maximiza tempo e trabalho, minimizando o aumento do custo para uma clínica (Figura 1).

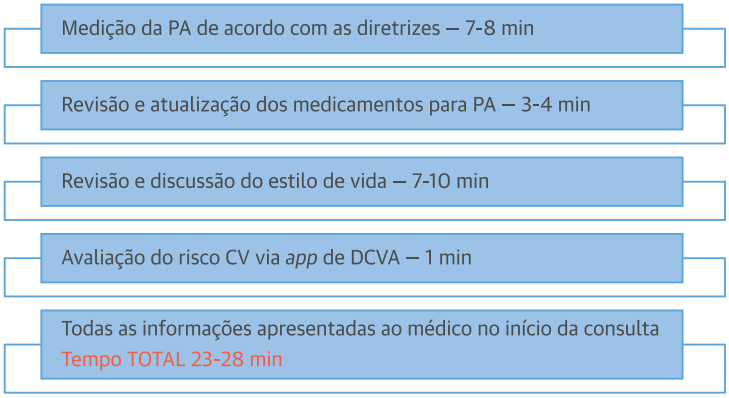
Como observado anteriormente, a medição da PA é fundamental por fornecer os dados usados para o tratamento. Portanto, deve ser padronizada (Tabela 3). Os pacientes devem ser instruídos sobre como a medir a PA em casa e quando isso deve ser feito — duas vezes de manhã e duas vezes à noite durante a semana anterior à consulta, como indicado pela diretriz da ESH sobre monitorização residencial da PA (29) —, mas uma abordagem individual pode ser necessária dependendo dos horários de cada paciente. Além disso, os pacientes devem ser lembrados de apresentar seus monitores de PA para validação uma vez ao ano.

TABELA 4 Metas de pressão arterial em pacientes com hipertensão de acordo com as condições clínicas

Categoria	ESC/ESH 2018	AHA/ACC 2017
Idade ≥65 anos	130 a <140/70 a 79 mmHg	<130/<80 mmHg
Diabetes	Próxima de 130 (ou mais baixa se tolerado)/70 a 79 mmHg	<130/<80 mmHg
Doença arterial coronariana	Próxima de 130 (ou mais baixa se tolerado)/70 a 79 mmHg	<130/<80 mmHg
Doença renal crônica (TFGe <60 mL/min/1,73 m²)	130 a <140/70 a 79 mmHg	<130/<80 mmHg
Pós-acidente vascular cerebral	Próxima de 130 (ou mais baixa se tolerado)/70 a 79 mmHg	<130/<80 mmHg

TFGe = taxa de filtração glomerular estimada; outras abreviaturas conforme a Tabela 1.

FIGURA 1 Opção de abordagem das diretrizes sobre pressão arterial



Pressuposto: o paciente chega 30 min antes da consulta. O enfermeiro ou o assistente atua conforme mostrado. CV = cardiovascular; DCVA = doença cardiovascular aterosclerótica; PA = pressão arterial.

Em segundo lugar, é necessário tempo para discutir modificações no estilo de vida e determinar o risco CV em 10 anos durante a consulta inicial e possivelmente nas seguintes. A coleta de dados pode ser feita por um nutricionista, um enfermeiro ou outro profissional de saúde. Isso é fundamental, pois a não adesão a uma dieta com baixo teor de sódio (<2.300 mg/dia) ou 1 colher de chá de sal, como sugerido pela força-tarefa de prevenção, é uma causa significativa de hipertensão resistente e torna os bloqueadores do sistema renina-angiotensina ineficazes. Muitos pacientes acreditam que não adicionar sal à comida significa uma dieta com baixo teor de sódio. Assim, eles precisam de orientação sobre como escolher alimentos com menos sal, como verificar rótulos e qual a quantidade de sal necessária durante o dia. Instruções estão disponíveis em alguns registros eletrônicos de saúde e *sites* da AHA como targetbp.org.

Em terceiro lugar, um enfermeiro ou outro profissional de saúde deve coletar dados sobre risco CV e fornecer essas informações e outros dados ao médico no início da consulta. Os dados da calculadora de risco de DCVA ou do gráfico de risco do *Systematic Coronary Risk Evaluation* devem ser mostrados aos pacientes para que estejam cientes do seu atual risco CV e como ele será reduzido a partir das sugestões de tratamento. Uma abordagem em equipe resultará em melhor eficiência de tempo e educação do paciente, além de permitir que os médicos expliquem e respondam às perguntas dos pacientes (Figura 1).

Em resumo, embora as diretrizes do ACC/AHA e da ESC/ESH apresentem várias características positivas e concordantes (Tabela 1), mudar a definição de hipertensão para >130/80 mmHg, como sugerido pela diretriz do ACC/AHA, é problemático (Ilustração Central). No entanto, as duas diretrizes estão em conformidade quanto à necessidade de uma redução mais agressiva da PA para níveis <130/80 mmHg em pacientes com alto risco CV. A diretriz da ESC/ESH introduziu essa ideia gradualmente, afirmando que todas as pessoas devem apresentar PA <140/90 mmHg, seguido por uma discussão com cada paciente sobre o risco CV e os benefícios de reduzir mais a PA para <130/80 mmHg quando for necessário; utilizar essa abordagem em conjunto com as ferramentas de medição e educação de estilo de vida pode resultar em proporções mais altas de pessoas atingindo as metas de PA. Essa abordagem também é adotada pelas diretrizes de PA do Canadá e da América Latina. Para implementar as diretrizes atuais de forma completa e adequada, os médicos e/ou outros profissionais de saúde precisam de mais tempo com os pacientes para educá-los sobre as abordagens de modificações no estilo de vida e a importância de como e quando avaliar a PA. Isso exigirá financiamento adicional e adequado de pagadores (seguradoras, governos, entre outros) para obter essa melhoria de qualidade.

Para esclarecer, não há problema na essência de nenhuma das diretrizes, pois os dados utilizados são de alta qualidade. Não é nem mesmo sua interpretação estrita, mas sim a desconexão entre a disposição de uma dada cultura de adotar um estilo de vida saudável, bem como a disposição de governos e seguradoras de apoiar médicos e profissionais de saúde para implementar essas mudanças. Existem muitos exemplos de países, através da intervenção do governo, que modificaram os níveis de sódio em seus suprimentos alimentares ao longo das décadas, resultando em reduções significativas nos eventos CVs (30,31). Concordamos plenamente com os argumentos de que os financiadores, o governo e a área da saúde devem dedicar mais tempo para educar os pacientes e reforçar a modificação no estilo de vida, em vez de simplesmente prescrever mais medicações para PA (32).

CORRESPONDÊNCIA. Dr. George Bakris, AHA Comprehensive Hypertension Center, University of Chicago Medicine, 5841 S. Maryland Avenue, MC 1027, Chicago, Illinois 60637, USA. E-mail: gbakris@uchicago.edu. Twitter: @UChicagoMed.

REFERÊNCIAS

1. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS /APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2018;71:2199–269.

2. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. J Hypertens 2018;36:1953–2041.

3. Merriam-Webster. Guideline. Available at: https://www.merriam-webster.com/dictionary/guideline. Accessed April 24, 2019.

4. Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. A cooperative study. JAMA 1977; 237:255–61.

5. Bakris GL. The implications of blood pressure measurement methods on treatment targets for blood pressure. Circulation 2016;134:904–5.

6. Andreadis EA, Geladari CV, Angelopoulos ET, Savva FS, Georgantoni AI, Papademetriou V. Attended and unattended automated office blood pressure measurements have better agreement with ambulatory monitoring than conventional office readings. J Am Heart Assoc 2018;7:e008994.

7. Goff DC Jr., Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2014;63:2935–59.

8. de Boer IH, Bangalore S, Benetos A, et al. Diabetes and hypertension: a position statement by the American Diabetes Association. Diabetes

Care 2017;40:1273-84.

9. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J 2016; 37:2315-81.

10. Lonn EM, Bosch J, Lopez-Jaramillo P, et al. Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. N Engl J Med 2016;374:2009-20.

11. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence. 12. Effects in individuals with high-normal and normal blood pressure: overview and meta-analyses of randomized trials. J Hypertens 2017;35:2150-60.

12. Gomadam P, Shah A, Qureshi W, et al. Blood pressure indices and cardiovascular disease mortality in persons with or without diabetes mellitus. J Hypertens 2018;36:85-92.

13. Wan EYF, Yu EYT, Chin WY, et al. Effect of achieved systolic blood pressure on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a population-based retrospective cohort study. Diabetes Care 2018;41:1134-41.

14. White WB, Jalil F, Cushman WC, et al. Average clinician-measured blood pressures and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and ischemic heart disease in the EXAMINE trial. J Am Heart Assoc 2018;7:e009114.

15. Phillips RA, Xu J, Peterson LE, Arnold RM, Diamond JA, Schussheim AE. Impact of cardiovascular risk on the relative benefit and harm of intensive treatment of hypertension. J Am Coll Cardiol 2018;71:1601-10.

16. Bell KJL, Doust J, Glasziou P. Incremental benefits and harms of the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association high blood pressure guideline. JAMA Intern Med 2018;178:755-7.

17. Sarafidis P, Bogojevic Z, Basta E, Kirstner E, Bakris GL. Comparative efficacy of two different beta-blockers on 24-hour blood pressure control. J Clin Hypertens (Greenwich) 2008;10:112-8.

18. Gradman AH, Basile JN, Carter BL, Bakris GL, for the American Society of Hypertension Writing Group. Combination therapy in hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich) 2011;13:146-54.

19. Mallat SG, Tanios BY, Itani HS, Lotfi T, Akl EA. Free versus fixed combination antihypertensive therapy for essential arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. PLoS ONE 2016;11:e0161285.

20. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. Am J Med 2009;122:290-300.

21. de Boer IH, Bakris G, Cannon CP. Individualizing blood pressure targets for people with diabetes and hypertension: comparing the ADA and the ACC/AHA recommendations. JAMA 2018;319: 1319-20.

22. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes—2019. Diabetes Care 2019;42:S103-23.

23. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering treatment in hypertension: 8. Outcome reductions vs. discontinuations because of adverse drug events— meta-analyses of randomized trials. J Hypertens 2016;34:1451-63.

24. Beddhu S, Chertow GM, Cheung AK, et al. Influence of baseline diastolic blood pressure on effects of intensive compared with standard blood pressure control. Circulation 2018;137:134-43.

25. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). JAMA 1991;265:3255-64.

26. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med 2008;358:1887-98.

27. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al., for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. Lancet 1997;350:757-64.

28. Oliva RV, Bakris GL. Management of hypertension in the elderly population. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2012;67:1343-51.

29. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, et al. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. J Hypertens 2008;26:1505-26.

30. He FJ, MacGregor GA. Salt intake and mortality. Am J Hypertens 2014;27:1424.

31. He FJ, Pombo-Rodrigues S, Macgregor GA. Salt reduction in England from 2003 to 2011: its relationship to blood pressure, stroke and ischaemic heart disease mortality. BMJ Open 2014;4: e004549.

32. Greenland P. Cardiovascular guideline skepticism vs lifestyle realism? JAMA 2018;319:117-8.

PALAVRAS-CHAVE pressão arterial, diretrizes, hipertensão, estilo de vida, mortalidade, desfechos

COMENTÁRIO EDITORIAL

Diretrizes da hipertensão arterial

Heno Lopes*

A hipertensão arterial (HA), embora descrita como uma doença crônica em um grande número de textos no mundo inteiro, não preenche critérios para tal. Níveis elevados da pressão arterial (PA) representa apenas um sinal vital alterado de acordo com valores previamente estabelecidos para a população. Até onde sabemos a primeira medida de pressão foi realizada de forma direta pelo reverendo Stephen Hales, por volta de 1733. Para tal ele canulou a artéria de uma égua e percebeu a oscilação do sangue de acordo com os batimentos cardiacos.[1] A medida indireta da PA, como realizamos hoje, só foi possível na prática clinica a partir do desenvovimento de aparelho por Scipione Riva-Rocci (1896), e pela descrição dos ruídos por Nicolai S. Korotkoff em 1905.[2]

Vale a pena salientar que mesmo antes da medida direta e indireta da pressão arterial o imperador Huang-Ti, há mais de 4000 anos atrás, já havia observado que as pessoas que comiam muito sal tinham as artérias mais duras e tinham a tendência a ter mais acidente vascular cerebral.[3] Além do imperador chines um grande número de observadores, baseado na palpação do pulso, caracterizou a hipertensão arterial (HA) como "hard pulse disease" por milhares de anos. Não podemos deixar de mencionar as observações feitas a respeito da PA em 1872 por Frederick Akbar Mahomed, a partir de um *Sphigmograph*. Ele fez importantes observações a respeito da HA e das suas implicações no nosso organismo a partir do formato da curva de pressão registrada no pulso radial.[4] Apesar das sábias observações em relação à PA no decorrer da nossa história e do desenvolvimento de métodos que permitem a medida da pressão e caracterizar individualmente os valores de PA sistólica e diastólica de cada indivíduo, houve uma grande demora na interpretação dos valores da PA e a implicação desses na saúde do ser humano. Tanto é que até a década de 1967 ainda persistia a idéia de que a PA elevada era "essencial" ou seja, a elevação da PA é essencial para a manter a perfusão dos orgãos a medida que a idade aumenta.[5] Mas, a partir da década de 60 o mundo passou a enxergar os danos causados pela hipertensão e a necessidade do controle da mesma.

O Veterans Administration Cooperative Study on Antihypertensive Agents (The VA Cooperative Study) foi realizado na década de 1967 para esclarecer a dúvida se o tratamento da HA seria benéfico ou prejudicial para o paciente. O critério de inclusão nesse estudo randomizado, controlado com placebo, era uma PA diastólica entre 115-129 mmHg. Esse estudo pode ser considerado um marco no tratamento da HA e foi interrompido após 1 ano e meio pela grande diferença do número de eventos no grupo placebo vs. o tratado.[6] No decorrer desses anos, após publicação do primeiro estudo VA, uma pergunta a ser respondida é: qual a meta da pressão arterial no paciente hipertenso?

Uma metanálise publicada por Lewington et al., envolvendo 61 estudos prospectivos e 1 milhão de pacientes, vem sendo citada em quase todas as diretrizes relacionadas ao diagnóstico e tratamento da hipertensão no mundo inteiro.[7] Nessa meta-análise foi avaliada a relevância específica da PA usual, de acordo com a idade, na mortalidade decorrente da doença vascular. Ficou evidente que uma PA acima de 115/75 mmHg tem relevância na mortalidade por doença vascular em diferentes faixas etárias. A partir dessa informação surgem diferentes questionamentos: quanto mais baixa a pressão melhor? Qual o menor valor de pressão para pacientes hipertensos com comorbidades (diabetes, doença renal)? Qual a menor PA para pacientes com idade acima de 60 anos? Talvez ainda não tenhamos repostas para esses questionamentos. O oitavo Joint National Committee (JNC 8), um importante documento que teve como objetivo nos direcionar no manejo da hipertensão em adultos (idade acima 18 anos) foi publicado em 2014.[8] Os dados publicados nessa revisão foram baseados em estudos randomizados controlados com pelo menos 100 pacientes, com acompanhamento de no mínimo 1 ano. Os estudos que

*Médico Assistente da Unidade de Hipertensão do InCor, Médico Responsável pelo Setor de Monitorização Ambulatorial de Pressão Arterial do InCor, Professor Livre Docente pela FMUSP.

foram incluídos na revisão teriam que contemplar pelo menos um dos seguintes desfechos no decorrer da intervenção: mortalidade geral, mortalidade por doença cardiovascular ou renal, infarto do miocárdio, insuficiencia cardíaca, internação por insuficiencia cardíaca, acidente vascular cerebral, revascularização do miocárdio, doença renal em estágio final, duplicação do valor de creatinina, redução da taxa de filtração glomerular (TFG) pela metade. A recomendação final desse documento é que a meta da pressão arterial para pacientes hipertensos com idade acima de 60 anos é <150/90 mmHg e para pacientes com idade menor que 60 anos <140/90 mmHg. Os autores concluem que os pacientes com 60 anos ou mais, em tratamento farmacológico para hipertensão, que atingirem PA sistólica menor que 150 mmHg e não apresentem efeitos advesos ou piora na qualidade de vida não necessitam de ajuste na medicação.

No estudo SPRINT,[9] muito comentado atualmente, o controle intensivo da pressão arterial (PA sistólica <120 mmHg) resultou em menor taxa de eventos cardiovasculares fatais e não fatais e menor mortalidade geral em pacientes com alto risco cardiovascular, não diabéticos. O grupo randomizado para controle intensivo da PA apresentou maior taxa de hipotensão, síncope, distúrbios eletrolíticos e insuficiência renal aguda. Houve piora da função glomerular (redução ≥30% na TFG) em 127 pacientes no grupo com tratamento intensivo vs. 37 no grupo tratamento padrão. Devemos salientar que nesse estudo não foram incluidos pacientes hipertensos com diabetes. Em artigo publicado nesse número do Journal of the American College of Cardiology (pag. 3018-26), Bakris et al. (10) comparam as diretrizes para o diagnóstico, classificação e controle da HA do American College of Cardiology/American Heart Association vs. European Society of Cardiology/European Society of Hypertension. De acordo com as observações dos autores as diretrizes americanas e europeias concordam em relação aos métodos para a medida da PA (monitorização ambulatorial e medida domiciliar), a restrição de betabloqueadores como medicação de primeira linha. A maior discordancia das duas diretrizes é em relação aos níveis de pressão para definir hipertensão, a flexibilidade na identificação do nivel de pressão para tratamento e quanto ao uso de combinação de fármacos no início do tratamento. Embora as duas diretrizes recomendem o uso de combinação no início do tratamento a europeia recomenda o uso em pacientes com PA ≥ 140/90 mmHg e a americana recomenda o uso em pacientes com elevação de 20/10 mmHg acima da pressão alvo. O desacordo real entre as 2 diretrizes foi em relação a definição de hipertensão e o alvo terapêutico. A diretriz americana considera hipertenso qualquer indivíduo com PA>130/80 mmHg e a PA deve ser <130/80 mmHg para todos, enquanto a diretriz europeia considera como hipertenso aquele que tem PA>140/90 mmHg e o alvo terapeutico uma PA<140/90 mmHg.

Em conclusão, a hipertensão foi apontada como um fator de risco cardiovascular ha mais de 4000 anos. A decisão em tratar a hipertensão foi há pouco mais de 50 anos atrás. De acordo com meta-análise envolvendo estudos prospectivos pressão usual >115/75 mmHg, de acordo com diferentes faixas etárias, tem impacto na mortalidade por doença vascular. O JNC 8, revisão da literatura de estudos randomizados controlados envolvendo pacientes com diabetes e outras comorbidades, sugere como meta uma PA<150/90 mmHg para pacientes com idade + 60 anos e PA<140/90 mmHg para pacientes com idade menor que 60 anos; ressaltando a ideia de que se a pressão sistólica for menor que valores sugeridos e o paciente não apresentar efeitos adversos ou piora da qualidade de vida não há necessidade de reduzir medicação. Por outro lado, a diretriz americana sugere uma redução da PA<130/80 mmHg para todos os pacientes e a diretriz europeia sugere redução para <140/90 mmHg. Entre JNC 8, diretriz american e diretriz europeia seria mais prudente seguir o JNC onde o bom senso de acordo com cada paciente deve predominar.

REFERÊNCIAS

1. O`Brien E, Fitzgerald D. The history of BP measurement. J Hum Hypertens. 1994;8:73-84.

2. Huang, T., Ching, N. & Wen, S. The Yellow Einperor's Classic of Internal Medicine. Translated by Veith, I, University of California Press, 1949.

3. O'Rourke, MF. Personal and Historical Perspectives. Frederick Akbar Mahomed. Hypertension 1992;19:212-217.

4. Saklayen MG and Deshpande NV. Timeline of History of Hypertension Treatment. Frontiers in Cardiovascular Medicine 2016; doi: 10.3389/fcvm.2016.00003.

5. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mm Hg. JAMA 1967; 202(11):1028-34.

6. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet. 2002 Dec 14;360(9349):1903-13. DOI: 10.1016/s0140-6736(02)11911-8.

7. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, Lackland DT, LeFevre ML, MacKenzie TD, Ogedegbe O, Smith Jr SC, Svetkey LP, Taler SJ, Townsend RR, Wright Jr JT, Narva AS, Ortiz E. Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA. 2014;311(5):507-520. doi:10.1001/jama.2013.284427.

8. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. The SPRINT Research Group*. N Engl J Med 2015;373:2103-16. DOI: 10.1056/NEJMoa1511939.

9. Bakris G, Ali W, Parati G. ACC/AHA Versus ESC/ESH on Hypertension Guidelines. JACC 2019; 73(23):3018-26. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.03.507.

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY
PUBLICADO PELA ELSEVIER EM NOME DA AMERICAN
COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION

Vol. 73, No. 18, 2019
ISSN 0735-1097
https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.02.045

O PRESENTE E O FUTURO

REVISÃO DO ESTADO DA ARTE DO JACC

Cardiomiopatia induzida por arritmia

Revisão do Estado da Arte do JACC

Jose F. Huizar, MD,[a,b] Kenneth A. Ellenbogen, MD,[a] Alex Y. Tan, MD,[a,b] Karoly Kaszala, MD, PHD[a,b]

RESUMO

Arritmias coexistem em pacientes com insuficiência cardíaca (IC) e disfunção ventricular esquerda (VE). Taquicardias, fibrilação atrial e contrações ventriculares prematuras são conhecidas como desencadeadoras de cardiomiopatia dilatada reversível, chamada de cardiomiopatia induzida por arritmia (CMIA). Ainda não está claro por que alguns pacientes são mais propensos a desenvolver CMIA mesmo com cargas de arritmia semelhantes. O desafio é determinar se as arritmias são totalmente, parcialmente ou não responsáveis por uma disfunção VE observada. Deve-se suspeitar de CMIA em pacientes com frequência cardíaca média > 100 batimentos/min, fibrilação atrial e/ou carga de contrações ventriculares prematuras ≥ 10%. A reversão da cardiomiopatia por eliminação da arritmia confirma a CMIA. A escolha terapêutica depende da arritmia culpada, das comorbidades do paciente e de preferências. Após a recuperação da função VE, os pacientes precisam de seguimento contínuo se houver um substrato miocárdico anormal. O diagnóstico e o tratamento apropriados da CMIA tendem a melhorar a qualidade de vida e os desfechos clínicos e reduzir a hospitalização e os gastos com assistência médica. (J Am Coll Cardiol 2019;73:2328-44) Publicado pela Elsevier em nome da American College of Cardiology Foundation.

Há muito tempo que as arritmias são consideradas parte da apresentação clínica de insuficiência cardíaca (IC) e cardiomiopatia (CM). Porém, taquiarritmias ventriculares ou supraventriculares isoladas podem resultar em ou desencadear uma CM não isquêmica reversível. Mais recentemente, a fibrilação atrial (FA), apesar do controle adequado da frequência e das contrações ventriculares prematuras (CVPs), foi reconhecida como uma etiologia única da cardiomiopatia dilatada não isquêmica (1-3). Desde o reconhecimento de outras arritmias além da taquicardia como causa de CM, um termo mais abrangente da cardiomiopatia induzida por arritmia (CMIA) emergiu para incluir a cardiomiopatia induzida por taquicardia (CMIT), FA-CM e CVP-CM (Ilustração Central). No entanto, esse termo não inclui a CM recentemente reconhecida devido a anormalidades de condução/dessincronia, como a estimulação crônica do ventrículo direito (VD), o bloqueio de ramo esquerdo e a pré-excitação (1,4).

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

Embora a CMIT tenha sido descrita pela primeira vez em um paciente com FA no início do século XX, a CVP-CM só foi reconhecida nove décadas depois, em 1998 (5-7). Um ceticismo significativo permaneceu na causa-relação entre arritmias e cardiomiopatias até modelos animais experimentais desenvolvidos em 1962 e 2011 (8,9), respectivamente, provarem que essas arritmias sustentadas poderiam resultar em disfunção ventricular esquerda (VE) em corações estruturalmente normais. Esta revisão apresenta uma atualização do atual entendimento sobre a CMIA.

CM INDUZIDA POR TAQUICARDIA

DEFINIÇÃO E PREVALÊNCIA. A CMIT se refere à presença de uma disfunção VE reversível somente devido ao aumento das frequências ventriculares, independentemente da origem da taquicardia. O risco de desenvolver a CMIT depende não apenas do tipo, como

[a]Virginia Commonwealth University/Pauley Heart Center, Richmond, Virginia, EUA; e [b]Hunter Holmes McGuire Veterans Affairs Medical Center, Richmond, Virginia, EUA. Dr. Huizar recebeu financiamento do National Institutes of Health como um investigador principal (1R01HL139874-01 e 5R34HL138110-02). Dr. Ellenbogen atuou como consultor no Data Safety Monitoring Board e como palestrante da Medtronic e da Boston Scientific; realizou palestras e recebeu honorários de palestras da Biotronik; e serviu como consultor e recebeu honorários de palestras da Abbott e da Biosense Webster. Os demais autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

Manuscrito recebido em 1º de novembro de 2018; manuscrito revisado recebido em 13 de fevereiro de 2019; aceito em 18 de fevereiro de 2019.

DESTAQUES

- Taquicardias, FA e CVPs são conhecidas como desencadeadores de CM dilatada reversível.
- A CMIA deve ser entendida como altamente suspeita em pacientes sem uma etiologia óbvia.
- Monitores de ECG ambulatoriais são essenciais para triar e diagnosticar corretamente a CMIA.
- A reversão da CM pela eliminação da arritmia não só confirma o diagnóstico, como pode melhorar significativamente os desfechos.

também da duração e da frequência de taquicardia. A prevalência global e a incidência da CMIT não são claras e, provavelmente, são subestimadas.

Um estudo relatou CMIT em 2,7% dos pacientes encaminhados para ablação por radiofrequência (ARF); no entanto, também incluiu pacientes encaminhados para ablação com CVP (10). A CMIT foi relatada em 10% dos pacientes com taquicardia atrial (TA) (11) e tão alta quanto 37% dos pacientes com TA incessante. Além disso, a taquicardia reciprocante juncional permanente parece ter maior associação com a CMIT (20% a 50%), uma vez que frequentemente se apresenta como uma taquicardia supraventricular (TSV) incessante (12). Apesar de a FA ser a arritmia mais prevalente, não há dados claros sobre a prevalência de CMIT nessa população. Somente um estudo relatou CMIT em 4% dos pacientes encaminhados para isolamento de veias pulmonares (13); no entanto, esses dados são confundidos por vieses de seleção e de encaminhamento. As crianças também são propensas a CMIT, mais frequentemente como resultado de TA (59%), taquicardia reciprocante juncional permanente (23%) e taquicardia ventricular (7%) (12).

CAUSAS. A CMIT pode se manifestar no contexto de uma taquicardia incessante ou paroxística e deve ser entendida como suspeita se nenhuma outra causa de disfunção VE for identificada. Um frequente desafio é identificar uma CMIT sobreposta quando a taquicardia piora uma CM conhecida. Foi relatado que a CMIT se apresenta semanas, meses ou anos após o início da taquicardia (14).

As arritmias supraventriculares são a etiologia mais comum, a saber, FA e *flutter* atrial com rápida resposta ventricular. Embora sejam raras, outras arritmias também podem ser responsáveis, como TA paroxística incessante ou muito frequente, taquicardia reciprocante atrioventricular (AV) persistente e taquicardia por reentrada no nó AV, taquicardia sinusal sustentada, taquicardias ventriculares frequentes (idiopáticas, de ramo e fasciculares) e taquicardia mediada por marca-passo (11,14). Em geral, suspeita-se que frequências mais rápidas de taquicardia e arritmias ventriculares causem CMIT mais grave, embora não existam estudos que corroborem essa hipótese (1).

ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

ARF = ablação por radiofrequência
CM = cardiomiopatia
CMIA = cardiomiopatia induzida por arritmia
CMIT = cardiomiopatia induzida por taquicardia
CVP = contração ventricular prematura
MAAs = medicamentos antiarrítmicos
TA = taquicardia atrial

FISIOPATOLOGIA E MECANISMO. Modelos animais têm sido fundamentais para o entendimento da fisiopatologia e do mecanismo da CMIT. Assim como humanos, animais expostos a taquicardia persistente usando estimulação atrial ou ventricular rápida e contínua desenvolvem sintomas de IC, disfunção sistólica e dilatação VE, diminuição do dP/dtmax e fluxo sanguíneo miocárdico do VE, além de aumento do estresse da parede VE e da pressão e do volume diastólicos finais (9,15,16). A dilatação tende a ser biventricular, com afinamento leve ou sem associação de hipertrofia ou alteração na massa cardíaca (9,15). A progressão dessas alterações fisiológicas inclui uma diminuição da pressão arterial sistêmica e um aumento da pressão do VE e da artéria pulmonar, estabilizando-se em 1 semana, enquanto o débito cardíaco, a fração de ejeção e os volumes continuam a se deteriorar nas 4 semanas seguintes com o desenvolvimento de IC sintomática dentro de 2 a 3 semanas (9).

A CMIT é caracterizada por alterações miocárdicas estruturais e funcionais (Tabela 1, Ilustração Central). Semelhante aos estudos em humanos, os modelos de CMIT também demonstraram que o remodelamento elétrico e a homeostase anormal de Ca eram entendidos como responsáveis pelo comprometimento do acoplamento excitação-contração e da disfunção diastólica (9,16-18). Somente o ciclo total de Ca, a inibição do canal de Ca e a atividade basal da ATPase demonstraram correlação estatística com a diminuição da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) (17).

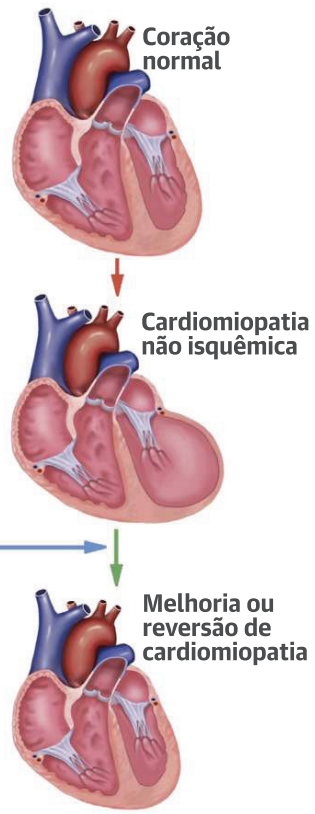
A interrupção da estimulação de taquicardia resulta na normalização da pressão atrial direita e arterial, com recuperação significativa da FEVE e do débito cardíaco em 48 horas, além de normalização completa após 1 a 2 semanas (9). No entanto, uma semana após a resolução da taquicardia, a massa VE aumenta em 26%, o VE permanece dilatado e os miócitos continuam a apresentar disfunção contrátil (15). Além disso, somente o ciclo de Ca (soma da absorção e da liberação de Ca), a absorção de Ca e a atividade de CK normalizaram significativamente (17) 4 semanas após a interrupção da estimulação de taquicardia. De modo importante, algumas alterações, como a fibrose, parecem persistir apesar da eliminação da taquicardia e da normalização da função VE (16,19).

APRESENTAÇÃO CLÍNICA, DIAGNÓSTICO E CARACTERÍSTICAS DE IMAGEM. Estudos clínicos encontraram um tempo variável desde o início dos sintomas

JACC Vol. 73, No. 18, 2019
14 de maio de 2019: 2328-44

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Cardiomiopatias induzidas por arritmias: Possíveis desencadeadores, mediadores, efeito e recuperação

	Taquicardia	CVPs frequentes	Fibrilação atrial
Desencadeadores	RR aumentada	• Dessincronia VE • Dissociação AV • Irregularidade da RR • Taquicardia intermitente • Desregulação simpática • Potenciação pós-extrassistólica	• Irregularidade da RR • Desregulação simpática • Perda de contração atrial
Mediadores	• Sobrecarga de Ca^{2+} • Manejo ruim de Ca^{2+}	• Sobrecarga de Ca^{2+} • Manejo ruim de Ca^{2+} ???	• Manejo ruim de Ca^{2+} ???
Efeito	• Fibrose • Remodelamento de miócito e elétrico • Disfunção contrátil • Ativação neuro-hormonal	• Remodelamento de miócito e elétrico • Disfunção contrátil ? Fibrose	• Disfunção contrátil ???
Supressão de arritmia	Ablação	Medicamentos antiarrítmicos	
Recuperação	• FEVE normalizada • Dilatação ventricular • Disfunção diastólica • Hipertrofia reativa • Fibrose persistente	• FEVE e dimensões normalizadas	• FEVE normalizada ???



Huizar, J.F. et al. J Am Coll Cardiol. 2019;73(18):2328-44.

AV = atrioventricular; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; RR = razão de risco.

de arritmia até o desenvolvimento da CMIT, variando de 3 a 120 dias, com uma FEVE global de 32% (14). Independentemente da taquiarritmia, os sintomas da IC vão se manifestar mais precocemente a frequências mais altas de taquicardia (1,9,16), como pacientes com *flutter* atrial persistente ou taquicardia com condução AV 2:1 com frequências > 150 batimentos/min. Um estudo clínico recente encontrou uma disfunção ventricular esquerda mais grave (FEVE 29,3 ± 6,6%) em CMIT em comparação a CM dilatada e inflamatória (32,1 ± 10,2% e 41,9 ± 12,9% respectivamente; $p < 0,001$) (18).

Os principais sintomas relatados incluem palpitações (29%), IC de classe III a IV (47%) e síncope/pré-síncope (12%), enquanto os demais podem não apresentar sintomas (10). A morte súbita cardíaca é incomum, mas foi relatada em até 8 a 12%, apesar do tratamento e da resolução da cardiomiopatia (14,20).

Deve-se suspeitar de CMIT em pacientes com disfunção VE e taquicardia paroxística prévia, persistente ou frequente, sem etiologia óbvia (Tabela 2). Se houver presença de taquicardia, deve-se considerar uma CMIT apesar de CM secundária subjacente (isquêmica, infiltrativa ou tóxica/relacionada a medicamento). Portanto, é fundamental ter um monitor de ECG ambulatorial por pelo menos um período de 2 semanas para confirmar ou excluir a CMIT.

Um ecocardiograma ou uma ressonância magnética cardíaca podem auxiliar a excluir outras etiologias. A CMIT é caracterizada por uma CM dilatada (maior dimensão e área diastólica final do VE) com disfunção sistólica biventricular moderada a grave e espessura normal da parede septal e posterior do VE (falta de hipertrofia). A insuficiência mitral pode estar presente devido à dilatação VE e à dilatação do anel mitral com a falta de coaptação dos folhetos (16).

Marcadores neuro-hormonais, como peptídeo natriurético cerebral (PNC) e pró-PNC, são comumente elevados, dependendo do grau de insuficiência cardíaca e CM (14,21). Além disso, uma queda súbita do pró-PNC dentro de uma semana após a eliminação da taquicardia é favorável à CMIT (21). Porém, o diagnóstico final de CMIT só pode ser confirmado após a recuperação ou melhoria da função sistólica VE em 1 a 6 meses após a eliminação da taquiarritmia.

TRATAMENTO. Uma característica importante da CMIT é a sua reversibilidade assim que a taquicardia é eliminada. Assim, o tratamento basal consiste na supressão da taquicardia com base na arritmia culpada (Tabela 3) com antiarrítmicos (MAAs) e/ou ARF. No entanto, o tratamento inicial da CMIT deve incluir a iniciação e otimização da terapia medicamentosa para insuficiência cardíaca e disfunção sistólica VE (betabloqueadores, inibidores de enzima de conversora de angiotensina ou bloqueadores dos receptores de angiotensina, agentes diuréticos e bloqueadores da aldosterona) para otimizar o remodelamento reverso.

A eliminação da taquiarritmia não apenas resolve a função VE em 4 a 12 semanas, como também melhora os sintomas da insuficiência cardíaca em pelo menos uma classe funcional da New York Heart Association na maioria dos pacientes (9,14,16). A análise multivariada demonstrou que a idade, a frequência de taquicardia e FEVE e DDFVE basais foram preditores de recuperação em uma população pediátrica (12). Infelizmente, a recuperação da CMIT nem sempre é completa. Anormalidades histopatológicas, disfunção diastólica e dilatação ventricular com resposta hipertrófica podem persistir mesmo com a normalização da FEVE (15,16,18,19).

Na presença de CMIT sobreposta, é improvável a reversibilidade completa da função VE após o tratamento de taquiarritmia. O tratamento, porém, não deve ser desencorajado, pois pode ter benefícios pequenos, mas relevantes.

RECORRÊNCIA DE TAQUICARDIA NO HISTÓRICO PRÉVIO DE CMIT. Estudos documentaram que a recorrência dos sintomas de CMIT e IC na arritmia é mais rápida e com pelo menos a mesma gravidade em comparação à apresentação inicial (14,20). Especula-se que, provavelmente, a persistência de anormalidades histopatológicas subjacentes à apresentação inicial seja responsável por uma apresentação mais rápida e grave se houver recorrência da arritmia (16,19). No entanto, a disfunção VE se recupera para níveis prévios ou normais com a eliminação da taquicardia nova ou recorrente. Assim, deve ser considerada a realização de um tratamento permanente, como a terapia de ablação, especialmente em arritmias com alto índice de sucesso ou cura, como *flutter* atrial, taquicardia de reentrada nodal AV, taquicardia reciprocante AV e TA.

TABELA 1 Resumo das anormalidades encontradas em CMIT e CVP-CM baseada em modelos humanos e animais

Recurso (Ref. nº)	CMIT	CVP-CM
Remodelação tecidual (8,9,16,18,19,59)		
Fluxo sanguíneo miocárdico	Diminuiu	??
Fibrose	Leve	Ausente ou leve/↑ colágeno tipo I
Matriz extracelular e membrana basal dos miócitos	Desorganização	??
Desalinhamento do miócito	Presente	??
Inflamação	Dominado por macrófagos ↑↑ MHC-classe II; ↑ MMP-9) ↑ Macrófagos CD68	Ausente
Remodelação do miócito (8,16,18,64)		
Perda de miócitos	Presente	??
Apoptose	Aumentou	Não mudou
Túbulos T	Depleção	Depleção
Sarcômero	Perda e mudança no sarcômero	??
Mitocôndria	Tamanho, arquitetura e função anormais ↑ Quantidade no disco intercalado ↑ MPC1	Fosforilação oxidativa normal
ATP e Na-K ATPase	Reduziu	??
Receptores adrenérgicos-β	↓ Quantidade de receptores- ↓ Densidade da proteína estimulante G e atividade de adenilato ciclase ↑ Densidade da proteína inibitória G	??
Estresse oxidativo	Aumentou	??
Metabolismo da glicose	Comprometido	??
Remodelação elétrica (8,16,17,24,59,63,64)		
Duração do potencial de ação	Prolongada	Prolongada (heterogeneidade)
PREV	Aumentou	Aumentou
Correntes iônicas	↓ ICa	↓ ICa e Cav1.2 ↓ Ito e Kv4.3 ↓ IKr
Liberação Ca^{2+} transitória/RS	Diminuiu	Diminuiu
Absorção de Ca^{2+} RS (SERCA2a)	Diminuiu	Diminuiu
CaMKII-alfa	Aumentou	Aumentou
Armazenamento de Ca^{2+} RS	Diminuiu	Não mudou
Vazamento de Ca^{2+} RS	Diminuiu	Não mudou
Trocador Na^+/Ca^{2+} (NCX) extrusão de Cai	Aumentou	Não claro (dados contraditórios)
Remodelação da díade	??	↓ JPH-2 e BIN-1

?? = desconhecido; ↑ = aumentou; ↓ = diminuiu; BIN-1 = uma proteína chave envolvida na segmentação Cav1.2 para os túbulos T; CaMKII-alpha = proteincinase II dependente de Ca^{2+}/calmodulina; Cav1.2 = subunidade formadora de poros de Ca^{2+} tipo L; CMIT = cardiomiopatia induzida por taquicardia; CVP-CM = cardiomiopatia induzida por contração ventricular prematura; ICa = corrente de Ca^{2+} tipo L; IKR = corrente de atraso rápido de potássio; Ito = saída transitória de potássio; JPH-2 = junctopilina-2 (uma proteína *scaffold* díade); MHC-classe II = complexo de histocompatibilidade principal classe II; MMP-9 = metalopeptidase antimatriz; MPC1 = portador de piruvato mitocondrial; PREV = período refratário efetivo ventricular; RS = retículo sarcoplasmático; SERCA2a = retículo sarcoplasmático/endoplasmático Ca^{2+} ATPase-2a.

CM INDUZIDA POR FA

A FA é frequentemente considerada uma causa primária da CMIT. Evidências limitadas sugerem que a frequência ventricular durante a FA não prediz a reversibilidade da CM (22). Isso trouxe à tona a questão de se a duração e/ou irregularidade da FA prediz a disfunção VE em vez da frequência ventricular. Mais recentemente, os ensaios clínicos sobre ablação de FA na IC questionaram as recomendações atuais de que o controle de frequência isolado é apropriado em pacientes com FA paroxística/persistente e com CM/IC associada (3,23).

JACC Vol. 73, No. 18, 2019
14 de maio de 2019: 2328-44

TABELA 2 Causas reversíveis e irreversíveis da cardiomiopatia

Reversível	Irreversível
Isquemia transitória/pós-parada cardiorrespiratória	Infartos do miocárdio extensos/múltiplos
Doença valvular cardíaca subaguda	Cardiomiopatia hipertrófica
Hipertensão não controlada	Sarcoidose cardíaca
BRE – cardiomiopatia	Doença valvular cardíaca em estágio terminal
Cardiomiopatia induzida por estimulação	Infeccioso (p. ex., doença de Chagas)
Abuso de drogas e álcool	
Endócrino (hipotireoidismo grave)	
Cardiomiopatia induzida por CVP	
Cardiomiopatia induzida por estresse	
Cardiomiopatia periparto	
Inflamatório/infeccioso (p. ex., miocardite, sepse)	

BRE = bloqueio de ramo esquerdo; CVP = contração ventricular prematura.

Isso se deve à melhora significativa da função VE e dos sintomas de IC após a ablação da FA quando comparada à terapia medicamentosa, corroborando a premissa de que a FA sozinha pode levar a CM, mesmo com um controle adequado da frequência.

A FA-CM é definida como disfunção sistólica VE em pacientes com FA paroxística ou persistente, mesmo com o controle adequado da frequência. Portanto, um monitor de Holter ambulatorial é fundamental para descartar controle de frequência ruim e CMIT. Apesar de a FA ser a arritmia mais prevalente que há, a prevalência e os fatores que predispõem ou previnem FA-CM são desconhecidos. Um frequente desafio clínico é reconhecer se a FA é causada por IC e cardiomiopatia ou vice-versa.

O mecanismo da FA-CM é desconhecido (Ilustração Central). Acredita-se que a FA-CM seja desencadeada em parte devido a: 1) irregularidade da frequência cardíaca com manejo ruim de cálcio (24); e 2) perda da contração/esvaziamento atrial associados à ativação simpática, contribuindo para o enchimento ventricular limitado e para o aumento das pressões de enchimento, regurgitação mitral funcional e disfunção diastólica (2,25). Infelizmente, não existem modelos animais de FA-CM para entender melhor a causalidade, os fatores de risco e/ou os mecanismos envolvidos em sua patogênese.

TABELA 3 Opções de tratamento de CMIT com base em taquiarritmia

Arritmia	Tratamento
Taquicardia sinusal/tireotoxicose	BB + tratamento da doença de base
Fibrilação atrial com RVR	Ritmo (IVP ± MAAs) vs. controle de frequência vs. AVJ
Flutter atrial com RVR	Ablação por radiofrequência
Taquicardia atrial	Ablação por radiofrequência vs. MAAs
Taquicardia reciprocante AV/taquicardia por reentrada no nó AV	Ablação por radiofrequência
Estimulação auricular/ventricular rápida (taquicardia mediada por marca-passo)	Reprogramar marca-passo
Taquicardia ventricular sustentada	Ablação por radiofrequência ± MAAs

AV = atrioventricular; AVJ = ablação no nó atrioventricular; BB = betabloqueadores; CMIT = cardiomiopatia induzida por taquicardia; IVP = isolamento das veias pulmonares; MAAs = medicamentos antiarrítmicos; RVR = resposta ventricular rápida.

A FA-CM é um diagnóstico de exclusão e deve ser primariamente entendida como suspeita em pacientes com CM não isquêmica e FA persistente que não melhoram após terapia médica apropriada e controle de frequência. Devido à sobreposição com a CMIT e a falta de modelos animais, não está claro como o curso temporal e as características clínicas, laboratoriais ou de imagem diferem entre FA e CMIT. Um diagnóstico final de FA-CM só pode ser corroborado se a função sistólica VE melhorar ou for normalizada após a eliminação da FA.

A restauração do ritmo sinusal deve ser levada em consideração se houver suspeita de FA-CM. Foi relatado que a ablação de FA atinge ritmo sinusal de 50 a 88% em pacientes com FA paroxística e persistente com IC e CM (2,3,23,26). Embora a taxa de complicação da ablação de FA seja baixa (2 a 3%), é frequente a necessidade de uma segunda ablação. De modo contrário, os MAAs têm uma taxa de sucesso geral de 30 a 50% para manter o ritmo sinusal com frequente descontinuidade devido a efeitos colaterais (2,26). Outras evidências sugerem que a ablação de FA pode ser superior a MAAs em FA-CM (2). Os ensaios clínicos de marco da FA com MAAs não conseguiram demonstrar os benefícios dos resultados, incluindo hospitalizações por IC em pacientes com e sem IC ou CM (2,27,28). Isso vai contra os estudos clínicos randomizados comparando a ablação de FA como uma estratégia de controle de ritmo *versus* controle de taxa, que relataram um aumento absoluto de 8 a 18% na FEVE em 60 a 70% dos pacientes com FA e CM randomizados para ablação (2,13,23,29). O único estudo que comparou as estratégias de controle do ritmo (ablação vs. amiodarona) em pacientes com FA e CM demonstrou que a ablação é superior ao melhorar a liberdade de FA (70% vs. 34%), qualidade de vida, hospitalizações de IC (31% vs. 57 %) e mortalidade (8% vs. 18%) após 2 anos de seguimento (26). Por fim, o estudo CAMERA-MRI (*Catheter Ablation Versus Medical Rate Control in Atrial Fibrillation and Systolic Dysfunction*/Ablação por cateter *versus* controle da frequência médica na fibrilação atrial e disfunção sistólica) corrobora o uso da ressonância magnética cardíaca com realce tardio pelo gadolínio como uma ferramenta de triagem para prever a reversibilidade da CM antes da ablação. A ausência de cicatriz ventricular ou carga cicatricial < 10% previu a reversibilidade da FA-CM (Figura 1) (23).

CARDIOMIOPATIA POR CVP

Devido às suas características únicas e à falta de taquicardia, agora a CVP-CM é reconhecida como uma entidade clínica distinta pela mais recente Declaração Científica da AHA de 2016 sobre cardiomiopatias dilatadas (1). A CVP-CM é definida como o desenvolvi-

mento de disfunção VE causada unicamente por CVPs frequentes. Além disso, a CVP-CM sobreposta pode ser definida como uma piora de pelo menos 10% da FEVE devido a CVP frequente em uma CM previamente conhecida. Embora as CVPs frequentes sejam comumente referidas como carga de CVP > 5%, uma carga de CVP ≥ 10% geralmente é considerada alta e relevante o suficiente para desencadear a CVP-CM.

EPIDEMIOLOGIA DE CVPS E CVP-CM. A incidência de CVPs em um ECG de 10 s de 12 derivações é estimada entre 1 e 4% dos pacientes sem cardiopatia (30,31). No entanto, a prevalência de CVPs é significativamente maior durante os registros ambulatoriais de ECG (40 e 75% dos participantes em monitorização ambulatorial Holter de 24 a 48 h) (31). Isso pode ser explicado por uma variabilidade significativa da frequência da CVP com o tempo (32,33).

A prevalência de CVPs também depende da idade, com < 1% em crianças menores de 11 anos e perto de 70% em indivíduos com 75 anos ou mais (30,31). As CVPs estão associadas mais frequentemente a pós-infarto do miocárdio, coronariopatia e CM e IC dilatadas (30,34). Além disso, quase metade dos pacientes com IC classes II e III apresentaram CVPs frequentes (> 1.000 CVPs/dia) (34).

Estudos clínicos encontraram alta carga de CVP associada à disfunção ventricular esquerda e aumento do risco de IC sistólica [razão de risco (RR): 1,48 a 1,8] e mortalidade (RR: 1,31) (35-41) mesmo após ajuste para idade e outras anormalidades no ECG (30). Surpreendentemente, foi relatado um risco seis vezes maior (RR: 6,5) de IC sistólica em indivíduos com < 65 anos com CVPs sem outros fatores de risco cardiovasculares (42) e um maior risco de mortalidade para aqueles com frequência cardíaca > 100 batimentos/min (30). Por fim, foi relatado um aumento significativo do risco de AVC incidente [RR: 1,71; intervalo de confiança de 95% (IC): 1,14 a 2,59] em uma análise secundária do estudo ARIC (*Atherosclerosis Risk In Communities*/Risco de aterosclerose em comunidades), o que os pesquisadores atribuem ao possível remodelamento atrioventricular (43).

A prevalência de CVP-CM foi relatada em 7% entre pacientes com carga frequente de CVP > 10% (44). No entanto, a CVP-CM é provavelmente subestimada (31). Estudos clínicos relataram o diagnóstico de CVP-CM em 9 a 30% dos pacientes encaminhados para ARF de CVP (35,38,45-47). Da mesma forma, uma análise secundária do CHF-STAT (*Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure*/Estudo de sobrevivência da terapia antiarrítmica na insuficiência cardíaca congestiva) (48) (> 10 CVPs/h e FEVE < 40%) demonstrou uma taxa estimada de CVP-CM de 40% em todos os pacientes com CM e de até 66% em CM não isquêmica (49). Esses dados corroboram as CVPs frequentes como um fator de risco relevante e modificável para IC sistólica e aumento da mortalidade.

EFEITOS AGUDOS DE CVPS E POTENCIAIS DESENCADEADORES DE CVP-CM. As CVPs têm efeitos intrínsecos agudos que são inatos à sua origem ectópica e prematura, incluindo irregularidade da frequência cardíaca e potencialização pós-extrassistólica, dessincronia VE, dessincronia AV e aumento da frequência cardíaca (Tabela 4) (41,50-54). Além disso, não está claro se e como esses desencadeadores, ao alterarem a hemodinâmica e o sistema nervoso autônomo, contribuem para o desenvolvimento da CVP-CM (55,56).

A potenciação pós-extrassistólica, juntamente com a irregularidade da frequência cardíaca, a dessincronia VE, a dissociação AV e a alteração no sistema nervoso autônomo são possíveis fatores desencadeadores da CVP-CM. No entanto, as diferenças no remodelamento celular e elétrico entre CVP e CMIT (Tabela 1) reforçam o argumento de que é improvável que a taquicardia seja o único desencadeador da CVP-CM.

O papel da potenciação pós-extrassistólica e da irregularidade da frequência cardíaca pode ser abordado pela avaliação dos efeitos crônicos dos CAPs frequentes, que não apresentam dessincronia VE. Embora Pacchia et al. (57) tenham demonstrado que a CM poderia ser induzida por bigeminismo atrial, isso não foi observado clinicamente e em outros modelos animais (58-60). Esses achados sugerem que a irregularidade da frequência cardíaca e a potenciação pós-extrassistólica desempenham um papel limitado, se houver, na fisiopatologia da CVP-CM.

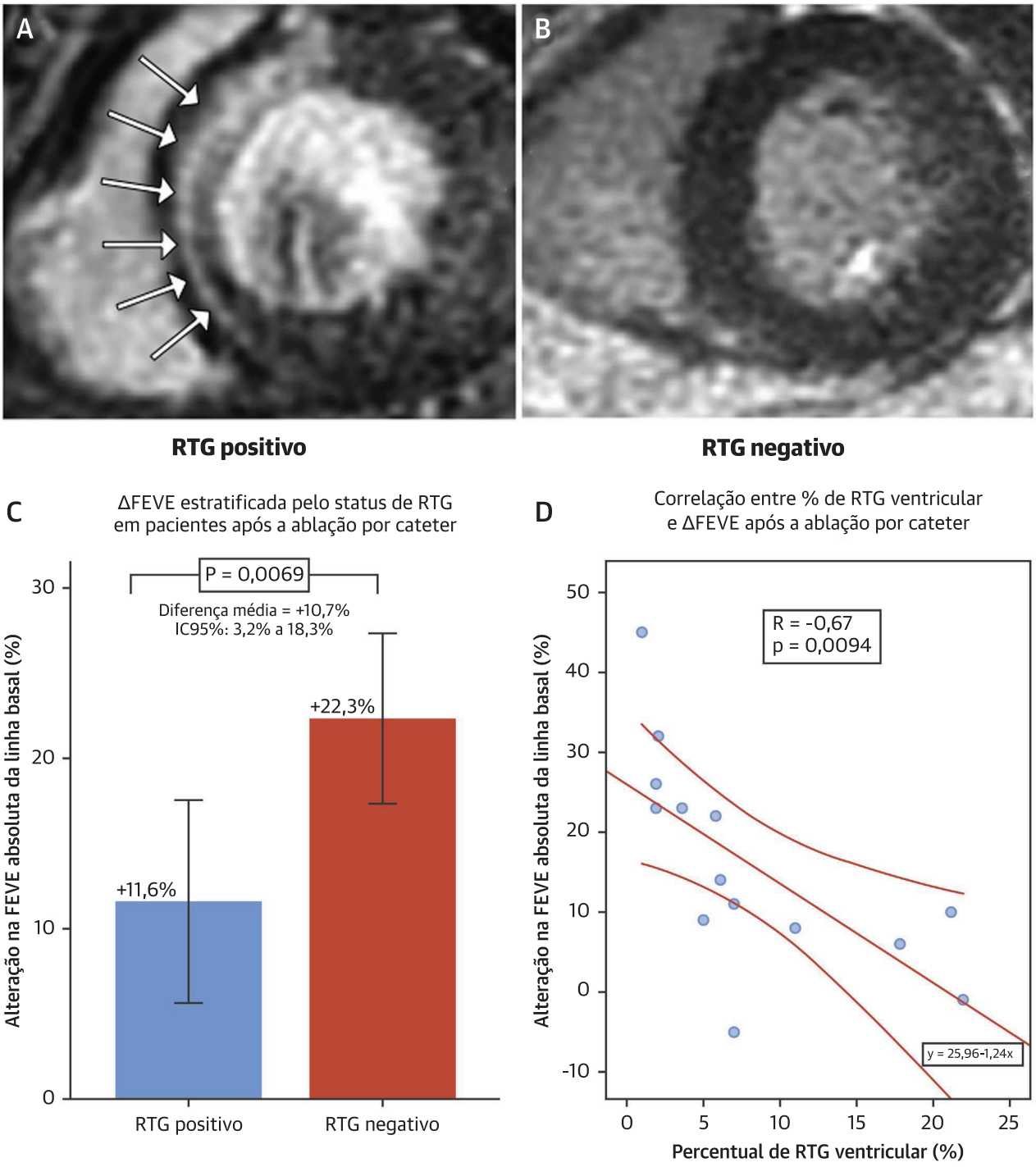
Por fim, o grupo de Gerstenfeld demonstrou em um modelo com suínos com CVP de bigeminação que a disfunção VE é mais pronunciada em CVPs do epicárdio do VE, uma vez que elas demonstram um maior grau de dessincronia em comparação à parede livre do VD endocárdico (59). Isso também é consistente com estudos clínicos em que CVPs epicárdicos e QRS > 150 ms foram preditores de CVP-CM (61,62).

MECANISMOS POTENCIAIS DE CVP-CM. Diferentemente da CMIT, o mecanismo celular da CVP-CM não foi extensivamente estudado. Ainda assim, está claro que existem diferenças distintas nas características histopatológicas e celulares em comparação a outros modelos de IC, incluindo CMIT (Ilustração Central, Tabela 1) (8,9,15,16,18,19,59,63,64).

As principais causas de disfunção contrátil na CVP-CM parecem ser desordens do próprio mecanismo de liberação de cálcio induzido pelo cálcio, com alterações da função de díade (canal de Ca tipo L e receptor de rianodina) propostas como um mecanismo potencial. Semelhante a outras cardiomiopatias, esse modelo de

JACC Vol. 73, No. 18, 2019
14 de maio de 2019: 2328-44

FIGURA 1 Imagem de ressonância magnética cardíaca com melhoramento pelo gadolínio tardio para identificar o FA-CM



Exemplos representativos de pacientes com fibrilação atrial (FA) com realce tardio pelo gadolínio (RTG) em um paciente sem (A) e com (B) cardiomiopatia por FA (CM). (Topo) A presença (A, setas) e ausência (B) da cicatriz em ressonância magnética cardíaca com o RTG em um paciente sem e com FA-CM respectivamente. (C) Alteração na fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) da linha de base estratificada pela presença ou ausência de cicatriz e (D) correlação entre a % de cicatriz (RTG) e alteração na FEVE desde a linha de base após ablação por cateter para FA. Reimpresso com permissão de Prabhu et al. (23).

TABELA 4 Efeitos agudos e potenciais desencadeadores da CVP-CM

Efeitos intrínsecos da CVP/desencadeadores
Potenciação pós-extrassistólica
Aumento da contratilidade que segue uma extrassístole atrial ou ventricular, associada à sobrecarga de Ca^{2+} (54).
Tem uma relação inversa com o intervalo de acoplamento da CVP (prematuridade): intervalos mais curtos de acoplamento da CVP (CVPs precoces) têm uma maior potenciação intracelular de Ca^{2+} e pós-extrassistólico (54).
Aumento do consumo de O2 com pouca alteração no débito cardíaco apesar da redução de PDFVE (média de 13 mmHg) e aumento do fluxo coronário (54).
Dessincronia VE
Contração não coordenada dos segmentos do VE.
Causa ruptura e progressão do movimento da parede do VE dissinérgico, resultando em disfunção VE (41,85,100).
Diretamente proporcional ao intervalo de acoplamento da CVP: intervalos maiores de acoplamento da CVP (CVPs tardios) demonstram uma dessincronia maior do VE (52).
Taquicardia
A frequência cardíaca média no ECG ambulatorial Holters em CVP-CM é frequentemente normal, provavelmente devido a pausas compensatórias.
Estudos clínicos e animais não encontraram diferença na frequência cardíaca média entre a CVP-CM e outras etiologias (41,50,65).
Dessincronia AV
Ocorre quando há contração atrial contra uma válvula AV fechada durante a CVP, demonstrada como uma onda-a proeminente no traçado da PCCP.
O aumento da CVP-PCCP (definido como uma onda-a proeminente > 15 mmHg) foi associado a uma FEVE menor (52 ± 9% vs. 62 ± 10%; p < 0,01) e um intervalo menor de acoplamento (432 ± 41 ms vs. 522 ± 54 ms; p < 0,0001) em comparação a aqueles sem aumento de CVP-PCCP, apesar de ter carga semelhante de CVP (53).
Sistema nervoso autônomo
As CVPs sozinhas demostraram aumentar agudamente a atividade nervosa simpática, não apenas no nível cardíaco, como também perifericamente (56)
As CVPs provocam uma resposta neuronal maior do que outros estímulos, como oclusão da aorta ou da veia cava inferior (55)
As CVPs com prematuridade variável apresentaram a maior resposta neuronal (entrada convergente, simpática e parassimpática) em comparação a CVPs precoces e tardias (55)

AV = atrioventricular; CM = cardiomiopatia; CVP = contração ventricular prematura; ECG = eletrocardiograma; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; PCCP = pressão de cunha capilar pulmonar; PDFVE = pressão diastólica final do ventrículo esquerdo; VE = ventricular esquerdo.

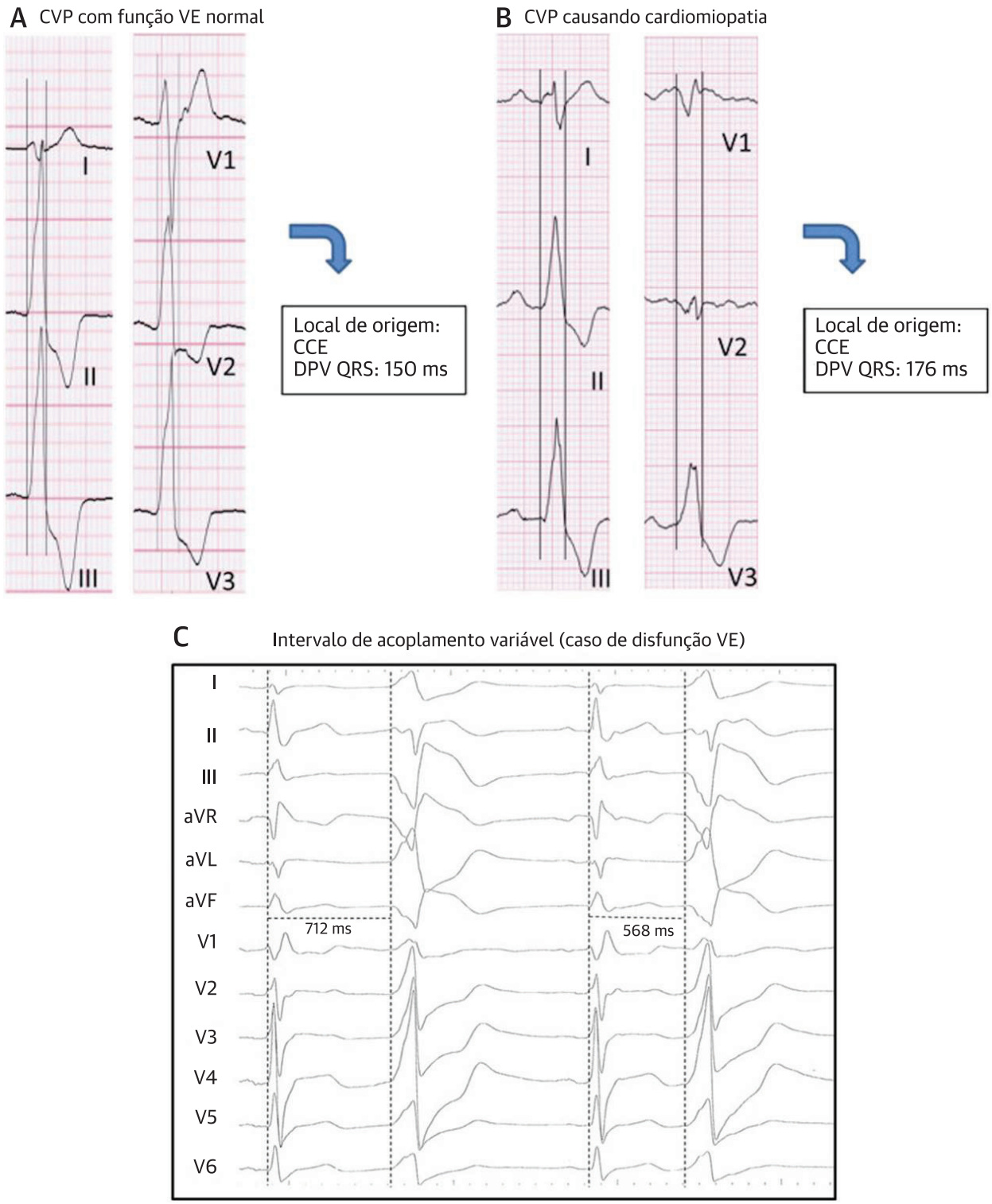
CVP-CM revelou remodelamento eletrofisiológico (Tabela 1). As anormalidades histopatológicas são distintas, sem evidência de aumento da inflamação ou apoptose e mínima ou nenhuma fibrose. Estudos mitocondriais não demonstraram alterações na fosforilação oxidativa (8). Esses achados são corroborados clinicamente pela falta de cicatriz na ressonância magnética cardíaca de pacientes com CVP-CM (38). Esses achados também confirmam uma anormalidade funcional primária como um mecanismo primário dessa CM reversível (8,38,59,63,64). Ainda não está claro se todas as alterações celulares e moleculares são respostas à CM e não à causa da CM.

PREDITORES DA CVP-CM. A avaliação clínica dos efeitos subjacentes de CVPs frequentes apresenta limitações devido à variabilidade das características da CVP (origem, prematuridade, frequência, largura de QRS), à presença de comorbidades confundidoras do paciente e à pequena população da amostra.

A carga de CVP demonstrou ser uma importante preditora de CVP-CM [razão de chances (RC): 1,25 por cada aumento percentual na carga de CVP; IC95%: 1,10 a 1,42] (35,45,62,65-67). Dois estudos principais demonstraram que a carga de CVP > 16% e 24% identifica melhor os pacientes com um diagnóstico de CVP-CM (sensibilidade e especificidade de 79 a 100% e 78 a 87% respectivamente) (35,44). Embora esses e outros estudos sugiram que uma carga de CVP de pelo menos 10% seja necessária para induzir a CVP-CM (35,44,68,69,70), outros estudos questionam esse limiar mínimo de CVP, pois demonstraram melhora na função do VE com carga de CVP tão baixa quanto 6 a 8% (48,51,66,71-73). A extensão do monitoramento ambulatorial do eletrocardiograma tem implicações importantes, pois o aumento da duração de um Holter de 24 h para um de 7 dias pode dobrar o número de pacientes que atingem o limiar de 10% (33).

No entanto, alguns pacientes não desenvolvem CM mesmo com alta carga de CVP. Dessa forma, é provável que outras características de pacientes e/ou de CVP desempenhem um papel na fisiopatologia da CVP-CM. Outras características da CVP foram identificadas como preditores independentes de CVP-CM, como sexo masculino (74), ausência de sintomas (RC ajustada: 13,1; IC95%: 4,1 a 37,0) ou duração de palpitações > 30 meses, variabilidade do intervalo de acoplamento da CVP [RC: 1,04; IC95%: 1,03 a 1,07 (39)], duração do QRS de CVP > 150 ms e origem epicárdica (37,44,45,61,62,65,67,74,75) (Figura 2). Outros preditores independentes relatados com menos frequência são o índice de massa corporal > 30 kg/m^2 (RC: 3,03; IC95%: 1,2 a 7,7) (39), menor variabilidade na distribuição circadiana de CVP (RC: 16,3; IC95%: 1,7 a 155,0) (76) e presença de onda P retrógrada (RC: 2,79; IC95%: 1,08 a 7,19) (67). A dessincronia AV durante as CVPs pode ser um preditor em potencial, mas ainda precisa ser estudada (53,67). Com exceção da carga de CVP, a maioria dos preditores foi relatada de modo variável, refletindo a heterogeneidade das diferentes populações. Embora uma validação adicional seja necessária, foi desenvolvido um índice CVP-CM, incluindo carga de CVP, largura de QRS-CVP e origem epicárdica, na

FIGURA 2 Duração de QRS e variabilidade do intervalo de acoplamento de CVPs como preditores de CVP-CM



Casos representativos de pacientes com alta carga semelhante de contração ventricular prematura (CVP) da cúspide coronariana esquerda sem (A) e com (B) CM associada (FEVE 40%). A CVP-CM tem uma duração mais ampla de QRS da CVP (172 ms) quando comparado com a função VE preservada (150 ms). Reimpresso com permissão de Carballeira et al. (75). (C) Caso representativo de CVP-CM com dispersão de IC de 144 ms (ponto de corte de dispersão do IC > 99 ms melhor identificados com e sem CVP-CM). Reimpresso com permissão de Kawamura et al. (39). Abreviaturas conforme a Figura 1.

tentativa de identificar pacientes com alta probabilidade de CVP-CM (62).

Embora intervalos curtos de acoplamento da CVP tenham sido associados à fibrilação ventricular idiopática (77), a maioria dos estudos não encontrou uma relação clara entre o intervalo de acoplamento da CVP e a CM (37). Alguns estudos relataram que CVPs interpoladas ou intervalo de acoplamento < 450 ms podem ser preditores do desenvolvimento de CVP-CM (68,78), já outros relataram que a variabilidade do intervalo de acoplamento (dispersão) da CVP está associada não apenas a um maior risco de CVP-CM, como também à mortalidade cardiovascular (39,79,80). Uma explicação potencial (demonstrada em dados animais) é a grande perturbação neuronal cardíaca demonstrada em CVPs com intervalo de acoplamento variável, além do que é visto em intervalos curtos ou longos de acoplamento (55). Há estudos em animais em andamento atualmente para investigar os efeitos do intervalo de acoplamento da CVP na FEVE.

Locais de CVP que não eram de origem epicárdica não se mostraram preditores de CVP-CM (45,68). Uma das maiores séries descobriu que a CVP-CM tem uma origem de CVP do seio coronariano (epicárdico) em 24%, saída do VD em 21%, via de saída do VE em 28%, anel mitral (endocárdico) em 7%, septo do VD/VE em 5% e ápice do VD/VE em 4% (65).

Por fim, a predisposição genética poderia explicar por que alguns pacientes são propensos a desenvolver CVP-CM e outros não, mesmo com a carga semelhante de CVP. Por exemplo, a variante de sentido incorreto R222Q da subunidade Nav1.5 do canal de sódio, resultando em uma corrente de sódio maior e mais precoce, foi atribuída a uma ectopia dependente de taxa de Purkinje e associada a uma CM reversível após tratamento com amiodarona ou flecainida (81).

APRESENTAÇÃO CLÍNICA, DIAGNÓSTICO E CARACTERÍSTICAS DE IMAGEM. O curso temporal para o desenvolvimento de CVP-CM não é claro, mas se estima que ocorra em meses a até vários anos (62,67,75). Embora estudos em animais com alta carga persistente de CVP (33 a 50%) desenvolvam CM em até 4 semanas (8,50), os estudos em humanos não são consistentes, em parte devido à falta de clareza do início e da variabilidade das CVPs.

A CVP-CM pode ter uma ampla variedade de apresentações, desde sintomatologia assintomática ou vaga até insuficiência cardíaca ou mesmo síncope. Não está claro por que alguns pacientes têm sintomas relacionados a CVPs e outros não, mas uma relação de intervalo de acoplamento de CVP < 0,5 (relação IA de CVP: intervalo de acoplamento da CVP/intervalo de acoplamento sinusal) foi proposta como um importante marcador de sintomas (82). Um histórico cuidadoso deve ser verificado e testes pertinentes devem ser realizados para descartar outras causas de CM (Tabela 2), embora o exame físico seja frequentemente normal, com exceção de sons cardíacos irregulares e sinais leves de IC.

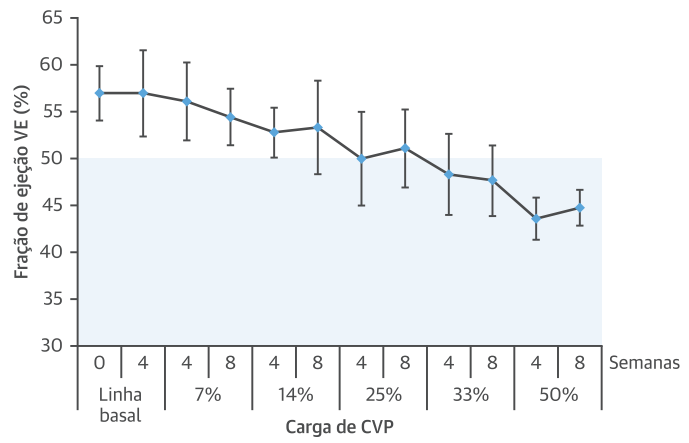
A CVP-CM é um diagnóstico de exclusão, que deve ser entendido como suspeito em pacientes com CVPs frequentes > 10%, especialmente em CM não isquêmica. Um desafio é identificar quando as CVPs são a etiologia de um CM ou apenas "espectadores inocentes" em pacientes com CM. Mesmo que as CVPs sejam o resultado da CM, essas CVPs, se frequentes, podem contribuir para e agravar ainda mais os sintomas da CM e de IC; isso é chamado de CVP-CM "sobreposta" (73,83). Em casos selecionados, as características ecocardiográficas e de CVP podem ajudar a identificar esses pacientes (Tabela 5) (1).

TABELA 5 Recursos clínicos e de CPV para identificar CVP-CM

	CM resultando em CVPs	CVPs que causam CM
Características do paciente	Mais velho com doença cardíaca conhecida	Saudável
Comorbidades	DAC, miocardite, displasia do VD	Sem histórico cardíaco prévio
Ecocardiograma	Hipocinesia segmentar, FEVE < 25%	Hipocinesia global, FEVE 37 ± 10%
Ressonância magnética cardíaca (realce tardio pelo gadolínio)	Cicatriz relevante	Ausência ou carga mínima da cicatriz (≤ 9 g)
Frequência de CVP	< 5.000/24 h (< 5%)	≥ 10.000/24 h (≥ 10%)
Padrão de CVP	Multifocal	Monomórfico
Morfologia de QRS	Não específico	VSVD/VSVE/epicárdica
Resposta à supressão de CVP	Nenhuma mudança na função VE	Melhoria da função VE

DAC = doença arterial coronariana; VD = ventricular direito; VSVD = via de saída do ventrículo direito; outras abreviaturas conforme a Tabela 4.

FIGURA 3 Redução linear da fração de ejeção VE com aumento sequencial da carga de CVP em um modelo experimental



Progressão da fração de ejeção VE em um modelo de CVP de grandes animais após 4 e 8 semanas de carga progressiva de CVP a partir de 0% (linha basal) a 7%, 14%, 24%, 33% e 50% (p < 0,0001, Análise de variância de uma via). Embora a CVP-CM não tenha sido vista até a carga de CVP de 33%, um declínio na FEVE pode ser observado em cargas de CVP mais baixas. Reimpresso com permissão de Tan et al. (50). Abreviaturas conforme as Figuras 1 e 2.

JACC Vol. 73, No. 18, 2019
14 de maio de 2019: 2328-44

TABELA 6 Resumo dos estudos de CVP-CM

Primeiro autor, ano (Ref. nº)	N	Carga de CVP de linha de base	Frequência de CVP-CM	Estratégia de supressão	CM	Supressão bem-sucedida	Fração de ejeção VE: Supressão pré-CVP	Fração de ejeção VE: Supressão pós-CVP	Fração de ejeção VE: Seguimento (meses)	Notas/Desfechos/Preditores (P)
Singh et al., 1995 (48,49)	336	> 10 CVP/h	40%	Amiodarona vs. placebo (RC)*	I + NI	72% (Amiodarona) 12% (placebo)	A: 24,9 ± 8% P: 25,7 ± 8%	A: 33,7 ± 11% P: 29,2 ± 11%	45	*15% pcts no placebo tiveram melhora da FEVE (delta EF ≥ 10%) apesar da supressão da CVP < 80%
Duffee et al., 1998 (6)	5	> 20.000/dia	—	MAAs	NI	35%	27 ± 10%	49 ± 17%	6 ± 3	
Yarlagadda et al., 2005 (71)	8	17.541/dia	—	ARF	NI*	87%	39 ± 6%	62 ± 6%	3	*Incluída CVP apenas da VSVD
Bogun et al., 2007 (36)	18	37 ± 13%	82%	ARF	NI	80%	34 ± 13%	59 ± 7%	46	
Taieb et al., 2007 (101)	6	17.717/dia	—	ARF	NI	?	42 ± 2,5%	57 ± 3,7%	6	
Sarrazin et al., 2009 (73)	12	22 ± 12%	66%	ARF	I*	100%	38 ± 11%	51 ± 0,1	14 ± 13	*Pcts incluídos com hx remoto de IM referidos para IC e CVP ≥ 5%; NYHA melhorou após ARF
Baman et al., 2010 (35)	57	33 ± 13%	81%	ARF	NI*	84%	35 ± 9%	54 ± 10%	48	*Apenas CAD excluído; Carga (P)
Hasdemir et al., 2011 (44)	17	29 ± 9%	—	ARF	NI*	75%	38 ± 7%	53 ± 7%	4	*Doença cardíaca ou isquêmica prévia excluída
Mountantonakis et al., 2011 (91)	69	29 ± 13%	—	ARF	NI	78%	35 ± 9%	48 ± 10%*	11 ± 6	A melhora da FEVE se correlacionou com o resultado da ablação e com o declínio na carga de CVP.
Lu et al., 2012 (46)	24	15 ± 6%	58%	ARF	I + NI	?	32 ± 15%	43 ± 14%	8	
Ban et al., 2013 (67)	28	26 ± 10%	75%	ARF	NI	91%	44 ± 5%	55 ± 6%	19 ± 17	Carga (P), ondas P retrógradas (P)
Yokokawa et al., 2013 (47)	87	26 ± 11%	86%	ARF	NI	86%	39 ± 10%	59 ± 4%	5 a 45	32% com recuperação atrasada de FEVE (5 a 45 meses). A origem epicárdica previu recuperação atrasada.
Zhong et al., 2014 (68)	121	25% (ARF) 22% (MAA)	32%	ARF vs. MAA (NR)	I + NI	86% (ARF) 49% (MAA)	42%	55%*	6,3 ± 2,4	*A FE restaurou 47% (ARF) vs. 21% (MAA); IA de CVP < 450 ms (P)
El Kadri et al., 2015 (83)	30	23 ± 8,8%	50%	ARF	NI*	60%	34 ± 15%	45 ± 17%	30 ± 28	*Pcts incluídos com cicatriz ou CM anterior; NYHA melhorou após ARF
Penela et al., 2015 (70)	66	21 ± 12%	26%	ARF	I + NI	76%	28 ± 4%	42 ± 12%	12	Incluída apenas FEVE < 35% referida para CDI
Latchamsetty et al., 2015 (45)	245	27 ± 13%	67%	ARF	NI	71%	38%	50%	20 ± 22	Carga (P), sexo masculino (P), origem epicárdica (P)
Sadron Blaye-Felice et al., 2016 (65)	96	26 ± 12%	—	ARF	NI*	80%	38 ± 10%	50 ± 13%	24 ± 21	*39% tinham DC (isquêmica, HTN < valvular) com alta suspeita de CVP-CM; Carga (P), origem epicárdica (P) e falta de palpitações (P)
Hamon et al., 2016 (62)	58	23 ± 12%	54%	ARF	I + NI + DCE	91%	38 ± 9%	55 ± 9%	22 ± 15	Carga (P), origem epicárdica (P), duração CVP-QRS (P), DCE (P)
Lee et al., 2018 (66)	54	28% (19-44)	61%	ARF	I + NI	73%	40% (30-46)	52% (45-56)	7 (mediana)	Carga (P), sexo masculino (P)

Todos os estudos foram observacionais, exceto o estudo CHF-STAT (48), que foi um ensaio clínico randomizado. A taxa de CVP-CM se refere à porcentagem de pacientes com melhora da função VE (normalização da FEVE ou aumento absoluto ≥ 10 a 15%) após a supressão da CVP. *Veja a coluna "notas".
ARF = ablação por radiofrequência; DCE = doença cardíaca estrutural (incluindo cardiopatia valvular, cardiomiopatia isquêmica, hipertensiva e dilatada); I = cardiomiopatia isquêmica; NI = cardiomiopatia não isquêmica; NYHA = classe funcional da New York Heart Association; P = preditores de CVP-CM apenas por análise multivariada; pcts = pacientes; outras abreviaturas conforme as Tabelas 3, 4 e 5.

Embora o ECG seja importante, é essencial ter um monitor de ECG ambulatorial prolongado para melhorar o rendimento diagnóstico da alta carga de CVP. Como observado por Loring et al. (33), um mínimo de 6 dias é necessário para detectar a carga máxima de CVP de um indivíduo. Em contraste, um Holter de 24 h identificou apenas 53% dos pacientes com carga de CVP > 10%, o que provavelmente perderia quase metade (47%) dos pacientes com diagnóstico potencial de CVP-CM (33).

A CVP-CM é caracterizada por disfunção sistólica leve a moderada do VE, dilatação do VE, regurgitação mitral leve e aumento do AE, que se resolveu de 2 a 12 semanas após a eliminação de CVPs (8,41,50). A imagem cardíaca é fundamental para identificar a disfunção VE e a suspeita imediata de CVP-CM em pacientes com alta carga de CVP (≥ 10%) (Tabela 5). A ressonância magnética cardíaca com realce tardio pelo gadolínio tem a vantagem de identificar cicatrizes e quantificar a carga da cicatriz, o que, por sua vez, potencialmente prediz a resposta à supressão da CVP (84). Alguns estudos clínicos e em animais também demonstraram disfunção diastólica após 12 semanas de bigeminia ventricular crônica (50,85). Curiosamente, uma forma subclínica de CVP-CM (FEVE ≥ 50%) foi relatada usando *speckle tracking*, com uma diminuição na deformação radial, circunferencial e longitudinal que pode ser revertida após ARF (86,87). Isso é corroborado por estudos translacionais que demonstram uma diminuição leve e linear da função sistólica VE com 7%, 14% e 25% de carga de CVP (Figura 3) (50).

Mais recentemente, a miocardite foi implicada como um possível desencadeador de CVPs e CM frequentes (88), enquanto a PCR-as elevada foi relatada como um preditor independente de CVPs em um estudo populacional chinês (89). Assim, pode ser clinicamente desafiador determinar um papel causal vs. espectador das CVPs em um processo inflamatório.

TRATAMENTO. Atualmente, uma estratégia de supressão da CVP com ARF ou MAAs é uma intervenção amplamente aceita para tratar uma CM que pode ser causada ou exacerbada por CVPs frequentes (1). Porém, o tratamento de CVPs frequentes (≥ 10% da carga) sem disfunção VE (FEVE ≥ 50%), sintomas ou fibrilação ventricular idiopática é menos claro. Devido à falta de dados e ao risco potencial de desenvolvimento de CVP-CM, esses pacientes necessitam de monitoramento rigoroso a cada 6 a 12 meses ou com menor tempo se os sintomas de IC se desenvolverem. O ecocardiograma deve ser repetido para confirmar a função normal do VE, enquanto um monitor de ECG ambulatorial prolongado deve ser usado para reavaliar a carga de CVP. Embora a resolução espontânea de CVPs frequentes não tenha sido avaliada, os dados do estudo CHF-STAT demonstraram que 12% dos pacientes com placebo tiveram diminuição espontânea e significativa da carga de CVP aos 6 meses (49).

A supressão da CVP é considerada bem-sucedida se a carga for diminuída > 80% dos CVPs basais, uma vez que ela provavelmente representa um verdadeiro efeito do tratamento, em vez da variabilidade espontânea da CVP (90). No entanto, esse critério foi baseado em dados Holter de 24 h e não está claro se isso está diferente atualmente com monitores ambulatoriais estendidos para 2 a 4 semanas. As terapias atuais, ARF e MAAs, têm uma taxa de sucesso similar de supressão de CVP em longo prazo entre 70 e 80% (45,48,62,68,70,91). A ARF bem-sucedida pode ser limitada em pacientes com CVP originados de músculo papilar, epicárdio ou estruturas críticas próximas, como artérias coronárias e sistema de condução (40,45,68). Assim, a terapia antiarrítmica pode ser necessária em cerca de 5 a 15% dos pacientes após a ARF (68). Estratégias de supressão de CVP (ARF ou MAAs) carregam um baixo risco global. Embora as taxas de complicações de ARF tenham sido relatadas entre 5 e 8%, os antiarrítmicos têm uma taxa de descontinuação próxima a 10% devido aos efeitos colaterais em curto e longo prazo (45,68,84,91,92), além de ter potencialmente diminuído a eficácia ao longo do tempo (93).

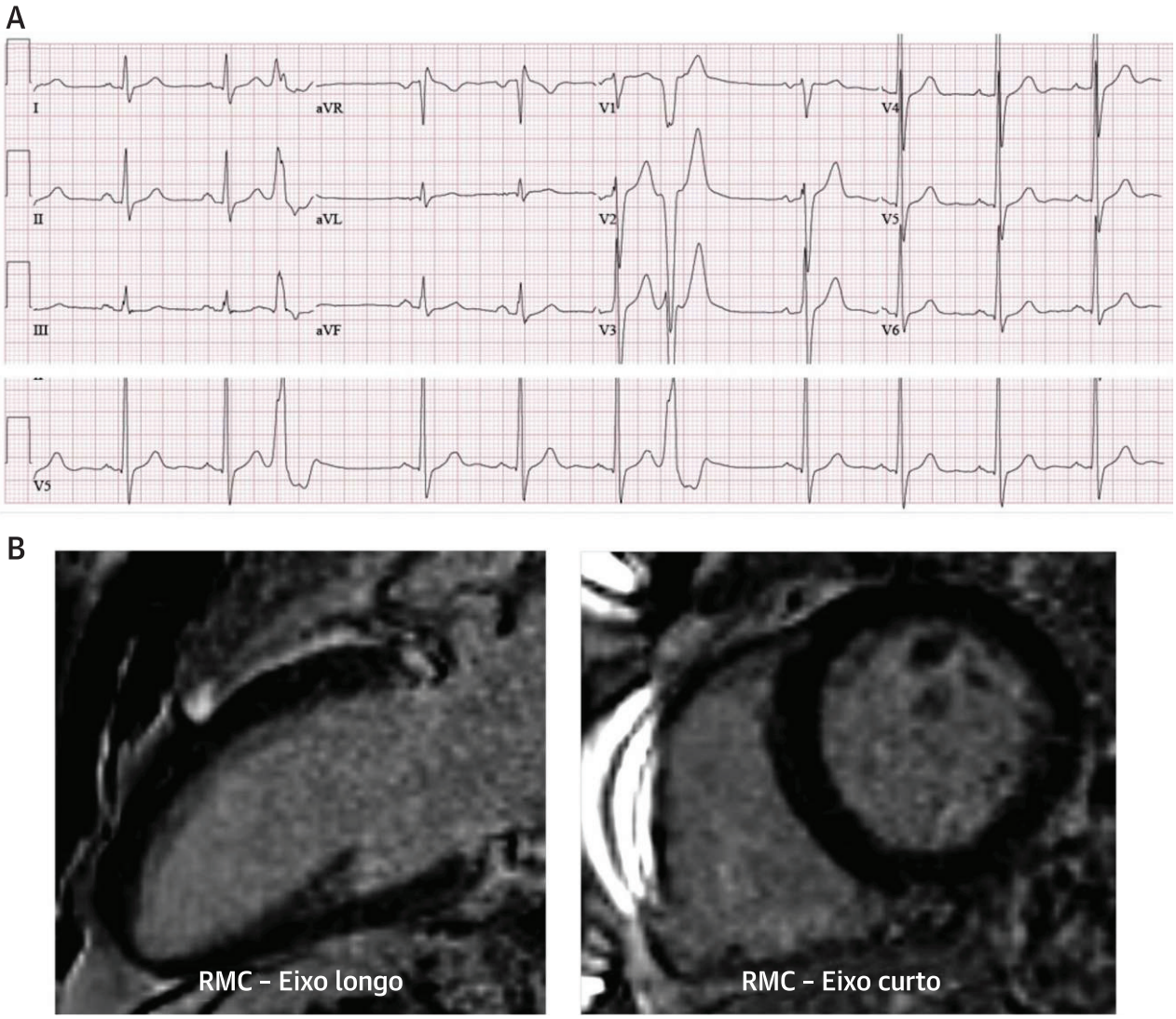
Estudos clínicos randomizados de MAAs foram realizados somente antes do reconhecimento da CVP-CM como uma entidade única. Ainda que o estudo CAST (*Cardiac Arritmias Suppression Trial*/Ensaio clínico de supressão de arritmias cardíacas) tenha demonstrado um aumento na mortalidade com agentes de classe IC em pacientes com ectopia frequente após IM, os ensaios clínicos GESICA (*Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina*/Grupo de estudo de sobrevida em insuficiência cardíaca na Argentina), CAMIAT (*Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial*/Ensaio clínico canadense sobre arritmia por infarto do miocárdio com amiodarona) e CHF-STAT demonstraram ao menos uma tendência à diminuição na mortalidade após IM e em CM não isquêmica com o uso de amiodarona (48,94). Nenhum estudo prospectivo randomizado comparou a eficácia e os desfechos entre o tratamento com ARF e com MAA. Um estudo retrospectivo contemporâneo mostrou que a redução da CVP foi maior com ARF do que com antiarrítmicos (redução média: ARF -15,5 ± 1,3% vs. MAAs -4,8 ± 0,8; p < 0,001) (68). Embora a ARF e os medicamentos antiarrítmicos possam suprimir com sucesso altas cargas de CVP, um único estudo retrospectivo sugere que a ARF pode ser mais eficaz em pacientes com menor carga de CVP (68).

A supressão da CVP em CVP-CM demonstrou melhorar a função VE, a dilatação VE, a regurgitação mitral e os níveis de PNC (1,70). A melhoria média da FEVE após a ARF na maioria dos estudos fica entre 10 e 15% (Tabela 6) (45,65,68,70,91,92) , mesmo em CVP-CM sobreposta. Um recente estudo retrospectivo multicêntrico com 245 pacientes com CM não isquêmica e CVPs frequentes (carga média de CVP de 20 ± 13%) demonstrou melhora da função VE em 67% dos pacientes após ARF (45). De modo semelhante, um estudo prospectivo demonstrou uma diminuição significativa nos níveis de PNC, enquanto a profilaxia primária foi evitada em 80% de todos os pacientes com carga de CVP > 13% devido à melhora significativa da FEVE após ARF bem-sucedida (95). Curiosamente, outro estudo (40) revelou que 81% dos pacientes (n = 36) com taxa de filtração glomerular estimada inicial (< 60 mL/min/1,73 m^2) apresentaram melhora significativa na função renal (taxa de filtração glomerular estimada de 51 a 57 mL/min/1,73 m^2) após a ARF de CVPs.

Ablação bem-sucedida (RC: 15,7; IC95%: 1,4 a 180,0), massa da cicatriz miocárdica < 9 g (RC: 0,9; IC95%: 0,81 a 0,99) e redução da carga média de CVP (RC: 1,09; IC95%: 1,01 a 1,16) demonstraram ser preditores independentes de resposta à ARF (84,91). Isso corrobora a avaliação da carga da cicatriz usando ressonância magnética cardíaca com realce tardio pelo gadolínio para prever respondedores vs. não respondedores à supressão da CVP (Figura 4). No entanto, se for obtida uma redução significativa da carga de CVP (> 20%), a presença de cicatriz miocárdica parece ser menos relevante para prever a resposta (84). De modo contrário, a localização da CVP não parece predizer melhora da

JACC Vol. 73, No. 18, 2019
14 de maio de 2019: 2328-44

FIGURA 4 Cardiomiopatia por CVP representativa



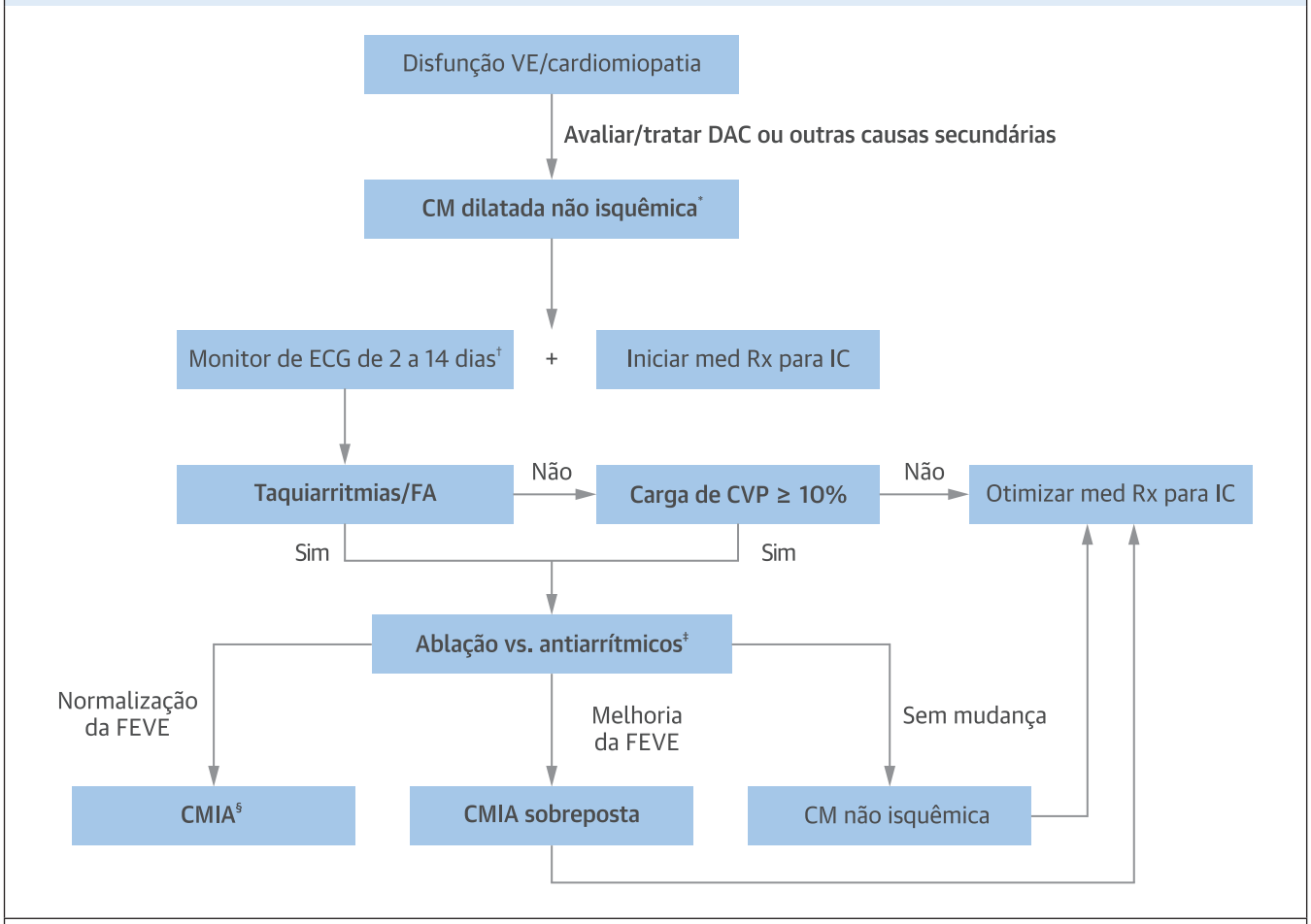
Um homem de 53 anos com 21% de carga de CVP e FEVE de 40% foi submetido a ablação por CVP. A ablação bem-sucedida foi obtida na via de saída do ventrículo direito (VSVD) do seio médio, logo acima da valva pulmonar, com carga de CVP de 1,5% após a ablação por radiofrequência. (A) Eletrocardiograma de 12 derivações de CVP representativa. (B) A ressonância magnética cardíaca basal demonstra ausência de cicatriz com realce tardio pelo gadolínio. A FEVE normalizou a 55% após 3 meses, diagnóstico de CVP-CM. Abreviaturas conforme as Figuras 1 e 2.

FEVE (92). Recentemente, a potenciação pós-extrassistólica avaliada pela monitorização invasiva da pressão arterial foi descrita como preditora da recuperação da função VE após ablação por radiofrequência (96).

Estudos clínicos demonstraram consistentemente um aumento significativo da função VE após a supressão da CVP com agentes antiarrítmicos, variando de 10 a 13% (48,68). Como o estudo CAST incluiu pacientes com CM isquêmica, as diretrizes desencorajaram o uso de agentes antiarrítmicos de Classe IC não só em pacientes com CM isquêmica, como também em CM não isquêmica. Mais recentemente, um pequeno estudo retrospectivo (93) demonstrou que flecainida e propafenona (Classe IC) também podem melhorar a função VE (FEVE de 37,4 ± 2,0% a 49,0 ± 1,9%), mesmo sem uma supressão de CVP de 80% (36,2 ± 3,5% a 10,0 ± 2,4%) sem aumento de arritmias ventriculares e/ou morte (93).

Embora os dados publicados atualmente corroborem a melhora da função VE e dos sintomas pela eliminação de CVPs, há dados limitados de que a supressão da

FIGURA 5 Manejo proposto de CM induzida por arritmia potencial



*Cogitar seguir o algoritmo, mesmo que a doença arterial coronariana (DAC) esteja documentada ou se houver piora da CM prévia [cardiomiopatia induzida por arritmia (CMIA) sobreposta]. †O Holter ambulatorial de duas semanas é o preferido, pois aumenta o rendimento do diagnóstico de alta carga de CVP (≥ 10%). ‡Cogitar usar a ressonância magnética cardíaca para avaliar a carga da cicatriz e prever a resposta à supressão da CVP. A observação em curto prazo é razoável para CVP-CM, pois 15% dos casos podem melhorar sem a estratégia de supressão da CVP (49). §Mantenha uma vigilância de perto e med Rx para IC naqueles com dimensões anormais do VE e presença de cicatriz (ressonância magnética cardíaca). Abreviaturas conforme as Figuras 1 e 2.

CVP modificará subsequentemente o risco de eventos cardiovasculares, incluindo IC e morte (97,98). Nos últimos anos, ficou claro que ensaios clínicos de efetividade comparativa são necessários para entender a melhor forma de tratar pacientes com CVPs e CM frequentes (95,97). Atualmente, há um estudo piloto multicêntrico em andamento, o PAPS: Pilot (*Prospective Assessment of PVC Suppression in Cardiomyopathy: A pilot study*/Avaliação prospectiva da supressão da CVP na cardiomiopatia: um estudo piloto), com o objetivo de entender melhor a prevalência de CVPs e CM frequentes e provar a viabilidade de uma ensaio clínico randomizado de larga escala (NCT03228823). Estudos focados em entender a prevalência de CVP-CM são fundamentais para fornecer uma perspectiva melhor da magnitude dessa entidade clínica e seu impacto potencial na população com IC.

SIGNIFICÂNCIA CLÍNICA DA CMIA

Taquicardia, FA e CVP são altamente prevalentes em pacientes com CM e IC, e devem ser cogitadas como uma causa potencial de IC e CM (Figura 5). Embora não esteja claro por que alguns pacientes com alta carga de arritmias (frequência cardíaca frequente > 100 batimentos/min e/ou carga de CVP ≥ 10%) não desenvolvem CM, esses pacientes estão correndo riscos e devem ser monitorados a cada 6 a 12 meses ou antes se os sintomas se desenvolverem. Os fatores de risco para o desenvolvimento de CVP-CM incluem sexo masculino, ausência de sintomas e CVPs com duração de QRS > 150 ms, origem epicárdica e/ou intervalo de acoplamento variável. Como qualquer outra CM, a CMIA pode levar a internações por IC e implantação de desfibriladores e dispositivos de ressincronização (51,73,95,99). Assim, a CMIA carrega

um fardo financeiro significativo se não for tratada, o que torna o diagnóstico e o tratamento primordiais para melhorar a morbidade e, potencialmente, diminuir os custos dos cuidados à saúde. Uma melhor compreensão do mecanismo de taquicardia e CVP-CM poderia levar a novas terapias para prevenir e melhorar os resultados, especialmente quando os agentes antiarrítmicos ou ARF não são viáveis ou são malsucedidos.

CONCLUSÕES

A CMIA, uma CM reversível, pode se apresentar de diversas formas, desde sintomas assintomáticos até sintomas graves de IC. Os médicos devem ter um alto índice de suspeita de CMIA sobreposta, mesmo em pacientes com uma etiologia óbvia (Figura 5). A CMIT deve ser fortemente cogitada em pacientes com TVS paroxística ou persistente, principalmente FA/*flutter* atrial, taquicardia atrial e taquicardia reciprocante juncional persistente com frequência cardíaca acima de 100 batimentos/min. Deve-se suspeitar de FA-CM em pacientes com CM não isquêmica e FA paroxística, persistente ou permanente, mesmo havendo controle adequado da frequência, enquanto a CVP-CM deve ser cogitada em pacientes com carga de CM não isquêmica e CVP ≥ 10%. O diagnóstico e o tratamento apropriados da CMIA não apenas reverterão a disfunção VE com sua morbidade, mortalidade e gastos com saúde associados, como, principalmente, melhorarão a qualidade de vida e o prognóstico em longo prazo. Futuros estudos clínicos são necessários para comparar as estratégias de tratamento padrão e identificar a melhor supressão de CVP em longo prazo e a prevenção da recorrência de CVP-CM.

CORRESPONDÊNCIA. Dr. Jose F. Huizar, Virginia Commonwealth University/Pauley Heart Center, Hunter Holmes McGuire VA Medical Center, 1201 Broad Rock Boulevard, Suite 4A-100, Richmond, Virginia 23249, EUA. E-mail: jfhuizar@gmail.com. OU Jose.Huizar2@va.gov. Twitter: @VCUHealth.

REFERÊNCIAS

1. Bozkurt B, Colvin M, Cook J, et al. Current diagnostic and treatment strategies for specific dilated cardiomyopathies: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2016;134:e579-646.

2. Trulock KM, Narayan SM, Piccini JP. Rhythm control in heart failure patients with atrial fibrillation: contemporary challenges including the role of ablation. J Am Coll Cardiol 2014;64: 710-21.

3. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. N Engl J Med 2018;378:417-27.

4. Fazio G, Mongiovi M, Sutera L, Novo G, Novo S, Pipitone S. Segmental dyskinesia in WolffParkinson-White syndrome: a possible cause of dilatative cardiomyopathy. Int J Cardiol 2008;123: e31-4.

5. Gossage AM, Braxton Hicks JA. On auricular fibrillation. Q J Med 1913;6:435-40.

6. Duffee DF, Shen WK, Smith HC. Suppression of frequent premature ventricular contractions and improvement of left ventricular function in patients with presumed idiopathic dilated cardiomyopathy. Mayo Clin Proc 1998;73:430-3.

7. Chugh SS, Shen WK, Luria DM, Smith HC. First evidence of premature ventricular complexinduced cardiomyopathy: a potentially reversible cause of heart failure. J Cardiovasc Electrophysiol 2000;11:328-9.

8. Huizar JF, Kaszala K, Potfay J, et al. Left ventricular systolic dysfunction induced by ventricular ectopy: a novel model for premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy. Circ Arrhythm Electrophysiol 2011;4:543-9.

9. Shinbane JS, Wood MA, Jensen DN, Ellenbogen KA, Fitzpatrick AP, Scheinman MM. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of animal models and clinical studies. J Am Coll Cardiol 1997;29:709-15.

10. Donghua Z, Jian P, Zhongbo X, et al. Reversal of cardiomyopathy in patients with congestive heart failure secondary to tachycardia. J Interv Card Electrophysiol 2013;36:27-32; discussion 32.

11. Medi C, Kalman JM, Haqqani H, et al. Tachycardia-mediated cardiomyopathy secondary to focal atrial tachycardia: long-term outcome after catheter ablation. J Am Coll Cardiol 2009;53: 1791-7.

12. Moore JP, Patel PA, Shannon KM, et al. Predictors of myocardial recovery in pediatric tachycardia-induced cardiomyopathy. Heart Rhythm 2014;11:1163-9.

13. Gentlesk PJ, Sauer WH, Gerstenfeld EP, et al. Reversal of left ventricular dysfunction following ablation of atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol 2007;18:9-14.

14. Watanabe H, Okamura K, Chinushi M, et al. Clinical characteristics, treatment, and outcome of tachycardia induced cardiomyopathy. Int Heart J 2008;49:39-47.

15. Spinale FG, Holzgrefe HH, Mukherjee R, et al. LV and myocyte structure and function after early recovery from tachycardia-induced cardiomyopathy. Am J Physiol 1995;268:H836-47.

16. Gupta S, Figueredo VM. Tachycardia mediated cardiomyopathy: pathophysiology, mechanisms, clinical features and management. Int J Cardiol 2014;172:40-6.

17. O'Brien PJ, Moe GW, Nowack LM, Grima EA, Armstrong PW. Sarcoplasmic reticulum Ca-release channel and ATP-synthesis activities are early myocardial markers of heart failure produced by rapid ventricular pacing in dogs. Can J Physiol Pharmacol 1994;72:999-1006.

18. Mueller KAL, Heinzmann D, Klingel K, et al. Histopathological and immunological characteristics of tachycardia-induced cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2017;69:2160-72.

19. Ling LH, Kalman JM, Ellims AH, et al. Diffuse ventricular fibrosis is a late outcome of tachycardia-mediated cardiomyopathy after successful ablation. Circ Arrhythm Electrophysiol 2013;6:697-704.

20. Nerheim P, Birger-Botkin S, Piracha L, Olshansky B. Heart failure and sudden death in patients with tachycardia-induced cardiomyopathy and recurrent tachycardia. Circulation 2004; 110:247-52.

21. O'Brien PJ, Ianuzzo CD, Moe GW, Stopps TP, Armstrong PW. Rapid ventricular pacing of dogs to heart failure: biochemical and physiological studies. Can J Physiol Pharmacol 1990;68:34-9.

22. Redfield MM, Kay GN, Jenkins LS, Mianulli M, Jensen DN, Ellenbogen KA. Tachycardia-related cardiomyopathy: a common cause of ventricular dysfunction in patients with atrial fibrillation referred for atrioventricular ablation. Mayo Clin Proc 2000;75:790-5.

23. Prabhu S, Taylor AJ, Costello BT, et al. Catheter Ablation Versus Medical Rate Control in Atrial Fibrillation and Systolic Dysfunction: The CAMERA-MRI Study. J Am Coll Cardiol 2017;70: 1949-61.

24. Ling LH, Khammy O, Byrne M, et al. Irregular rhythm adversely influences calcium handling in ventricular myocardium: implications for the interaction between heart failure and atrial fibrillation. Circ Heart Fail 2012;5:786-93.

25. Cha YM, Redfield MM, Shen WK, Gersh BJ. Atrial fibrillation and ventricular dysfunction: a vicious electromechanical cycle. Circulation 2004; 109:2839-43.

26. Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, et al.

Ablation versus amiodarone for treatment of persistent atrial fibrillation in patients with congestive heart failure and an implanted device: results from the AATAC Multicenter Randomized Trial. Circulation 2016;133:1637–44.

27. Al-Khatib SM, Shaw LK, Lee KL, O'Connor C, Califf RM. Is rhythm control superior to rate control in patients with atrial fibrillation and congestive heart failure? Am J Cardiol 2004;94: 797–800.

28. Roy D, Talajic M, Nattel S, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. N Engl J Med 2008;358: 2667–77.

29. Chen MS, Marrouche NF, Khaykin Y, et al. Pulmonary vein isolation for the treatment of atrial fibrillation in patients with impaired systolic function. J Am Coll Cardiol 2004;43:1004–9.

30. Engel G, Cho S, Ghayoumi A, et al. Prognostic significance of PVCs and resting heart rate. Ann Noninvasive Electrocardiol 2007;12:121–9.

31. Lee GK, Klarich KW, Grogan M, Cha YM. Premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy: a treatable condition. Circ Arrhythm Electrophysiol 2012;5:229–36.

32. Schmidt G, Ulm K, Barthel P, Goedel-Meinen L, Jahns G, Baedeker W. Spontaneous variability of simple and complex ventricular premature contractions during long time intervals in patients with severe organic heart disease. Circulation 1988;78:296–301.

33. Loring Z, Hanna P, Pellegrini CN. Longer ambulatory ECG monitoring increases identification of clinically significant ectopy. Pacing Clin Electrophysiol 2016;39:592–7.

34. Chen T, Koene R, Benditt DG, Lu F. Ventricular ectopy in patients with left ventricular dysfunction: should it be treated? J Card Fail 2013;19: 40–9.

35. Baman TS, Lange DC, Ilg KJ, et al. Relationship between burden of premature ventricular complexes and left ventricular function. Heart Rhythm 2010;7:865–9.

36. Bogun F, Crawford T, Reich S, et al. Radiofrequency ablation of frequent, idiopathic premature ventricular complexes: comparison with a control group without intervention. Heart Rhythm 2007;4:863–7.

37. Del Carpio Munoz F, Syed FF, Noheria A, et al. Characteristics of premature ventricular complexes as correlates of reduced left ventricular systolic function: study of the burden, duration, coupling interval, morphology and site of origin of PVCs. J Cardiovasc Electrophysiol 2011;22:791–8.

38. Hasdemir C, Yuksel A, Camli D, et al. Late gadolinium enhancement CMR in patients with tachycardia-induced cardiomyopathy caused by idiopathic ventricular arrhythmias. Pacing Clin Electrophysiol 2012;35:465–70.

39. Kawamura M, Badhwar N, Vedantham V, et al. Coupling interval dispersion and body mass index are independent predictors of idiopathic premature ventricular complex-induced cardiomyopathy. J Cardiovasc Electrophysiol 2014;25:756–62.

40. Maeda S, Chik WW, Liang JJ, et al. Recovery of renal dysfunction after catheter ablation of outflow tract ventricular arrhythmias in patients with ventricular premature depolarizationmediated cardiomyopathy. J Interv Card Electrophysiol 2017;48:43–50.

41. Takemoto M, Yoshimura H, Ohba Y, et al. Radiofrequency catheter ablation of premature ventricular complexes from right ventricular outflow tract improves left ventricular dilation and clinical status in patients without structural heart disease. J Am Coll Cardiol 2005;45:1259–65.

42. Agarwal V, Vittinghoff E, Whitman IR, Dewland TA, Dukes JW, Marcus GM. Relation between ventricular premature complexes and incident heart failure. Am J Cardiol 2017;119:1238–42.

43. Agarwal SK, Heiss G, Rautaharju PM, Shahar E, Massing MW, Simpson RJ Jr. Premature ventricular complexes and the risk of incident stroke: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study. Stroke 2010;41:588–93.

44. Hasdemir C, Ulucan C, Yavuzgil O, et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy in patients with idiopathic ventricular arrhythmias: the incidence, clinical and electrophysiologic characteristics, and the predictors. J Cardiovasc Electrophysiol 2011;22:663–8.

45. Latchamsetty R, Yokokawa M, Morady F, et al. Multicenter outcomes for catheter ablation of idiopathic premature ventricular complexes. J Am Coll Cardiol EP 2015;1:116–23.

46. Lu F, Benditt DG, Yu J, Graf B. Effects of catheter ablation of "asymptomatic" frequent ventricular premature complexes in patients with reduced (<48%) left ventricular ejection fraction. Am J Cardiol 2012;110:852–6.

47. Yokokawa M, Good E, Crawford T, et al. Recovery from left ventricular dysfunction after ablation of frequent premature ventricular complexes. Heart Rhythm 2013;10:172–5.

48. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. N Engl J Med 1995;333: 77–82.

49. Huizar JF, Fisher SG, Kaszala K, et al. Amiodarone is an effective treatment of PVCcardiomyopathy in the veteran population (abstr). Circulation 2017;136 Suppl 1:14667.

50. Tan AY, Hu YL, Potfay J, et al. Impact of ventricular ectopic burden in a premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy animal model. Heart Rhythm 2016;13:755–61.

51. Sadron Blaye-Felice M, Hamon D, Sacher F, et al. Reversal of left ventricular dysfunction after ablation of premature ventricular contractions related parameters, paradoxes and exceptions to the rule. Int J Cardiol 2016;222:31–6.

52. Potfay J, Kaszala K, Tan AY, et al. Abnormal left ventricular mechanics of ventricular ectopic beats: insights into origin and coupling interval in premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy. Circ Arrhythm Electrophysiol 2015; 8:1194–200.

53. Kuroki K, Tada H, Seo Y, et al. Prediction and mechanism of frequent ventricular premature contractions related to haemodynamic deterioration. Eur J Heart Fail 2012;14:1112–20.

54. Cooper MW. Postextrasystolic potentiation. Do we really know what it means and how to use it? Circulation 1993;88:2962–71.

55. Hamon D, Rajendran PS, Chui RW, et al. Premature ventricular contraction coupling interval variability destabilizes cardiac neuronal and electrophysiological control: insights from simultaneous cardioneural mapping. Circ Arrhythm Electrophysiol 2017;10. e004937.

56. Smith ML, Hamdan MH, Wasmund SL, Kneip CF, Joglar JA, Page RL. High-frequency ventricular ectopy can increase sympathetic neural activity in humans. Heart Rhythm 2010;7: 497–503.

57. Pacchia CF, Akoum NW, Wasmund S, Hamdan MH. Atrial bigeminy results in decreased left ventricular function: an insight into the mechanism of PVC-induced cardiomyopathy. Pacing Clin Electrophysiol 2012;35:1232–5.

58. Kowgli NG, Jovin D, O'Quinn M, et al. Neither irregularity nor tachycardia are triggers of PVCcardiomyopathy: comparing persistent atrial and ventricular ectopy in an animal model. Heart Rhythm 2018;15:S594.

59. Walters TE, Rahmutula D, Szilagyi J, et al. Left ventricular dyssynchrony predicts the cardiomyopathy associated with premature ventricular contractions. J Am Coll Cardiol 2018;72 23 Pt A: 2870–82.

60. Akyeampong D, Tan AY, kaszala K, Ellenbogen KA, Huizar JF. Premature atrial contractions are not associated with left ventricular dysfunction (abstr). Circulation 2016;134 Suppl 1: 14896.

61. Yokokawa M, Kim HM, Good E, et al. Impact of QRS duration of frequent premature ventricular complexes on the development of cardiomyopathy. Heart Rhythm 2012;9:1460–4.

62. Hamon D, Blaye-Felice MS, Bradfield JS, et al. A new combined parameter to predict premature ventricular complexes induced cardiomyopathy: impact and recognition of epicardial origin. J Cardiovasc Electrophysiol 2016;27:709–17.

63. Wang Y, Eltit JM, Kaszala K, et al. Cellular mechanism of premature ventricular contractioninduced cardiomyopathy. Heart Rhythm 2014;11: 2064–72.

64. Jiang M, Zhang M, Howren M, et al. JPH-2 interacts with Cai-handling proteins and ion channels in dyads: Contribution to premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy. Heart Rhythm 2016;13:743–52.

65. Sadron Blaye-Felice M, Hamon D, Sacher F, et al. Premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy: Related clinical and electrophysiologic parameters. Heart Rhythm 2016;13: 103–10.

66. Lee A, Denman R, Haqqani HM. Ventricular ectopy in the context of left ventricular systolic dysfunction: risk factors and outcomes following catheter ablation. Heart Lung Circ 2019;28: 379–88.

67. Ban JE, Park HC, Park JS, et al. Electrocardiographic and electrophysiological characteristics of premature ventricular complexes associated with left ventricular dysfunction in patients without structural heart disease. Europace 2013; 15:735–41.

68. Zhong L, Lee YH, Huang XM, et al. Relative efficacy of catheter ablation vs antiarrhythmic drugs in treating premature ventricular contractions: a single-center retrospective study. Heart Rhythm 2014;11:187–93.

69. Penela D, Van Huls Vans Taxis C, Aguinaga L, et al. Neurohormonal, structural, and functional recovery pattern after premature ventricular complex ablation is independent of structural heart disease status in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a prospective multicenter study. J Am Coll Cardiol 2013;62:1195–202.

70. Penela D, Acosta J, Aguinaga L, et al. Ablation of frequent PVC in patients meeting criteria for primary prevention ICD implant: safety of withholding the implant. Heart Rhythm 2015;12:2434-42.

71. Yarlagadda RK, Iwai S, Stein KM, et al. Reversal of cardiomyopathy in patients with repetitive monomorphic ventricular ectopy originating from the right ventricular outflow tract. Circulation 2005;112:1092-7.

72. Shanmugam N, Chua TP, Ward D. 'Frequent' ventricular bigeminy—a reversible cause of dilated cardiomyopathy. How frequent is 'frequent'? Eur J Heart Fail 2006;8:869-73.

73. Sarrazin JF, Labounty T, Kuhne M, et al. Impact of radiofrequency ablation of frequent postinfarction premature ventricular complexes on left ventricular ejection fraction. Heart Rhythm 2009;6:1543-9.

74. Yokokawa M, Kim HM, Good E, et al. Relation of symptoms and symptom duration to premature ventricular complex-induced cardiomyopathy. Heart Rhythm 2012;9:92-5.

75. Carballeira Pol L, Deyell MW, Frankel DS, et al. Ventricular premature depolarization QRS duration as a new marker of risk for the development of ventricular premature depolarization-induced cardiomyopathy. Heart Rhythm 2014;11:299-306.

76. Bas HD, Baser K, Hoyt J, et al. Effect of circadian variability in frequency of premature ventricular complexes on left ventricular function. Heart Rhythm 2016;13:98-102.

77. Knecht S, Sacher F, Wright M, et al. Long-term follow-up of idiopathic ventricular fibrillation ablation: a multicenter study. J Am Coll Cardiol 2009;54:522-8.

78. Olgun H, Yokokawa M, Baman T, et al. The role of interpolation in PVC-induced cardiomyopathy. Heart Rhythm 2011;8:1046-9.

79. Lee CH, Park KH, Nam JH, et al. Increased variability of the coupling interval of premature ventricular contractions as a predictor of cardiac mortality in patients with left ventricular dysfunction. Circ J 2015;79:2360-6.

80. Bradfield JS, Homsi M, Shivkumar K, Miller JM. Coupling interval variability differentiates ventricular ectopic complexes arising in the aortic sinus of Valsalva and great cardiac vein from other sources: mechanistic and arrhythmic risk implications. J Am Coll Cardiol 2014;63:2151-8.

81. Mann SA, Castro ML, Ohanian M, et al. R222Q SCN5A mutation is associated with reversible ventricular ectopy and dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2012;60:1566-73.

82. Hwang JK, Park SJ, On YK, Kim JS, Park KM. Clinical characteristics and features of frequent idiopathic ventricular premature complexes in the Korean population. Korean Circ J 2015;45:391-7.

83. El Kadri M, Yokokawa M, Labounty T, et al. Effect of ablation of frequent premature ventricular complexes on left ventricular function in patients with nonischemic cardiomyopathy. Heart Rhythm 2015;12:706-13.

84. Penela D, Martinez M, Fernandez-Armenta J, et al. Influence of myocardial scar on the response to frequent premature ventricular complex ablation. Heart 2018 Sep 21 [E-pub ahead of print].

85. Topaloglu S, Aras D, Cagli K, et al. Evaluation of left ventricular diastolic functions in patients with frequent premature ventricular contractions from right ventricular outflow tract. Heart Vessels 2007;22:328-34.

86. Wijnmaalen AP, Delgado V, Schalij MJ, et al. Beneficial effects of catheter ablation on left ventricular and right ventricular function in patients with frequent premature ventricular contractions and preserved ejection fraction. Heart 2010;96:1275-80.

87. Yao J, Xu J, Yong YH, Cao KJ, Chen SL, Xu D. Evaluation of global and regional left ventricular systolic function in patients with frequent isolated premature ventricular complexes from the right ventricular outflow tract. Chin Med J (Engl) 2012; 125:214-20.

88. Tung R, Bauer B, Schelbert H, et al. Incidence of abnormal positron emission tomography in patients with unexplained cardiomyopathy and ventricular arrhythmias: the potential role of occult inflammation in arrhythmogenesis. Heart Rhythm 2015;12:2488-98.

89. Chen Y, Wu S, Li W, et al. Higher highsensitivity c reactive protein is associated with future premature ventricular contraction: a community based prospective cohort study. Scientific Reports 2018;8:1-7.

90. Anastasiou-Nana MI, Menlove RL, Nanas JN, Anderson JL. Changes in spontaneous variability of ventricular ectopic activity as a function of time in patients with chronic arrhythmias. Circulation 1988;78:286-95.

91. Mountantonakis SE, Frankel DS, Gerstenfeld EP, et al. Reversal of outflow tract ventricular premature depolarization-induced cardiomyopathy with ablation: effect of residual arrhythmia burden and preexisting cardiomyopathy on outcome. Heart Rhythm 2011;8: 1608-14.

92. Zang M, Zhang T, Mao J, Zhou S, He B. Beneficial effects of catheter ablation of frequent premature ventricular complexes on left ventricular function. Heart 2014;100:787-93.

93. Hyman MC, Mustin D, Supple G, et al. Class IC antiarrhythmic drugs for suspected premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy. Heart Rhythm 2018;15: 159-63.

94. Naccarelli GV, Wolbrette DL, Patel HM, Luck JC. Amiodarone: clinical trials. Curr Opin Cardiol 2000;15:64-72.

95. Penela D, Acosta J, Aguinaga L, et al. Ablation of frequent PVC in patients meeting criteria for primary prevention ICD implant: safety of withholding the implant. Heart Rhythm 2015;12: 2434-42.

96. Krishnan B, Sankar A, Anand I, et al. Postextrasystolic potentiation as a predictor of recovery of left ventricular dysfunction after radiofrequency catheter ablation. J Am Coll Cardiol EP 2017;3:1283-91.

97. Dukes JW, Dewland TA, Vittinghoff E, et al. Ventricular ectopy as a predictor of heart failure and death. J Am Coll Cardiol 2015;66:101-9.

98. Noda T, Shimizu W, Taguchi A, et al. Malignant entity of idiopathic ventricular fibrillation and polymorphic ventricular tachycardia initiated by premature extrasystoles originating from the right ventricular outflow tract. J Am Coll Cardiol 2005; 46:1288-94.

99. Meinertz T, Hofmann T, Kasper W, et al. Significance of ventricular arrhythmias in idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 1984;53: 902-7.

100. Kirk JA, Kass DA. Electromechanical dyssynchrony and resynchronization of the failing heart. Circ Res 2013;113:765-76.

101. Taieb JM, Maury P, Shah D, et al. Reversal of dilated cardiomyopathy by the elimination of frequent left or right premature ventricular contractions. J Interv Card Electrophysiol 2007;20: 9-13.

PALAVRAS-CHAVE arritmia, cardiomiopatia, insuficiência cardíaca, disfunção ventricular esquerda, contrações ventriculares prematuras, taquicardia supraventricular

COMENTÁRIO EDITORIAL

Taquicardiomiopatia: uma entidade conhecida a ser reconhecida

Leandro Ioschpe Zimerman*

A insuficiência cardíaca (IC) é uma patologia de altas morbidade e mortalidade. O seu tratamento evoluiu muito nos últimos anos, mas pode ser bastante caro, envolvendo múltiplas medicações e implante de cardioversores desfibriladores e ressincronizadores cardíacos. O início do tratamento, no entanto, é a busca pela causa, especialmente de essa for reversível, como na etiologia alcoólica, hipotireoidismo severo, hipertensão arterial ou taquicardiomiopatia.

A taquicardiomiopatia se refere à dilatação e disfunção ventricular causada por alterações no ritmo cardíaco. Descrita pela primeira vez há mais de cem anos, foi esquecida por muito tempo. Nas últimas décadas, no entanto, tem sido reconhecida como causa comum de IC, de forma total ou parcial. Agora, Huizar publicou no Journal of the College of Cardiology, uma revisão sobre o tema (1), da mesma forma que Siqueira havia feito nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia (2).

As causas principais do desenvolvimento da taquicardiomiopatia são as taquicardias, a presença de ritmo irregular e a contração ventricular assíncrona, de forma isolada ou em conjunto.

Em relação a taquicardias, deve-se manter sempre algo grau de suspeição se tivermos uma frequência acima de 100bpm, em um ritmo diferente do sinusal. Mais frequentemente isso é observado em flutter atrial, taquicardias atriais e fibrilação atrial (FA).

A FA é causa comum de taquicardiomiopatia por somar, habitualmente, a frequência cardíaca elevada com a irregularidade de batimentos. Por isso, é tão comum a coexistência das duas patologias: IC aumenta risco de FA em 6 vezes; FA afeta 15-30% dos pacientes com ICC e o risco de FA aumenta quanto pior a Classe Funcional.

A irregularidade de batimentos isolada pode gerar taquicardiomiopatia, como na presença de extrassístoles ventriculares. Quanto maior o percentual de extrassístoles, maiores as chances de haver dilatação, sendo o maior risco observado quando representam mais de 20% do total, mas já existe risco acima de 10%. O local de origem em via de saída ventricular direita ou esquerda, ou em epicárdio, a ausência de outras doenças, a hipocinesia difusa (ao invés de segmentar) e a existência de um foco único (extrassístoles monomórficas) são fatores que aumentam as chances de se ter taquicardiomiopatia.

O essencial nesses casos é manter um alto grau de suspeição, para se focar o tratamento na causa. Com isso, espera-se uma melhora da função ventricular, confirmando então o diagnóstico de taquicardiomiopatia. Essa é observada a partir de um mês de tratamento, com recuperação total da função ventricular geralmente em 3-4 meses, mesmo que possa levar mais de 1 ano.

O tratamento vai depender da causa, mas se baseia em fármacos ou ablação por radiofrequência na maior parte dos casos. Antiarrítmicos, como propafenona ou amiodarona, são usados para evitar taquiarritmias ou extrassístoles. Betabloqueadores ou antagonistas dos canais de cálcio são usados para controle da frequência cardíaca em FA, quando se opta por não tentar obter ritmo sinusal. No entanto, é a ablação por radiofrequência que tem se tornado a forma mais usual de tratamento, por significar uma possibilidade de tratamento definitivo. Em extrassístoles ventriculares, o sucesso é maior que 80%, e passa de 90% em casos de flutter atrial ou taquicardia atrial. E na FA, ensaio clínico e metanálise recentes mostram redução significativa de hospitalizações e de mortalidade (3).

*Professor Titular da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Ex-Presidente e atual membro do Conselho Deliberativo da Sociedade Brasileira de Arritmias Cardíacas, Responsável pelo Setor de Arritmias Cardíacas do Hospital Moinhos de Vento e do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Ressalte-se, no entanto, que muitas vezes há sequela com a existência de fibrose, e que a perda de função ventricular pode ser muito rápida no caso de recorrência da arritmia. Por isso, recomenda-se manter acompanhamento desses pacientes.

Em conclusão, a procura ativa por taquicardiomiopatia como causa da IC permite o tratamento adequado, trazendo melhora em qualidade de vida, desfechos clínicos relevantes, redução de admissão hospitalar e de custos.

Importância no contexto brasileiro: Em um local de recursos reduzidos como o Brasil, no qual é difícil de ter tratamento com dispositivos implantáveis que seja custo-efetivo (4), a busca por causas secundárias e curáveis de IC deve ser incessante, na medida em que tem o potencial de reduzir custos de forma significativa. A ablação é feita com excelentes resultados em vários centros do país, e já tínhamos relatos de ablação revertendo taquicardiomiopatia publicados no Brasil há mais de 25 anos (5,6). Importante lembrar também de alguns dados relacionados à D. de Chagas, por sua prevalência no Brasil: a amiodarona reduz significativamente a densidade de arritmias ventriculares (7), o que pode, em teoria, reduzir a disfunção ventricular. Além disso, trabalho recente mostra que a ressincronização cardíaca pode ser útil nesse contexto (8).

REFERÊNCIAS

1. Huizar JF, Ellenbogen KA, Tan AY, Kaszala K. Arrhythmia-Induced Cardiomyopathy. JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol 2019;73: 2328-44.

2. Siqueira BG, Castro RBP, Sarabanda ÁVL, Maciel BC, Simões MV, Marin-Neto JA. Taquicardiomiopatia: importante causa reversível de insuficiência cardíaca. Arq Bras Cardiol 2007; 88: 23.

3. S Chen, H Pürerfellner, C Meyer, WJ Acou, A Schratter, Z Ling, S Liu, Y Yin, M Martinek, MG Kiuchi, B Schmidt, KRJ Chun. Rhythm Control for Patients With Atrial Fibrillation Complicated With Heart Failure in the Contemporary Era of Catheter Ablation: A Stratified Pooled Analysis of Randomized Data. Eur Heart J 2019 Jul 11.

4. Ribeiro RA, Stella SF, Camey AS, et al. Cost-Effectiveness of Implantable Cardioverter-Defibrillators in Brazil: Primary Prevention Analysis in the Public. Value in Health 2018; 13 (2): 160-8.

5. Sternick E, Bahia F; Gontijo Filho B, Vrandecic M. Miocardiopatia induzida por taquicardia ventricular incessante ("taquicardiomiopatia"): cura após controle da arritmia. Arq Bras Cardiol 1992; 58: 209-14.

6. Paola A, Mendonça A, Balbão C, et al. Ablação por Cateter de Foco de Taquicardia Atrial Ectópica Incessante Utilizando Radiofreqüência. Reversão de Taquicardiomiopatia. Arq Bras Cardiol 1993;61: 241-43.

7. Stein C, Migliavaca C, Colpani V, et al. Amiodarone for arrhythmia in patients with Chagas disease: A systematic review and individual patient data meta-analysis. PLoS Negl Trop Dis. 2018; 12(8): e0006742.

8. Martinelli Filho M, Lima G, Siqueira SF, et al. A cohort study of cardiac resynchronization therapy in patients with chronic Chagas cardiomyopathy. Europace 2018; 20:1813-18.