

The background of the cover features a close-up photograph of four hands, two from the left and two from the right, gently cupping a bright red, glossy heart. The hands are positioned in a way that suggests care and protection. The background is a soft gradient of light blue and white, with a subtle pattern of small dots in the lower right corner.

CARDIOLOGIA

TEORIA E PRÁTICA

Edição 10

ORGANIZADORES:

Guilherme Barroso L. De Freitas

Ariadine Reder Custodio de Souza

Egidia Maria Moura de Paulo Martins Vieira

Camilla Castro de Almeida

CARDIOLOGIA

Teoria e prática

Edição X

Organizadores

Guilherme Barroso L. de Freitas

Ariadine Reder Custodio de Souza

Egidia Maria Moura de Paulo Martins Vieira

Camilla Castro de Almeida



2023

2023 by Editora Pasteur
Copyright © Editora Pasteur

Editor Chefe:

Dr. Guilherme Barroso Langoni de Freitas

Corpo Editorial:

Dr. Alaercio Aparecido de Oliveira

(Faculdade INSPIRAR, UNINTER, CEPROMEC e Força Aérea Brasileira)

Dra. Aldenora Maria Ximenes Rodrigues

MSc. Aline de Oliveira Brandão

(Universidade Federal de Minas Gerais - MG)

Dra. Ariadine Reder Custodio de Souza

(Universidade Estadual do Centro-Oeste – PR)

MSc. Bárbara Mendes Paz

(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

Dr. Daniel Brustolin Ludwig

(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

Dr. Durinézio José de Almeida

(Universidade Estadual de Maringá - PR)

Dra. Egidia Maria Moura de Paulo Martins
Vieira

Professora UNIFSA (Centro Universitário Santo Agostinho)

Dr. Everton Dias D'Ándrea

(University of Arizona/USA)

Dr. Fábio Solon Tajra

(Universidade Federal do Piauí - PI)

Francisco Tiago dos Santos Silva Júnior

(Universidade Federal do Piauí - PI)

Dra. Gabriela Dantas Carvalho

Dr. Geison Eduardo Cambri

Grace Tomal

(Universidade Estácio de Sá, Cruzeiro do Sul, Instituto Libano)

MSc. Guilherme Augusto G. Martins

(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

Dr. Guilherme Barroso Langoni de Freitas

(Universidade Federal do Piauí - PI)

Dra. Hanan Khaled Sleiman

(Faculdade Guairacá - PR)

MSc. Juliane Cristina de Almeida Paganini

(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

Dra. Kátia da Conceição Machado (Universidade
Federal do Piauí - PI)

Dr. Lucas Villas Boas Hoelz

(FIOCRUZ - RJ)

MSc. Lyslian Joelma Alves Moreira

(Faculdade Inspirar - PR)

Dra. Márcia Astrês Fernandes

(Universidade Federal do Piauí - PI)

Dr. Otávio Luiz Gusso Maioli

(Instituto Federal do Espírito Santo - ES)

Dr. Paulo Alex Bezerra Sales

MSc. Raul Sousa Andreza

MSc. Renan Monteiro do Nascimento

MSc. Suelen Aline de Lima Barros

Professora UNIFSA (Centro Universitário Santo Agostinho)

Dra. Teresa Leal

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

(Editora Pasteur, PR, Brasil)

F866 FREITAS, GUILHERME BARROSO LANGONI DE
Cardiologia Teoria e Prática.
FREITAS, G.B.L. de *et al.* - Irati: Pasteur, 2023.
1 livro digital; 188 p.; ed. X; il.

Modo de acesso: Internet
ISBN 978-65-6029-036-5
<https://doi.org/10.59290/978-65-6029-036-5>

1. Medicina 2. Cardiologia. 3. Cardiopatias.
I. Título.

CDD 610
CDU 616.1

PREFÁCIO

Este livro traz trabalhos sobre um dos sistemas vitais para nossa vida, responsável pelas principais incidências de mortalidade e morbidades, o sistema cardiovascular. Ele possui o coração como ator principal, caracterizado por batidas e frequências graciosamente rítmicas para distribuir sangue e oxigênio a todos os outros órgãos e manter a pressão arterial, filtração glomerular e tantas outras tarefas vitais.

Até o final de 1800 a cirurgia cardíaca era algo impensado, entretanto, os avanços da ciência médica permitiram o advento de tratamentos eficientes, cirurgias minuciosamente realizadas de forma presencial e até remota, políticas públicas eficazes para prevenção, controle e tratamento das doenças cardiovasculares.

Muitos estudantes, profissionais da área e pesquisadores tornaram este livro possível. Portanto, a Editora Pasteur deixa aqui o seu muito obrigado a todos e deseja uma ótima leitura nesta coletânea de estudos sobre o campo da Cardiologia.

Guilherme Barroso Langoni de Freitas
Dr. Prof. Dpto. Bioquímica e Farmacologia
Universidade Federal do Piauí (UFPI)
Diretor Científico do Grupo Pasteur

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 - ANESTESIA REGIONAL EM PACIENTES COM DOENÇA CARDÍACA: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE	1
CAPÍTULO 2 - INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CRÔNICA	12
CAPÍTULO 3 - A IMPORTÂNCIA DA ECOCARDIOGRAFIA FETAL NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DAS CARDIOPATIAS CONGÊNTAS	20
CAPÍTULO 4 - ANEURISMA DE ARTÉRIA CORONÁRIA DESCENDENTE ANTERIOR: RELATO DE CASO	26
CAPÍTULO 5 - ANEURISMA DA AORTA ABDOMINAL: O QUE HÁ DE NOVO?	31
CAPÍTULO 6 - TRATAMENTO DA DOENÇA CARDÍACA REUMÁTICA: O QUE HÁ DE NOVO?	38
CAPÍTULO 7 - TETRALOGIA DE FALLOT: UMA REVISÃO INTEGRATIVA	44
CAPÍTULO 8 - RELATO DE CASO: ASSOCIAÇÃO ENTRE A RESISTÊNCIA AO CLOPIDOGREL E A TROMBOSE DE STENT	53
CAPÍTULO 9 - A MÁ ALIMENTAÇÃO E O SEDENTARISMO RELACIONADOS A PROBLEMAS CARDIOVASCULARES	57
CAPÍTULO 10 - ESTUDO DOS EFEITOS DO R-(+)-LIMONENO SOBRE MODELO DE ESTRESSE OXIDATIVO E REATIVIDADE VASCULAR EM ARTÉRIA AORTA DE RATOS DIABÉTICOS	65
CAPÍTULO 11 - A RELAÇÃO ENTRE TRANSPLANTES CARDÍACOS E A PANDEMIA POR COVID-19	82
CAPÍTULO 12 - COMPARAÇÃO LITERÁRIA ENTRE ANTIAGREGANTES PLAQÜETÁRIOS	87
CAPÍTULO 13 - ANATOMIA APLICADA À DOENÇA ARTERIAL OBSTRUTIVA PERIFÉRICA DOS MEMBROS INFERIORES	92
CAPÍTULO 14 - INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: UMA ABORDAGEM INTEGRALIZADA	103
CAPÍTULO 15 - CARDIOPATIA CONGÊNITA CIANÓTICA EM RECÉM-NASCIDOS	115
CAPÍTULO 16 - PRINCIPAIS DOENÇAS CARDIOVASCULARES NO ADULTO	122
CAPÍTULO 17 - PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO, PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA FEBRE REUMÁTICA	128
CAPÍTULO 18 - ANGIOSSARCOMA CARDÍACO: O DIAGNÓSTICO DESAFIADOR DE UM TUMOR RARO	137
CAPÍTULO 19 - ATUALIZAÇÕES SOBRE O USO DOS INIBIDORES DA SGLT-2 NO CONTEXTO DOS QUADROS DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA	143

SUMÁRIO

CAPÍTULO 20 - SÍNDROME DE BRUGADA E O DESAFIO DIAGNÓSTICO EM PACIENTES PEDIÁTRICOS	151
CAPÍTULO 21 - REPERCUSSÕES CARDIOVASCULARES PÓS-COVID-19	157
CAPÍTULO 22 - IMPACTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA NA QUALIDADE DE VIDA: UMA REVISÃO DA LITERATURA.....	163
CAPÍTULO 23 - ANATOMIA APLICADA À CIRURGIA DE BENTALL-DE BONO	170



Capítulo 1

ANESTESIA REGIONAL EM PACIENTES COM DOENÇA CARDÍACA: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

VICTÓRIA TRISTÃO BOMFIM¹
NATHÁLIA FERNANDES BARBOSA PINTO DE ALMEIDA¹
SOFIA POULIANITI SIVIERI¹
LORENA CORRÊA DE ANDRADE¹
NAYAD RODRIGUES LORENCINI¹
SOFIA DONATELI ARMANI¹
ESTHER ARPINI DE VARGAS¹
LETÍCIA LOSS SARTORI¹
FELIPE TOSCANO NOGUEIRA ONOFRE¹
RAYSSA BORJAILLE CASTELLO¹
MARIANA DE LIMA DA RÓS²

1. Discente – Medicina do Centro Universitário Multivix Vitória.
2. Discente – Medicina da Universidade Vila Velha.

Palavras-chave
Anestesia; Cardiopatias; Complicações perioperatórias.

INTRODUÇÃO

À medida que a expectativa de vida da população brasileira tende a um crescimento importante, a prevalência de doenças cardiovasculares cresce exponencialmente. Diante desse cenário, a avaliação do risco cirúrgico deve ser minuciosa e elaborada de acordo com as fisiopatologias das doenças, a ação farmacológica dos anestésicos e o impacto do procedimento cirúrgico, visando evitar complicações cardiovasculares (HOBAlKA *et al.*, 2010).

Desde 1901, após a primeira combinação de epinefrina com cocaína de Braun (JASTAK & YAGIELA, 1983) para a formulação de anestésicos locais, diversos vasoconstritores têm sido usados para aprimorar a duração anestésica e a diminuição dos efeitos colaterais sistêmicos. Apesar dos efeitos positivos da associação de vasoconstritores na formulação de anestésicos, a incidência de intoxicação sistêmica por anestesia local ainda é prevalente.

Sob este viés, a avaliação do risco cirúrgico deve ser feita em consulta pré-operatória completa, que deve contemplar anamnese, exame físico e exames complementares. Durante essa consulta o paciente deve ser classificado conforme sua graduação na Associação Americana de Anestesiologia (ASA), que consiste na determinação do risco cirúrgico do paciente baseado em suas comorbidades, hábitos e status clínico. A avaliação por meio de exames complementares cardiológicos, como eletrocardiograma, ecocardiograma e teste de esforço, também é recomendável a depender do perfil do paciente e do procedimento cirúrgico (HOBAlKA *et al.*, 2010).

Além disso, a utilização de anestésias como o Bloqueio do Plano Eretor da Espinha (ESPB), que consiste na administração de um anestésico local, realizando bloqueio dos nervos periféricos na região torácica, está se mostrando cada

vez mais promissora em cirurgias na região torácica alta (VIDAL, 2021), dado que a dor e o uso de opioides tendem a ser reduzidos no intra e pós-operatório. Além disso, é notável a redução do tempo de intubação em pacientes submetidos à técnica combinada em comparação a pacientes submetidos às técnicas convencionais.

Por outro lado, a raquianestesia, técnica estudada desde o final do século XIX, é baseada na aplicação de anestésico local no espaço subaracnoideo, sendo indicada por não necessitar de manutenção de via aérea e por diminuir os efeitos adversos sistêmicos dos anestésicos gerais que podem realizar efeito depressor no sistema cardiorrespiratório. Entretanto, há prevalência de infecções no local de aplicação e cefaleia (OLIVEIRA *et al.*, 2015).

Ainda assim, é necessária maior atenção aos pacientes cardiopatas durante o procedimento cirúrgico, uma vez que este já possui seus próprios riscos, que serão somados aos da história clínica do paciente (SCARPARO *et al.*, 2020). Dessa forma, esse artigo visa abordar diferentes anestésias regionais com a intenção de que o médico anestesiológico possa analisar e definir a anestesia adequada em portadores de cardiopatias objetivando a redução de seus riscos cirúrgicos.

METODOLOGIA

O presente trabalho visa abordar a segurança no uso de determinados anestésicos locais em pacientes cardiopatas. A escolha da revisão sistemática deu-se em vista do grande número de trabalhos acerca do uso de medicações anestésicas locais em pacientes com doenças cardíacas na prática médica. Revisões sistemáticas na área da saúde têm o intuito de estabelecer o benefício clínico de determinada questão, além de analisar e adequar a relação

custo-eficácia de uma intervenção. Além disso, são determinantes para análise de questões potencialmente salva-vidas que tenham sido abordadas por ensaios clínicos primários randomizados, mas que ainda não atingiram determinado grau de certeza (KAURA, 2016).

Para o levantamento, foram utilizadas bases de dados apropriadas, como PubMed, Google Acadêmico, SciELO e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Os artigos revisados foram selecionados a partir do uso dos seguintes termos: “anestesia”, “cardiopatia”, “cirurgia” e “complicações perioperatórias”. A pesquisa foi limitada em artigos em português e em inglês.

Foi realizada uma triagem dos artigos analisados de acordo com critérios de inclusão e exclusão pré-definidos. Os critérios de inclusão foram: estudos que avaliaram pacientes adultos com doenças cardíacas submetidos a procedimentos cirúrgicos; estudos que investigaram o efeito de diferentes técnicas anestésicas em desfechos perioperatórios; estudos que compararam diferentes técnicas anestésicas ou diferentes doses de anestésicos; e estudos randomizados controlados, coortes prospectivos e retrospectivos, revisões sistemáticas e meta-análises. Os critérios de exclusão foram:

estudos com pacientes pediátricos e estudos que não envolveram pacientes com doenças cardíacas.

RESULTADOS

No que se refere à administração de anestésicos locais associados ou não ao uso de vasoconstritores, é evidente a importância da realização da consulta pré-anestésica, direcionando a anamnese à presença de dor precordial, cansaço e meticulosa revisão da medicação em uso por pacientes cardiopatas. Já ao exame físico, é importante a ausculta pulmonar e precordial, direcionando-se para a pesquisa de terceira bulha, estase jugular e estertores pulmonares, bem como pesquisa de edema e hepatomegalia. A consulta pré-anestésica, após tais análises, evidencia as necessidades cirúrgicas do paciente e a seleção de medicamentos com base em uma sólida compreensão da farmacoterapia, a fim de evitar complicações durante o procedimento cirúrgico.

Com o intuito de analisar e discutir os resultados de cada estudo, o **Quadro 1.1**, a seguir apresenta, respectivamente, autores e ano de publicação, objetivos e conclusões dos estudos selecionados.

Quadro 1.1 Referências, objetivos e conclusões dos trabalhos selecionados

Autores e ano	Objetivos	Conclusão
Oliveira <i>et al.</i> (2015)	Verificar os prós e contras da raquianestesia em diferentes grupos de pessoas.	É um tipo de anestesia que se mostra relativamente simples e confiável, além de dispor de uma analgesia e anestesia pré-operatórias adequadas, reduzindo o tempo de internação. Porém, apresenta como desvantagem a possibilidade de hipotensão e cefaleia pós-punção da dura-máter (CPPD).
Gualandro <i>et al.</i> (2017)	Analisar o uso de anestésicos locais com vasoconstritor em pacientes cardiopatas.	A administração de vasoconstritores em combinação com anestésicos locais aumenta a qualidade e a duração do controle da dor, além de promover redução do sangramento. Já o anestésico local sem vasoconstritor tem curta duração, alto potencial tóxico, inadequado controle da dor e pode gerar alterações hemodinâmicas, arritmias cardíacas e vasodilatação (aumentando sangramento).

Almeida & Silva (2021)	Análise do uso de anestésicos vasoconstritores em cardiopatas.	O vasoconstritor mais apropriado para cardiopatas é a felipressina por ter baixa repercussão sobre o sistema cardiovascular. Ademais, a dose máxima de epinefrina em pacientes com doença cardiovascular grave pode ser reduzida para 0,04 mg, sendo a dose normal de 0,2 mg.
Conrado <i>et al.</i> (2017)	Avaliar a ocorrência de variáveis detectores de isquemia miocárdica, durante ou após o tratamento odontológico, sob anestesia com vasoconstritor (adrenalina).	Não foi verificada presença de isquemia avaliada pelos métodos. Além disso, não houve registro de precordialgia, arritmias e ocorrência ou agravamento de hipocontratibilidade segmentar do ventrículo esquerdo ou insuficiência mitral.
Scarparo <i>et al.</i> (2020)	Analisar, com base em dados científicos, o melhor anestésico a ser administrado em cada tipo de paciente de risco, levando em consideração os fármacos e sua funcionalidade para cada sistema.	Entender a farmacodinâmica e farmacocinética das drogas é essencial para elaboração de um protocolo terapêutico e benéfico para cada paciente com sua particularidade.
Jastak & Yagiela (1983)	Examinar os efeitos conhecidos dos vasoconstritores, os casos em que os efeitos são ou não benéficos e os perigos potenciais do uso, especialmente em pacientes com doença cardiovascular grave ou outras condições em que haja risco adicional.	A utilização de vasoconstritores é em sua maioria considerada segura, mesmo em pacientes cardiopatas, com raras ocorrências de reações graves atribuídas aos mesmos.
Hobaika <i>et al.</i> (2010)	Predizer o risco cardíaco e formular estratégias para melhorar o estado clínico no pré-operatório.	Deve-se avaliar o tipo de lesão cardíaca do paciente, a capacidade funcional, as comorbidades e se são passíveis de compensação no período pré-operatório. A existência de um ou mais indicadores maiores de risco (condições cardíacas ativas) demanda manejo agressivo podendo resultar em atraso ou cancelamento da cirurgia, salvo em caso de emergência.
Feitosa <i>et al.</i> (2007)	Conhecimento a respeito dos fenômenos que acontecem antes, durante e depois da intervenção cirúrgica.	São necessárias medidas para redução do risco cirúrgico. A escolha do agente e técnica anestésica devem ter como objetivo final melhorar a evolução do paciente a longo prazo. Deve ocorrer a manutenção de normotermia perioperatória para a prevenção de eventos cardíacos e monitorização perioperatória.
Muri <i>et al.</i> (2010)	Análise dos efeitos adicionais dos principais anestésicos locais usados na clínica médica.	Os anestésicos locais (ALs) interferem na função de vários órgãos nos quais ocorrem a transmissão do impulso nervoso. Os principais efeitos tóxicos dos ALs são decorrentes de sua absorção sistêmica após administração regional podendo levar à neurotoxicidade e/ou cardiotoxicidade. Os ALs apresentam uma variedade de ações farmacológicas não só à anestesia local pela inibição dos canais de Na ⁺ mas também por ação em outros sítios receptores e mecanismos intracelulares.

DISCUSSÃO

Eficácia e segurança da anestesia regional em pacientes com doença cardíaca

A anestesia regional, que pode ser acompanhada de vasoconstritores, ainda apresenta grandes dúvidas na atualidade quando se trata

de pacientes com alterações cardiovasculares. O uso de vasoconstritores em pacientes com cardiopatias não é impróprio desde que a técnica anestésica seja adequada com aspiração prévia e quantidade mínima de dose. Entretanto, o uso de vasopressores deve ser

evitado em portadores de doença cardiovascular de alto risco (ALMEIDA & SILVA, 2021).

“Chernow e cols. identificam que a frequência cardíaca cai imediatamente após o uso de anestésico sem vasoconstritor, porém mantém-se aumentada em dois a 10 batimentos por minuto com o uso de vasoconstritor. Outro estudo acrescentou que se forem usadas doses maiores de vasoconstritor, a elevação da frequência cardíaca será ainda maior” (CONRADO *et al.*, 2007, p. 512).

Dor e ansiedade devem ser monitoradas minuciosamente quanto maior o risco de pacientes cardiopatas, já que em situações de estresse há liberação de catecolaminas endógenas. Tal monitoramento não é necessário quando há utilização de adrenalina exógena junto ao anestésico para controle da dor, desde que a aplicabilidade seja adequada (ALMEIDA & SILVA, 2021).

Para o uso adequado e seguro, é importante ter a compreensão sobre as drogas que serão usadas, as doses e interações medicamentosas, além do conhecimento acerca das doenças cardíacas, seus riscos para os pacientes, métodos anestésicos e de hemostasia (CONRADO *et al.*, 2007).

Na maioria das vezes, a eficácia apresentada pela anestesia local contém, além da extensa duração de ação reversível e da escolha do bloqueio sensorial em detrimento ao bloqueio motor, a redução da toxicidade e efeitos sistêmicos. Ademais, não causa irritabilidade nos tecidos e não apresenta dano irreversível em estruturas nervosas (MURI *et al.*, 2010).

Desafios e recomendações para a monitorização perioperatória

De acordo com a I Diretriz de Avaliação Perioperatória, realizada pela Comissão de

Avaliação Perioperatória (CAPO) da Sociedade Brasileira de Cardiologia, a avaliação perioperatória consiste na organização do conhecimento sobre os fenômenos que ocorrem no período pré-operatório, operatório e pós-operatório. Essa função necessita de muito esforço tendo em vista a variedade de características apresentadas pelos pacientes, o que provoca dificuldade no estabelecimento de referências comuns para comparação e observação dos indivíduos que necessitam de intervenção cirúrgica (FEITOSA *et al.*, 2007).

Além das variadas condições e características que cada paciente apresenta, há outros aspectos dificultadores a serem analisados antes de estabelecer o procedimento e o anestésico que serão aplicados. Dentre esses fatores, é importante analisar os medicamentos utilizados pelo paciente, visto que podem haver interações medicamentosas. Em pacientes cardiopatas realiza-se monitorização frequente, sendo necessária inclusive, em algumas situações, uma monitorização invasiva, como, por exemplo, na valvopatia grave, no infarto miocárdico recente, angina instável e na angina estável classe III (HOBAlKA *et al.*, 2009).

Considerando os diversos desafios apresentados, na tentativa de reduzir as taxas de complicações foram estabelecidas normas de recomendações:

- As diretrizes deverão ser baseadas em evidências;
 - > Quando aplicável, deverá ser utilizada a divisão em classes;
 - > Quando aplicável, deverá ser utilizada a divisão em graus de recomendação, segundo os níveis de evidência;
- Grau ou Classe de Recomendação:
 - I: Quando existe um consenso sobre a indicação;

Ila: Quando existe divergência sobre a indicação, mas a maioria aprova;

Ilb: Quando existe divergência sobre a indicação, com divisão de opiniões;

III: Quando existe um consenso na contraindicação ou quando não for aplicável;

- Níveis de Evidência:

A: Grandes ensaios clínicos aleatórios e meta-análises;

B: Estudos clínicos e observacionais bem desenhados;

C: Relatos e séries de casos;

D: Publicações baseadas em consensos e opiniões de especialistas (FEITOSA *et al.*, 2007, p. 140).

Além dessas recomendações é realizada uma cuidadosa avaliação pré-operatória, coletando-se anamnese detalhada, exame físico completo e exames complementares adequados ao caso, com o intuito de identificar os fatores de risco e reduzi-los ao máximo (FEITOSA *et al.*, 2007).

Complicações associadas à anestesia regional

O conhecimento aprofundado pela equipe médica acerca das complicações cardíacas que podem ser causadas por anestésicos regionais e a ideia acerca dos fármacos que darão melhor resposta ao estado geral do paciente são imprescindíveis (COSTA & ALEXANDRE, 2011). A anestesia em pacientes cardiopatas pode ser de alto risco, tendo em vista sua ação depressora no sistema nervoso central e pelo fato de grande parte dos fármacos anestésicos resultarem em depressão cardiovascular (MENEGHETI & OLIVA, 2010).

Alguns fármacos como o Tiopental (barbitúrico) e o Propofol (alquifenol), que possuem um efeito depressor cardíaco considerável que pode induzir arritmias e hipotensão, são co-

mumente utilizados na prática clínica e merecem destaque quando se trata de pacientes cardiopatas (COSTA & ALEXANDRE, 2011). A escolha de barbitúricos para a anestesia regional deve ser realizada com cautela, visto que possuem efeito inotrópico negativo, ou seja, há a redução da força de contração cardíaca e consequente diminuição do débito cardíaco. Com a hipotensão arterial, pode ser que ocorra taquicardia reflexa, o que, junto à depressão miocárdica, requer extrema atenção em se tratando de pacientes com valvopatias e insuficiência cardíaca (SCHELER *et al.*, 1990).

Um fármaco anestésico de importância considerável para a suplementação na anestesia regional em pacientes cardiopatas é o Etomidato. Este possui uma estabilidade cardiovascular que sugere uma grande vantagem em relação a outros tipos de anestésicos. Suas doses de indução sucedem um discreto aumento na frequência cardíaca e uma redução ou nenhuma diminuição na pressão arterial e débito cardíaco. Portanto, tal composto pode ser considerado o mais adequado para assegurar a estabilidade em pacientes que possuem cardiopatias, sendo estas doenças coronárias, miocardiopatias e doenças vasculares cerebrais (GRUBB *et al.*, 2020).

Pacientes com diferentes tipos de doenças cardíacas

No que diz respeito à segurança da anestesia regional em pacientes com doenças cardíacas, estudos sugerem que essa técnica pode ser uma opção segura e eficaz, desde que sejam tomadas precauções e considerações específicas.

Insuficiência cardíaca

Em pacientes com insuficiência cardíaca, é necessário cuidado com anestésicos que deprimem diretamente o miocárdio e/ou causam

vasodilatação. Se administrados erroneamente, podem gerar sobrecarga cardíaca devido ao alto fluxo sanguíneo demandado pelo metabolismo do pós-operatório. Vasodilatadores, naqueles com depleção da volemia, podem ocasionar hipotensão postural, no entanto, podem beneficiar pacientes com histórico de edema pulmonar (KOUCHOUKOS & KARP, 1976).

Observa-se que, quando em associação com opiáceos, os anestésicos inalatórios e halogenados têm os efeitos cardiovasculares reduzidos drasticamente. Nesse sentido, doses moderadas de opiáceos associadas com baixas concentrações de anestésicos inalatórios têm sido a principal escolha para pacientes com insuficiência cardíaca. Já o óxido nitroso possui ativação simpática e depressão direta das funções do miocárdio. Esses efeitos são despercebidos em pacientes sem cardiopatias ventriculares. Porém, em caso de deficiência ventricular e em pacientes coronariopatas é essencial extremo cuidado em relação ao uso desse anestésico devido ao risco de acentuar hipotensão arterial e maior resistência vascular pulmonar (BECKER, 1987; TUMAN *et al.*, 1990).

Valvulopatias

As técnicas de anestesia regional que causam uma ampla redução da atividade do sistema nervoso simpático podem ser problemáticas para pacientes com estenose mitral ou aórtica, devido às variações súbitas na pressão antes e depois da circulação. Por outro lado, pacientes com insuficiência valvar podem se beneficiar da vasodilatação periférica, desencadeada pela anestesia espinal ou epidural (BOVILL *et al.*, 1984; TUMAN *et al.*, 1991).

Cuidados gerais para valvulopatas como antibioticoterapia profilática para endocardite e algumas medidas:

1. Caso estenose: controlar taqui e bradicardia, ritmo sinusal e volemia intravascular, mantendo-a adequada;

2. Insuficiência mitral: controlar a resistência vascular sistêmica, preservar frequência cardíaca acima de 80 bpm e impedir depressão miocárdica;

3. Estenose aórtica: controlar taqui e bradicardia, ritmo sinusal e volemia intravascular, mantendo-a adequada;

4. Insuficiência aórtica: controlar a resistência vascular sistêmica, preservar frequência cardíaca acima de 80 bpm e impedir depressão miocárdica (ASA, 2002).

Coronariopatia

Em pacientes com doença arterial coronariana é importante avaliar a gravidade da doença e o risco de complicações como a ocorrência de um infarto do miocárdio durante o procedimento de aplicação de anestesia regional. Anginas instáveis apresentam alto risco de infarto do miocárdio perioperatório, sendo que o procedimento por si só é um fator exacerbador da patologia (SHAH *et al.*, 1990; TUMAN *et al.*, 1991).

Medicações como ácido acetilsalicílico (AAS), betabloqueadores e estatinas devem ser mantidas. Em caso de uso de AAS, fazer a retirada apenas se o risco de sangramento superar o de agravamento do quadro de síndrome coronariana (FLEISHER & EAGLE, 2001; ASA, 2002).

Em geral, a anestesia regional pode ser uma opção segura e eficaz em pacientes com doenças cardíacas, mas é importante avaliar cuidadosamente cada caso e tomar as precauções adequadas para minimizar o risco de complicações. É sempre recomendável que o anestesista seja informado sobre a história clínica completa do paciente, incluindo doenças

cardíacas prévias, para que se possa tomar as decisões mais adequadas e seguras.

Relevância do estudo

Previamente à escolha assistida do fármaco anestésico, é imprescindível que haja conhecimento acerca dos medicamentos que serão bem-sucedidos na prática médica de acordo com cada paciente. Tal conhecimento sugere a escolha medicamentosa ideal a fim de minimizar seus riscos e efeitos. Nesse sentido, o presente estudo fornece um fundamento sobre diversos fármacos anestésicos e seus resultados, contribuindo diretamente para o melhor exercício da prática médica.

Anestésicos inalatórios

Fármacos anestésicos inalatórios como Halotano, Enflurano e Isoflurano merecem destaque em se tratando de pacientes cardiopatas. O Halotano pode ser caracterizado por diminuir a velocidade de condução pelos tecidos cardíacos, além de deprimir a despolarização diastólica. Contudo, esta substância pode sensibilizar o miocárdio para as catecolaminas, sejam endógenas ou exógenas, podendo resultar em disritmias. Enflurano e Isoflurano são mais vantajosos em pacientes cardiopatas em comparação ao Halotano por não promoverem a sensibilização do miocárdio com a mesma potência do Halotano, podendo ser utilizados de forma segura em pacientes que recebem administração de catecolaminas, sejam estas epinefrina ou norepinefrina (HICKEY *et al.*, 1988). Em relação ao Isoflurano, é importante salientar que, ao ser administrado, pode ser notada uma discreta elevação na frequência cardíaca, podendo evoluir para taquicardia durante o período anestésico. Baixas concentrações deste fármaco podem ocasionar taquicardia reflexa e, com isso, pode-se concluir que

o Isoflurano é considerado o fármaco de escolha para pacientes bradicárdicos (BECKER, 1987; TUMAN *et al.*, 1989).

Anestésicos venosos

A escolha do anestésico mais adequado para pacientes com risco de desenvolver taquidisritmias de origem ventricular ou supraventricular é crucial para garantir a segurança durante o procedimento cirúrgico. Nesse caso, o Fentanil é uma opção benéfica, pois seu efeito bradicárdico diminui as chances de disritmias. Por outro lado, barbitúricos, como o Tiopental, podem ser usados com segurança em pacientes cardiopatas, sendo necessária cautela com a possibilidade de taquicardia reflexa, já que possuem efeito inotrópico negativo (BOVILL *et al.*, 1984; SCHELER *et al.*, 1990).

Em caso de uso de hipnótico intravenoso de ação curta, o Etomidato mostra-se uma escolha segura, mesmo em doses elevadas, visto que não foi percebida alteração na frequência cardíaca e foram observados efeitos depressores miocárdicos discretos. Os benzodiazepínicos, apesar de seus efeitos de aumento na capacitância venosa e branda taquicardia reflexa, também são considerados fármacos seguros (STOWE *et al.*, 1992).

O uso de relaxantes musculares também requer atenção especial, pois alguns podem causar disritmias cardíacas. A Succinilcolina, por exemplo, pode levar ao bloqueio atrioventricular ou assistolia quando combinada com benzodiazepínicos, barbitúricos e fentanil ou sufentanil (STARR *et al.*, 1986). Já o Atracurium, em doses mais elevadas, pode liberar histamina com efeitos colaterais imprevisíveis. Reações anafiláticas e consequências mais sérias como choque e parada cardíaca podem ocorrer com o uso deste medicamento.

Além disso, o Brometo de Pancurônio pode encurtar a condução atrioventricular, podendo ser atenuado pelo uso de betabloqueadores e em associação com o Halotano. No paciente que fizer uso de antidepressivos tricíclicos, pode ocasionar extrassístoles e disritmias ventriculares mais graves. Uma opção de relaxante muscular que não apresenta fatores cardíacos importantes, mesmo em doses elevadas, é o Vecurônio. O uso de altas doses de opiáceos em conjunto com relaxantes musculares pode ser perigoso para pacientes com débito cardíaco fixo - frequência dependente, problemas na formação do estímulo pelo nó sinusal ou condução A-V devido ao efeito bradicárdico que pode ser induzido. No entanto, em casos de coronariopatia isquêmica ou estenose mitral, esse efeito bradicárdico pode ser benéfico. É importante destacar que os efeitos dos opiáceos em pacientes cardíacos devem ser monitorados e doses adequadas devem ser administradas para evitar complicações cardiovasculares (MILLER & SAVARESE, 1986).

Ademais, em relação aos anestésicos locais, é importante mencionar que a Bupivacaína é amplamente utilizada em anestésias regionais, podendo causar disritmias ventriculares quando em níveis elevados no sangue.

Por conseguinte, a escolha dos agentes utilizados na reversão do bloqueio neuromuscular, como a Atropina-edrofônio e Atropina-glicopirrolato, pode provocar disritmias (nodais, atriais e ventriculares) em mais da metade dos pacientes, enquanto os inibidores da colinesterase, como a Neostigmina, podem causar lentificação das descargas do nó sinusal e da condução atrioventricular. A Naloxona, um dos agentes usados no processo de reversão de anestesia, pode provocar fibrilação ventricular, taquicardia sinusal, hipertensão e edema pulmonar, efeitos possivelmente advindos da

estimulação adrenérgica secundária à súbita diminuição da ação dos opioides. Tendo em vista seus efeitos colaterais, caso administrada em cardiopatas, deve ser feita em mínimas doses (KOUCHOUKOS & KARP, 1976).

Levando em consideração as informações supracitadas, é possível inferir que a escolha dos anestésicos e relaxantes musculares é uma questão crítica em pacientes com problemas cardíacos e os profissionais da saúde devem estar cientes dos efeitos potenciais desses medicamentos. É fundamental que os médicos considerem cuidadosamente os riscos e benefícios de cada medicamento no manuseio de pacientes cardiopatas antes de procedimentos cirúrgicos.

CONCLUSÃO

A avaliação das condições patológicas pregressas dos pacientes influencia diretamente na tomada de decisão do tipo e método de anestesia. Cardiopatas possuem necessidades específicas em casos de anestesia regional, o que permite um leque de escolhas de protocolos para cada tipo de procedimento atingindo resultados satisfatórios.

Com base na revisão de literatura, é evidente que a raquianestesia, por ser considerada de baixa complexidade de execução, é bastante utilizada, mesmo com seus efeitos colaterais devido à sua confiabilidade. A presença de vasoconstritores nesse tipo de anestesia não a contraindica em pacientes com doenças cardíacas, além de não trazer efeitos imediatos após o uso. Concomitante, a raquianestesia controla os agravos da dor, como duração e intensidade, limitando também o risco de sangramento. Desse modo, para esse tipo de cenário é indicado o uso de felipressina.

A diversidade de complicações cardíacas impossibilita a certeza do método ideal e a particularidade de cada paciente torna essencial

a análise individual, mantendo uma margem de segurança em todo procedimento. O atual estudo traz um compilado de resultados e pesquisas que revela uma periodicidade de resultados em determinados casos, acarretando um padrão de uso pela comunidade médica. Entretanto, não dispensa a necessidade da atualização de estudos e realização de novas

práticas com medicamentos em desenvolvimento que buscam trazer mais segurança para os pacientes.

É necessário ressaltar que o suporte médico é a essência de todo procedimento anestésico. A prevenção idealizada para a particularidade de todo paciente é fundamental, principalmente nos cardiopatas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALMEIDA, A.K.E. & SILVA, G.T.P. Anestesia local em pacientes com condições especiais [trabalho de conclusão de curso]. Taubaté: Universidade de Taubaté, 2021.
- BECKER, L.C. Is isoflurane dangerous for the patients with coronary artery disease? *Anesthesiology*, v. 66, p. 259, 1987. doi: 10.1097/0000542-198708000-00037.
- BOVILL, J.G. *et al.* Comparison of fentanyl, sufentanil and alfentanil anesthesia in patients undergoing valvular heart surgery. *Anesthesia & Analgesia*, v. 63, 1984.
- CONRADO, V.C.L.S. *et al.* Efeitos cardiovasculares da anestesia local com vasoconstritor durante exodontia em coronariopatas. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 88, p. 507, 2007. doi: 10.1590/S0066-782X2007000500002.
- COSTA, M. & ALEXANDRE, N. Anestesia geral em animais de companhia: anestesia em animais com cardiomiopatia dilatada. Évora: Universidade de Évora, 2011.
- COSTA, M. & ALEXANDRE, N. Anestesia volátil e monitorização anestésica: anestésicos voláteis. Évora: Universidade de Évora, 2011.
- FEITOSA, A. *et al.* I Diretriz de Avaliação Perioperatória. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 88, 2007. doi: 10.1590/S0066-782X2007000500030.
- FLEISHER, L.A. & EAGLE, K.A. Lowering cardiac risk in noncardiac surgery. *The New England Journal of Medicine*, v. 345, p. 1677, 2001. doi: 10.1056/NEJMcp002842.
- GRUBB, T. *et al.* 2020 AAHA Anesthesia and Monitoring Guidelines for Dogs and Cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*, v. 56, 2020. doi: 10.5326/JAAHA-MS-7055.
- GUALANDRO, D. *et al.* 3rd guideline for perioperative cardiovascular evaluation of the Brazilian Society of Cardiology. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 109, 2017. doi: 10.5935/abc.20170140.
- HICKEY, R.F. *et al.* Effects of halothane, enflurane and isoflurane on coronary blood flow, autoregulation and coronary vascular reserve in the canine heart. *Anesthesiology*, v. 68, p. 21, 1988. doi: 10.1097/0000542-198801000-00005.
- HOBAlKA, A. *et al.* Anestesia no paciente cardiopata. *Revista Médica de Minas Gerais*, v. 20, 2010.
- JASTAK, T.J. & YAGIELA, A.J. Vasoconstrictors and local anesthesia: a review and rationale for use. *Jada*, v. 107, 1983. doi: 10.14219/jada.archive.1983.0307.
- KAURA, A. Medicina baseada em evidências: leitura e redação de textos clínicos. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
- KOUCHOUKOS, N. & KARP, R. Management of the postoperative surgical patient. *American Heart Journal*, 1976.
- MENEGHETI, T.M. & OLIVA, V.N.L. Anestesia em cães cardiopatas. *Revista Científica de Medicina Veterinária*, v. 8, p. 194, 2010.
- MILLER, R.D. & SAVARESE, J.J. Pharmacology of muscle relaxants, their antagonists and monitoring of neuromuscular function. In: MILLER, R.D., editor. *Anesthesia*. 2. ed. New York: Churchill Livingstone, 1986.
- MURI, E.M.F. *et al.* Efeitos secundários potencialmente desejáveis dos anestésicos locais. *Acta Fisiátrica*, v. 17, 2010. doi: 10.11606/issn.2317-0190.v17i1a103307.
- OLIVEIRA, R.T. *et al.* Raquianestesia: prós e contras: artigo de revisão. *Revista Médica de Minas Gerais*, v. 25, 2015.
- SCARPARO, V.A. *et al.* Anestesia em pacientes de risco: uma abordagem anestésica aos pacientes cardiopatas, nefropatas, hepatopatas, pediátricos e senis. *Revista Veterinária em Foco*, v. 17, 2020.
- SHAH, K.B. *et al.* Angina and other risk factors in patients with cardiac diseases undergoing noncardiac operations. *Anesthesia & Analgesia*, v. 70, p. 240, 1990. doi: 10.1213/0000539-199003000-00002.
- SCHULER, S. *et al.* Transient ischemia in hypertensive heart disease. *The American Journal of Cardiology*, v. 65, 1990. doi: 10.1016/0002-9149(90)90960-9.
- STARR, N.H. *et al.* Bradycardia and asystole following the rapid administration of sufentanil with vecuronium. *Anesthesiology*, v. 64, p. 521, 1986. doi: 10.1097/0000542-198604000-00023.
- TUMAN, K.J. *et al.* Comparison of anesthetic techniques in patients undergoing heart valve replacement. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, v. 4, p. 159, 1990. doi: 10.1016/0888-6296(90)90233-6.
- VIDAL, R.A. Analgesia pós-operatória em cirurgia cardíaca: comparação entre bloqueio do plano eretor da espinha e morfina endovenosa [dissertação]. Campinas: Pontifícia Universidade Católica de Campinas, 2021.

Capítulo 2

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CRÔNICA

MIKAELLY FARIA DE SOUSA¹
ALICE MOTA BRUM¹
AMANDA DIAS ZANELLI¹
ANA CRISTINA CARVALHO SANTOS CHEQUER¹
DAVI SILVEIRA BRUM¹
EVELIN FELIPETTO DA CUNHA MOREIRA¹
JULIANA LOUVISE CARVALHO¹
LARA CAJADO FERNANDES¹
LARISSE DE SOUZA LESSA CABO¹
LUISA SANTORIO DE OLIVEIRA¹
MATHEUS BOECHAT BORGES¹
VINICIUS CHAGAS MADUREIRA²

1. Discente de Medicina na Universidade Iguaçu, Campus V, UNIG, Itaperuna – RJ.
2. Discente de Medicina na Faculdade Metropolitana de São Carlos – FAMESC, Bom Jesus da Itabapoana – RJ.

Palavras-chave:

Insuficiência cardíaca crônica; Cardiopatias; Ecocardiograma.

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) tem se apresentado como uma patologia extremamente relevante na contemporaneidade devido ao envelhecimento da população. Apresenta diagnóstico clínico, que percorre com sinais e sintomas característicos da síndrome, como a dispnéia, ortopneia, fadiga, intolerância ao exercício, pressão venosa jugular elevada, refluxo hepatojugular, terceira bulha cardíaca, impulso apical desviado para esquerda (HEIDENREICH *et al.*, 2022).

Além do mais, os exames complementares se apresentam como auxiliares para definir melhor o manejo clínico do paciente, como, por exemplo, os biomarcadores e os exames de imagem, como o ecocardiograma, que constituem ferramenta fundamental no direcionamento (ROHDE *et al.*, 2018).

Entretanto, o tratamento apresenta como objetivo melhorar a condição clínica, a capacidade funcional e a qualidade de vida do paciente. Nessa vertente, é necessária a mudança do estilo de vida e a utilização de drogas modificadores de sobrevida que são fundamentais, como inibidores da enzima conversora da angiotensina, bloqueadores do receptor da angiotensina II e betabloqueadores. Portanto, conhecer a síndrome, suas manifestações, bem como suas diversidades e seus manejos terapêuticos, é essencial para oferecer melhor qualidade de vida aos pacientes (PACKER *et al.*, 2020).

METODOLOGIA

No caso do presente capítulo, buscou-se, por meio da análise de dados obtidos em estudos e diretrizes, abordar e discorrer acerca da apresentação da Insuficiência Cardíaca Crônica. Dessa forma, realizou-se uma pesquisa bibliográfica em revistas científicas e bancos de

dados, como PubMed e SciELO, relacionados com a síndrome. Dessa busca, foram encontrados 40 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português, espanhol e inglês, publicados entre os anos de 1990-2022 e que abordassem a temática proposta para esta pesquisa. Já os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão. Assim, somaram-se 15 referências, recuperadas a partir dos seguintes descritores: “Insuficiência Cardíaca Crônica”, “cardiopatias”, “ecocardiograma”.

DEFINIÇÃO

A Insuficiência Cardíaca é definida como uma síndrome cardíaca complexa que ocorre quando o coração se torna insuficiente para refletir as necessidades metabólicas tissulares, ou até mesmo em relação às pressões de enchimento (HEIDENREICH *et al.*, 2022).

Entretanto, essas alterações podem ocorrer devido a disfunções estruturais ou funcionais do coração, apresentando sinais e sintomas típicos da síndrome, como, por exemplo, redução do débito cardíaco e elevação da pressão de enchimento em repouso no esforço. Dessa maneira, quando se trata de insuficiência cardíaca crônica refere-se à doença progressiva e persistente (ROHDE *et al.*, 2018).

Ademais, apesar das doenças que geram a insuficiência cardíaca serem de baixo débito cardíaco, por vezes compensado no repouso ou no esforço, há também algumas doenças de alto débito cardíaco que podem desenvolver a síndrome, como, por exemplo, tireotoxicose, anemia, fístulas arteriovenosas e beribéri (IC de alto débito) (PACKER *et al.*, 2020).

Além disso, a IC também pode ocorrer devido à anormalidade da função sistólica, que resulta em redução do volume sistólico ou anormalidade na função diastólica, gerando defeito no enchimento ventricular (MCMURRAY *et al.*, 2019).

No entanto, em alguns pacientes, a síndrome pode se apresentar com disfunções sistólicas e diastólicas. Dessa maneira, o Conselho de Cardiologia, convencionou definir a insuficiência cardíaca de acordo com a fração de ejeção apresentada, a gravidade dos sintomas e a progressão da doença (ROHDE *et al.*, 2018).

Em relação a classificação da Insuficiência Cardíaca de acordo com a fração de ejeção apresentada pelo paciente, tem-se: pacientes com FEVE normal ($\geq 50\%$), denominada IC com fração de ejeção preservada (ICFEp), e aqueles com FEVE reduzida ($< 40\%$), denominada IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr). Já os pacientes que apresentam fração de ejeção entre 40 e 49% sempre foram considerados como “zona cinzenta da fração de ejeção” e não recebiam denominação específica. No entanto, recentemente, passaram a ser definidos como IC de fração de ejeção intermediária (*mid-range* ou ICFEi) (HEIDENREICH *et al.*, 2022).

Quadro 2.1 Definição de insuficiência cardíaca, de acordo com a fração de ejeção de ventrículo esquerdo

Tipo	ICFEr	ICFEi	ICFEp
Função ventricular	FEVE $< 40\%$	FEVE 40-49%	FEVE $\geq 50\%$
Biomarcadores	BNP e NT-proBNP elevados*	BNP e NT-proBNP elevados*	BNP e NT-proBNP elevados*
Ecodopplercardiograma	Alteração estrutural e disfunção sistólica	Alteração estrutural e/ou disfunção diastólica	Alteração estrutural e/ou disfunção diastólica

Legenda: * BNP $> 35-50$ pg/mL ou NT-proBNP > 125 pg/mL. BNP: peptídeo natriurético do tipo B; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; ICFEr: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; ICFEi: insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária; ICFEp: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; NT-proBNP: fração N-terminal do peptídeo natriurético do tipo B. **Fonte:** HEIDENREICH *et al.*, 2022.

Já a classificação de acordo com a gravidade dos sintomas apresentados pelo paciente é conhecida como classificação funcional de New York Heart Association (NYHA) e permite descrever e classificar a gravidade desses

sintomas. Dessa maneira, é de extrema importância, pois permite uma avaliação clínica do paciente e auxilia na definição do tratamento e em relação ao prognóstico (BOZKURT *et al.*, 2021).

Quadro 2.2 Classificação funcional segundo a New York Heart Association (NYHA)

Classe	Definição	Descrição geral
I	Ausência de sintomas	Assintomático
II	Atividades físicas habituais causam sintomas. Limitação leve	Sintomas leves
III	Atividades físicas menos intensas que as habituais	Sintomas moderados

	causam sintomas. Limitação importante, porém confortável no repouso	
IV	Incapacidade para realizar qualquer atividade sem apresentar desconforto. Sintomas no repouso	Sintomas graves

Fonte: Adaptado de HEIDENREICH *et al.*, 2022.

Dessa forma, de acordo com o **Quadro 2.2** acima, pacientes com NYHA III a IV se encontram em condições clínicas piores, visto que apresentam sintomas moderados a graves, como, por exemplo, o fato de que atividades físicas menos intensas que habituais causam sintomas, porém confortável ao repouso, ou até mesmo incapacidade de realizar quaisquer atividades sem presença de desconforto, apresentando sintomas em repouso. Já os pacientes

com NYHA II apresentam limitações leves, visto que atividades físicas habituais causam sintomas (PACKER *et al.*, 2020).

Além disso, há a classificação de acordo com a progressão da doença, que permite incluir desde o paciente com possíveis riscos de desenvolver a IC, como abordagem com foco na prevenção do desenvolvimento, explanada no **Quadro 2.3**, abaixo (HEIDENREICH *et al.*, 2022):

Quadro 2.3 Estágios da IC segundo American College of Cardiology/American Heart Association

Estágio	Descrição	Abordagens possíveis
A	Risco de desenvolver IC. Sem doença estrutural ou sintomas de IC	Controle de fatores de risco para IC: tabagismo, dislipidemia, hipertensão, etilismo, diabetes e obesidade. Monitorar cardiotoxicidade
B	Doença estrutural cardíaca presente. Sem sintomas de IC	Considerar IECA, betabloqueador e antagonistas mineralocorticoides
C	Doença estrutural cardíaca presente. Sintomas prévios ou atuais de IC	Tratamento clínico otimizado Medidas adicionais Considerar TRC, CDI e tratamento cirúrgico Considerar manejo por equipe multidisciplinar
D	IC refratária ao tratamento clínico. Requer intervenção especializada	Todas medidas acima Considerar transplante cardíaco e dispositivos de assistência ventricular

Fonte: HEIDENREICH *et al.*, 2022.

EPIDEMIOLOGIA

A síndrome de Insuficiência Cardíaca é considerada grave e afeta mais de 23 milhões de pessoas em todo o mundo. Além disso, em relação à sobrevida após 5 anos de diagnóstico, tem-se em torno de 35%, porcentagem que aumenta conforme a faixa etária do paciente, sendo em torno de 1% em indivíduos com idade entre 55 e 64 anos, chegando a 17,4% naqueles

com idade maior ou igual a 85 anos (HEIDENREICH *et al.*, 2022).

Recentemente foram publicados dados que distinguem a mortalidade tardia entre portadores da patologia. Classifica-se de acordo com a fração de ejeção, atingindo maior taxa para ICFEr (8,8%), seguida da ICFEi (7,6%) e da ICFEp (6,3%). Além do mais, a análise realizada sobre o perfil clínico dos pacientes

portadores da doença, inclui pacientes idosos, com multicomorbidades, sendo patologias isquêmicas prevalentes (HEIDENREICH *et al.*, 2022).

DIAGNÓSTICO

Como apresentado, a IC é uma síndrome complexa que apresenta alteração da função cardíaca, resultando em sintomas e sinais de baixo débito cardíaco, podendo estar associados à congestão pulmonar sistêmica, em repouso ou aos esforços (ROHDE *et al.*, 2018).

É importante a realização de uma anamnese completa, associada ao exame físico detalhado, para análise de todos os sinais e sintomas apresentados. Entretanto, em pacientes com a síndrome cronicada, pode ser que os sinais clínicos de congestão estejam mascarados ou até mesmo ausentes devido a processos adap-

tativos do próprio organismo, como do sistema linfático. Dessa maneira, ressaltam os sinais e sintomas, como a presença da terceira bulha e a ortopneia (MCMURRAY *et al.*, 2019).

Ademais, o **Quadro 2.4** abaixo, demonstra os sintomas típicos, atípicos e mais específicos e menos específicos da IC nos pacientes. Os sintomas típicos incluem dispneia, ortopneia, fadiga e intolerância ao exercício, enquanto os atípicos são tosse noturna, ganho de peso, dor abdominal, perda de apetite, noctúria e oligúria. Em relação aos sinais mais específicos tem-se a pressão venosa jugular elevada, refluxo hepatojugular, terceira bulha cardíaca e impulso apical desviado para esquerda. Os sinais menos específicos incluem crepitações pulmonares, taquicardia, hepatomegalia, ascite, extremidades frias, edema periférico (BOZKURT *et al.*, 2021).

Quadro 2.4 Sinais e sintomas de IC

Sintomas típicos	Sintomas mais específicos
Falta de ar/dispneia	Pressão venosa jugular elevada
Ortopneia	Refluxo hepatojugular
Dispneia paroxística noturna	Terceira bulha cardíaca
Intolerância ao exercício	
Sintomas menos típicos	Sintomas menos específicos
Tosse noturna	Crepitações pulmonares
Ganho de peso	Taquicardia
Dor abdominal	Hepatomegalia e ascite
Perda de apetite e perda de peso	Extremidades frias
Noctúria e oligúria	Edema periférico

Fonte: HEIDENREICH *et al.*, 2022.

Além do exame físico e da anamnese completa é necessário utilizar exames complementares, como ecocardiograma transtorácico e

dosagem de peptídeos natriuréticos (ZIPES *et al.*, 2019).

Entre os diversos exames de imagem, tem-se o ecocardiograma transtorácico que é o exame de escolha para o diagnóstico e o seguimento de pacientes com suspeita de IC, pois, por meio dele, tem-se uma avaliação de ambas as funções ventriculares, da função diastólica e das espessuras parietais, do tamanho das cavidades, da função valvar, da estimativa hemodinâmica não invasiva e das doenças do pericárdio. Entretanto, em casos inconclusivos, ou até mesmo para a formulação diagnóstica de miocardiopatias específicas, pode-se utilizar a ressonância magnética e a tomografia computadorizada (MARCONDES-BRAGA *et al.*, 2021).

Para findar o diagnóstico é necessário que ocorra a dosagem dos peptídeos natriuréticos BNP e NT-proBNP, o que é necessário em cenários de emergência e em ambulatorios. Entretanto, apresenta algumas limitações, pois podem se elevar na presença de outras condições clínicas, como anemia, insuficiência

renal crônica, idade avançada e obesidade. Além do mais, existem incertezas em relação ao ponto de corte que deve ser estabelecido, visto que: “O uso de valor de 50 pg/mL, como sugerido por especialistas canadenses, é embasado no ensaio clínico de estratégia de rastreamento STOP-HF (St Vincent's Screening TO Prevent Heart Failure) e implica em especificidade maior, limitando o número de diagnósticos falso-positivos. O uso de ponto de corte de BNP acima de 35 pg/mL, como sugerido por especialistas europeus, acarreta sensibilidade maior, reduzindo falso negativos, mas implica em investigação adicional em muitos pacientes que não terão IC” (HEIDENREICH *et al.*, 2022).

A **Tabela 2.1**, a seguir, apresenta os valores estabelecidos mais aceitos para a dosagem dos peptídeos natriuréticos, levando em consideração pacientes em salas de emergência, ambulatoriais e as idades apresentadas (HEIDENREICH *et al.*, 2022).

Tabela 2.1 Pontos de corte para diagnóstico de IC

Biomarcador	IC improvável (pg/mL)	IC possível (pg/mL)	IC muito provável (pg/mL)
Pacientes na emergência			
BNP	< 100	100-400	> 400
NT-proBNP			
< 50 anos	< 300	300-450	> 450
50-75 anos	< 300	300-900	> 900
> 75 anos	< 300	300-1800	> 1800
Pacientes ambulatoriais			
BNP	< 35-50		
NT pro-BNP	< 125		

Fonte: HEIDENREICH *et al.*, 2022.

AValiação PROGNÓSTICA

É de extrema importância que ocorra uma avaliação completa do paciente de forma individualizada, envolvendo fatores sociais, doenças prévias e prognósticos para cada quadro. Entretanto, entre os preditores de prognósticos estabelecidos para cada paciente, um bastante importante é a presença de fragilidade e sarcopenia (MCMURRAY *et al.*, 2019).

Em vista disso, é necessário que ocorra uma avaliação laboratorial completa para que ocorra uma abordagem de todos os sinais e sintomas apresentados, para permitir a avaliação de comorbidades e possíveis lesões que possam agravar o quadro clínico, como, por exemplo, avaliação da função renal e eletrólitos (ROHDE *et al.*, 2018).

Logo, é importante a realização de exames de imagens não invasivos e gráficos, para melhor avaliação do caso, como: eletrocardiograma em repouso com 12 derivações, que permite investigar possíveis sinais de cardiopatias estruturais, e radiografia de tórax, que avalia cardiomegalia e congestão pulmonar. Em situações mais específicas, de acordo

com a avaliação médica, pode-se recorrer de exames como ecocardiograma transesofágico, ressonância magnética cardíaca, SPECT de perfusão miocárdica, PET, angiotomografia coronária e outros biomarcadores (MARCONDES-BRAGA *et al.*, 2021).

Por conseguinte, o teste de esforço cardiopulmonar ou ergoespirometria, proporciona uma análise objetiva e quantitativa da capacidade funcional de acordo com a medida do consumo de volume de oxigênio no pico do esforço (VO_2 pico), além da relação entre ventilação e produção do volume de dióxido de carbono (VE/VCO_2) e ventilação oscilatória durante o esforço. Dessa forma, é recomendada a realização em pacientes que apresentam IC avançada e é utilizada como critério prognóstico na realização de triagens para casos que necessitam de transplante cardíaco. Além disso, o teste de esforço é recomendado para pacientes com IC estáveis, para melhor definição terapêutica, e pacientes que apresentam dispneia ou intolerância a esforços, que ainda não apresentam diagnóstico claro e definido (HEIDENREICH *et al.*, 2022).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BOZKURT, B. *et al.* Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *European Heart Journal*, v. 23, p. 352, 2021. doi: 10.1002/ehfj.2115.

HEIDENREICH, P.A. *et al.* AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 145, 2022. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063.

MARCONDES-BRAGA, F.G. *et al.* Atualização de tópicos emergentes da Diretriz de Insuficiência Cardíaca. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 116, 2021. doi: 10.36660/abc.20210367.

MCMURRAY, J.J.V. *et al.* Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *The New England Journal of Medicine*, v. 381, p. 1995, 2019. doi: 10.1056/NEJMoa1911303.

PACKER, M. *et al.* Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *The New England Journal of Medicine*, v. 383, p. 1413, 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2022190.

ROHDE, L.E.P. *et al.* Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*, v. 111, p. 436, 2018. doi: 10.5935/abc.20180190.

ZIPES, D.P. *et al.* Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 11. ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2019.

Capítulo 3

A IMPORTÂNCIA DA ECOCARDIOGRAFIA FETAL NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DAS CARDIOPATIAS CONGÊNITAS

LETÍCIA VONA LOOSE¹
RENAN FERREIRA AMORIM¹
JULIAN ARANGO GUTIERREZ²
DOUGLAS JOSÉ ANGEL³

1. Discente - Centro Universitário Uninorte (UNINORTE), Rio Branco, AC, Brasil.
2. Médico, Cardiologista Pediátrico, Hospital Pequeno Príncipe, Curitiba, PR, Brasil.
3. Docente - Centro Universitário Uninorte (UNINORTE), Rio Branco, AC, Brasil.

Palavras-chave
Cardiopatias congênitas; Ecocardiografia fetal; Diagnóstico.

INTRODUÇÃO

Entre as principais causas de mortalidade na primeira infância encontram-se as malformações congênitas, sendo que 40% destas correspondem às cardiopatias congênitas (CC). Ademais, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a incidência das CC está em torno de oito para cada mil nascidos vivos. No Brasil, nascem cerca de 29,8 mil cardiopatas por ano, e estima-se que 80% precisarão de intervenção cirúrgica (BRASIL, 2017).

As CC podem ser caracterizadas como alterações estruturais do coração e dos grandes vasos intratorácicos ocorridas durante o desenvolvimento fetal e oriundas de alterações genéticas, síndromes, ou em decorrência a fatores externos, como, por exemplo, exposição a substâncias químicas durante a gestação (LIAMLAHI & LATAL, 2019).

Diversos estudos demonstram o impacto da CC no desenvolvimento neuropsicomotor dos lactantes. Dessa forma, o diagnóstico precoce é fundamental para que a gestante receba o encaminhamento e a orientação para o tratamento perante a necessidade de uma intervenção (FRANCESCHI *et al.*, 2019).

O ecocardiograma fetal é um exame complementar importante para a confirmação diagnóstica de CC. Apresentando baixo custo, não invasivo e de rápida realização, ele utiliza as vibrações sonoras, permitindo assim a visualização dos átrios, ventrículos e artérias (BRASIL, 2017). Sendo assim, a sensibilidade do exame tem alcançado uma margem de 83%, identificando assim o risco e oportunizando o tratamento (PAVÃO *et al.*, 2018).

A morbimortalidade e o diagnóstico precoce das cardiopatias congênitas tornam-se problema principalmente nos países subdesenvolvidos, pois, além das dificuldades estruturais dos serviços de saúde, ocorre ainda um déficit

de cardiologistas pediátricos, que geralmente estão concentrados nos grandes centros urbanos (MOSER *et al.*, 2014).

Partindo dessa premissa, o objetivo deste trabalho é descrever a importância e aplicabilidade da ecocardiografia fetal para o diagnóstico das cardiopatias congênitas. Logo, pretende-se responder a seguinte pergunta: Quais as evidências científicas descritas na literatura sobre as indicações e a importância da realização do exame de ecocardiografia fetal?

Este estudo torna-se relevante para os profissionais de saúde nos cenários de assistência ao neonato e colabora para a disseminação de conhecimentos sobre o diagnóstico precoce e a implementação de medidas de ação na identificação do risco e agravo à saúde, favorecendo, também, a prevenção de cardiopatias congênitas.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura com método dedutivo, de natureza básica e descritiva com abordagem qualitativa. Os dados foram coletados entre os meses de fevereiro e abril de 2021 nas seguintes bases de dados: Scientific Electronic Library Online (SciELO), National Center for Biotechnology Information and National Library of Medicine (PUBMED) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Para a busca, utilizaram-se os Descritores em Saúde (DeCS): ecocardiografia fetal, cardiopatia congênita na gestação e diagnóstico pré-natal.

Os critérios de inclusão empregados foram: produções científicas com textos completos abordando a temática, nos idiomas português, inglês e espanhol, presentes em bases de dados científicas, publicações no período de 2017 a 2021, com pretensão de alcançar estudos mais atualizados. Os critérios de exclusão foram:

duplicatas nas bases de dados, artigos que abordavam a ecocardiografia em períodos que não fossem durante o pré-natal, artigos incompletos ou indisponíveis por necessitarem de pagamento.

Primariamente, recuperou-se um total de 218 materiais. Após análise dos resumos, permaneceram 62 artigos para leitura na íntegra. Logo, por se adequarem à temática proposta, apenas 20 artigos permaneceram para o desenvolvimento do presente estudo.

Para análise descritiva e qualitativa dos resultados encontrados, bem como para a categorização dos dados, foi elaborado um quadro sinóptico contendo autores, ano, título do periódico, métodos e resultados, utilizando-se ferramentas disponíveis no Microsoft Word.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Este estudo destaca a importância do diagnóstico precoce na detecção da cardiopatia congênita. Para isso, há um período para realização da ecocardiografia fetal que é determinado por múltiplos fatores, tais como motivo da indicação e idade gestacional (IG) na qual a alteração cardíaca e/ou extracardíaca foi detectada. A ecocardiografia no rastreamento de gestação de risco pode ser feita após as 18 semanas de gestação (MORHY *et al.*, 2020).

A partir dessa idade gestacional, todas as estruturas cardíacas podem ser analisadas pelo ecocardiograma. Esta é a IG inicial na qual o ecocardiograma deve ser realizado. As melhores imagens, no entanto, são obtidas entre a 24^a e 28^a semanas, quando o coração já apresenta dimensões maiores, o feto ainda se movimenta bem e os ossos não constituem barreira significativa ao ultrassom (PEDRA *et al.*, 2019).

No estudo realizado por Carvalho *et al.* (2006), com 3.061 gestantes, 1.134 foram in-

cluídas mediante seus fatores de risco, como idade materna maior que 35 anos e portadoras de comorbidades, para análise de rastreamento de cardiopatias, através do ultrassom morfológico obstétrico, classificado como nível I, e do ecocardiograma fetal, classificado como nível II. No nível I, foram avaliadas 23 alterações funcionais cardíacas, 51 alterações estruturais, que posteriormente foram confirmadas no nível II pelo ecocardiograma fetal, sendo 23 alterações funcionais e 44 alterações estruturais. 55% das CC foram diagnósticas mediante avaliação pelo ecocardiograma fetal, o que demonstra como esse exame é fundamental para o diagnóstico precoce de CC (LOPES *et al.*, 2003).

Tendo em vista que as CC representam uma alta taxa de mortalidade infantil, seu prognóstico possui implicações sérias que interferem diretamente na qualidade de vida dos portadores (NEVES *et al.*, 2020).

De acordo o Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) do Ministério da Saúde, no Brasil, o registro de óbitos relacionados à cardiopatia congênita é de 107 casos para cada 100 mil nascidos vivos, ou seja, cerca de 8% das mortes neste segmento da população. Destes, aproximadamente 30% dos óbitos ocorrem no período neonatal precoce (zero a seis dias de vida) (BRASIL, 2017).

Garantir à gestante e ao feto condições ideais de nascimento, através do diagnóstico precoce, é benéfico tanto no que tange o aspecto de planejamento do parto como da parte psicológica da gestante, bem como os fatores econômico e estrutural que também estão envolvidos. A estrutura e os recursos disponíveis no Sistema Único de Saúde para receber pacientes cardiopatas são precários porque demandam equipe treinada e disponibilidade de vagas em hospitais especializados, assim como transporte

dos pacientes para centros especializados. Uma vez que o tratamento clínico e/ou cirúrgico é instituído em tempo hábil, torna-se mais efetivo e modifica a história natural da doença, melhorando muitas vezes o prognóstico do paciente (AQUINO *et al.*, 2020).

De acordo com Silva *et al.* (2018), o diagnóstico precoce das cardiopatias congênitas (ainda no pré-natal) permite uma avaliação em tempo oportuno e mais acurada no que tange às intervenções necessárias. Consta-se a importância do diagnóstico precoce para um tratamento adequado e a prevenção de agravos e sequelas, oportunizando a melhora do prognóstico e permitindo a sobrevida prolongada à saúde da criança.

Haak *et al.* (2002) avaliaram, através do ecocardiograma transvaginal, 45 fetos que apresentaram aumento da translucência nuchal > 95 percentis no primeiro trimestre de gestação. Destes, oito apresentaram suspeita de malformações cardíacas ao exame de imagem. A

especificidade e a sensibilidade do ecocardiograma transvaginal foram de 97% e 88%, respectivamente, assim, o método é confiável para ser realizado em fetos no primeiro trimestre.

O ecocardiograma tem se apresentado como um método de alta sensibilidade e especificidade, tendo em vista que as malformações do aparelho cardiovascular são causa importante de mortalidade nos recém-nascidos e infantes (SELIG, 2020).

No estudo de Luo *et al.* (2018), das 8.430 gestações analisadas através de ultrassonografia de rotina entre 20 e 28 semanas no período de 2012 a 2016, foram encontrados e posteriormente confirmados 362 casos de cardiopatias congênitas por meio de ecocardiografia fetal, com frequência de 4,2%. Esses dados confirmam que a detecção precoce de CC fornece informações de grande importância para o seguimento da gestação, tanto ao paciente como ao profissional.

Quadro 3.1 Artigos utilizados na pesquisa

Autor e ano	Objetivo
Haak <i>et al.</i> (2002)	Explorar a precisão diagnóstica do ecocardiograma transvaginal de primeiro trimestre em fetos com espessura aumentada da translucência nuchal (NT), comparando o diagnóstico ultrassonográfico com os achados no exame <i>post mortem</i> ou ultrassonografia gestacional média e desfecho neonatal.
Brasil (2017)	Diagnosticar precocemente as CC frente a mortalidade precoce de neonatos no Brasil, a partir de métodos diagnósticos, como na triagem pré-natal com através da ultrassonografia e ecocardiografia fetal.
Silva <i>et al.</i> (2018)	Demonstrar a importância do diagnóstico precoce para tratamento adequado e prevenção de agravos e sequelas, oportunizando melhora do prognóstico e melhor sobrevida.
Liamlahi & Latal (2019)	Avaliar as intervenções precoces realizadas em crianças com CC de alto risco e o reflexo causado no comprometimento neuropsicomotor, sendo passível de interações precoces.
Leal <i>et al.</i> (2016)	Verificar a relação entre alterações no desenvolvimento de habilidades motoras e cardiopatias congênitas presentes em crianças.
Caçola <i>et al.</i> (2015)	Avaliar o desenvolvimento neuropsicólogo a partir da AHMD-IS no ambiente domiciliar.
Luo <i>et al.</i> (2018)	Determinar o tipo e a frequência das anomalias cromossômicas em fetos com CC e analisar os desfechos da gestação de fetos com anormalidades cardíacas causadas por diferentes fatores genéticos.
Pavão <i>et al.</i> (2018)	Estimar a subnotificação na prevalência de cardiopatia congênita no Brasil e seus subtipos.
Moser <i>et al.</i> (2014)	Analisar os dados iniciais da triagem de CC realizada pelo exame físico e pela oximetria de pulso arterial em maternidade do nordeste brasileiro.
Selig (2020)	Discutir o panorama de assistência às crianças com CC, especificamente serviços especializados de diagnóstico, profissionais especializados e financiamento do sistema.

Morhy <i>et al.</i> (2020)	Atualizar as indicações da ecocardiografia em cardiologia fetal, pediátrica e cardiopatias congênitas do adulto, servindo como guia básico para amparar a tomada de decisão ao solicitar o exame.
Neves <i>et al.</i> (2020)	Conhecer os tipos de CC, suas repercussões clínicas e tratamento, tanto medicamentoso como cirúrgico.
Pedra <i>et al.</i> (2019)	Elucidar como são realizados rastreamento, classificação, prevalência, diagnóstico, repercussão e prognóstico das CC.
Gomes <i>et al.</i> (2013)	Relatar as intervenções cirúrgicas necessárias e a falta de estrutura e apoio do sistema a serviços terciários.

CONCLUSÃO

No Brasil, ainda há altas taxas de falha no diagnóstico precoce das cardiopatias congênitas. A dimensão geográfica do país resulta em desigualdades regionais, com algumas áreas contando com tecnologias apropriadas e profissionais altamente qualificados, enquanto outras carecem de exames ultrassonográficos básicos durante o pré-natal.

É necessário criar programas de saúde pública para melhorar a detecção precoce de malformações durante o pré-natal. Consultas e exames ultrassonográficos realizados por médicos treinados em rastreamento de malformações e a introdução do ecocardiograma fetal como rotina nos pré-natais de baixo e alto risco são essenciais. Isso permitirá um maior número de diagnósticos de malformações congênitas, ao mesmo tempo em que os pais e familiares serão preparados psicologicamente para receber um recém-nascido cardiopata.

Além disso, um parto planejado em um centro de referência para o tratamento de cardiopatias pode melhorar substancialmente o prognóstico do paciente. Portanto, é importante investir em programas de saúde pública para garantir diagnóstico precoce e tratamento efetivo para as cardiopatias congênitas, independentemente da região em que a gestante vive.

Para garantir o sucesso desses programas de saúde pública, é essencial que sejam realizadas campanhas de conscientização em nível nacional para educar as gestantes sobre a

importância dos exames de pré-natal, bem como sobre as possíveis consequências da não detecção precoce de malformações cardíacas.

Também é crucial investir em treinamento e capacitação de profissionais de saúde, especialmente em regiões carentes, para que possam identificar e encaminhar adequadamente as gestantes que precisam de exames mais avançados. É importante promover a integração entre as equipes de saúde de diferentes níveis de atenção, garantindo que as gestantes sejam atendidas de forma efetiva e coordenada.

Outra medida que pode ser adotada é o incentivo à pesquisa científica na área de cardiologia pediátrica, buscando desenvolver novas tecnologias e terapias mais eficazes para o tratamento das cardiopatias congênitas. Isso pode ser feito por meio de investimentos em universidades e centros de pesquisa especializados, bem como por meio de parcerias entre os setores público e privado.

Por fim, é importante ressaltar que a detecção precoce e o tratamento adequado das cardiopatias congênitas podem salvar vidas e melhorar a qualidade de vida de muitos pacientes. Portanto, é fundamental que o poder público e a sociedade como um todo se unam para garantir que todas as gestantes tenham acesso aos cuidados necessários durante o pré-natal e que os pacientes com cardiopatias congênitas recebam o tratamento adequado em tempo hábil.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AQUINO, T.C. *et al.* Aumento da sobrevida de pacientes com cardiopatias congênitas após assistência perinatal e neonatal adequada: relato de caso. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, v. 12, e4797, 2020. doi: 10.25248/reas.e4797.2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Síntese de evidências para políticas em saúde: diagnóstico precoce de cardiopatias congênitas, Brasília: Ministério da Saúde, 2017.
- CAÇOLA, P.M. *et al.* Further development and validation of the affordances in the home environment for motor development-infant Scale (AHEMDIS). *Physical Therapy*, v. 95, p. 901, 2015. doi: 10.2522/ptj.20140011.
- CARVALHO, S.E.M. *et al.* Rastreamento e diagnóstico ecocardiográfico das arritmias e cardiopatias congênitas fetais. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 28, p. 304, 2006. doi: 10.1590/S0100-72032006000500007.
- FRANCESCHI, J. *et al.* Congenital heart diseases: identification in a pediatric hospital. *Jornal Paranaense de Pediatria*, v. 20, 2019. doi: 10.33448/rsd-v9i6.3362.
- GOMES, W.J. *et al.* A dívida com a saúde da nação: o caso das cardiopatias congênitas. *Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular*, v. 28, 2013. doi: 10.5935/1678-9741.20130024.
- HAACK, M.C. *et al.* Malformações cardíacas em fetos do primeiro trimestre com aumento da translucidez nuchal: diagnóstico ultrassonográfico e morfologia post mortem. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, v. 20, p. 14, 2002. doi: 10.1590/S0066-782X1997000900014.
- LEAL, L.S. *et al.* Avaliação do desenvolvimento motor de crianças portadoras de cardiopatia congênita. *International Journal of Cardiovascular Sciences*, v. 29, p. 103, 2016. doi: 10.5935/2359-4802.20160017.
- LIAMLAHI, R. & LATAL, B. Neurodevelopmental outcome of children with congenital heart disease. *Handbook of Clinical Neurology*, v. 62, 2019. doi: 10.1016/B978-0-444-64029-1.00016-3.
- LOPES, L.M. *et al.* Programa educativo de treinamento em ecocardiograma fetal nível I: impacto na referência e análise de resultados. *Revista Brasileira de Ecocardiografia*, v. 25, 2003.
- LUO, S. *et al.* Análise de teste genético e de desfecho da gestação de 362 fetos com cardiopatia congênita identificados por ultrassom pré-natal. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 111, p. 571, 2018. doi: 10.5935/abc.20180144.
- MORHY, S.S. *et al.* Posicionamento sobre indicações da ecocardiografia em cardiologia fetal, pediátrica e cardiopatias congênitas do adulto 2020. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 115, p. 987, 2020. doi: 10.36660/abc.20201122.
- MOSER, L.R.D.N. *et al.* Novo modelo de teletriagem das cardiopatias congênitas. *Jornal Brasileiro de TeleSaúde*, v. 3, p. 229, 2014.
- NEVES, R.A.M.S. *et al.* Cardiopatias congênitas: manifestações clínicas e tratamento. *Revista Científica Online*, v. 12, 2020.
- PAVÃO, T.C.A. *et al.* Early diagnosis of congenital heart disease: an integrative review. *Journal of Management and Primary Health Care*, v. 9, 2018.
- PEDRA, S.R.F.F. *et al.* Diretriz Brasileira de Cardiologia Fetal 2019. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 112, p. 600, 2019. doi: 10.5935/abc.20190075.
- SELIG, F.A. Panorama e estratégias no diagnóstico e tratamento de cardiopatias congênitas no Brasil. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 115, 2020. doi: 10.36660/abc.20200680.
- SILVA, L.D.C. *et al.* Diagnóstico precoce das cardiopatias congênitas: uma revisão integrativa. *Journal of Management & Primary Health Care*, v. 9, 2018. doi: 10.14295/jmphec.v9i0.336.

Capítulo 4

ANEURISMA DE ARTÉRIA CORONÁRIA DESCENDENTE ANTERIOR: RELATO DE CASO

ARTHUR VINICIUS ALVES MACIEL¹
PEDRO THIAGO MALCHER DE AMORIM¹
EDYANE DEOLIVEIRA E SILVA¹
EMANUELA BANDEIRA DA SILVA¹
MARCELA MORAES NOGUEIRA PARANAGUÁ¹
SILVIA KELLY JACQUES SOUSA DE ASSIS¹
GABRIELA MUTRAN DOS ANJOS¹
JOÃO VICTOR TAVARES DA COSTA¹
GABRIELLE FREITAS NOGUEIRA¹
KRYRNA GABRIELY CARVALHO FARIAS¹
VALERIA PEREIRA REZENDE DE ALMEIDA¹
DIEGO TELES BORGES LEAL¹
ISABELA LACERDA AVILA¹
MANUELLA FERRAZ DE SOUZA MONTEIRO¹
JULIANE DOS SANTOS DA COSTA¹

1. Discente – Medicina no Centro Universitário Metropolitano da Amazônia.

Palavras-chave

Aneurisma; Doença cardíaca coronária; Síndrome coronariana.

INTRODUÇÃO

Classificados como dilatações focais e permanentes das artérias, os aneurismas de artérias coronárias (AAC) são achados pouco sintomáticos e infrequentes na população em geral, porém, apresentam considerável risco de complicações graves, como síndrome coronariana aguda, compressão extrínseca de órgãos e ruptura. Entre os fatores etiológicos identificáveis, as vasculites e o uso de *stents* farmacológicos são os mais prevalentes, por ocasionarem hipersensibilidade endotelial (OLIVEIRA *et al.*, 2023).

Essa afecção geralmente é rara e possui maior risco de complicações potencialmente fatais. Apesar de, inicialmente, os AAC serem oligossintomáticos, as queixas relacionadas à aterosclerose das coronárias são o principal motivo para o diagnóstico. As localizações mais comumente encontradas são as porções proximais das coronárias e o terço médio da coronária direita (RAMOS FILHO *et al.*, 2008; INOMATA *et al.*, 2023).

RELATO DE CASO

Paciente 64 anos, sexo masculino, engenheiro civil aposentado há 5 anos, iniciou atendimento médico ambulatorial após dois episódios de vertigem a mudança brusca de decúbito há 1 mês, sem outros sintomas associados e negando dor torácica. Na avaliação dos antecedentes pessoais negou históricos prévios de doenças cardíacas ou hospitalizações por outros motivos, apenas acompanhamento de dislipidemia com medidas de estilo de vida há 8 meses. Negava históricos familiares de doenças cardíacas precoces ou outras patologias.

Ao exame físico, apresentava-se com pressão arterial inicial de 160x100 mmHg, sem outras alterações fora da normalidade no exame do aparelho cardíaco, abdome e em membros

inferiores. Dessa forma, foram solicitados exames laboratoriais, de imagem e teste ergométrico.

No eletrocardiograma, foi identificado um distúrbio de condução do ramo direito. No teste ergométrico, observou-se alterações sugestivas de isquemia miocárdica. Ao MAPA de 24 horas, identificou-se descenso noturno atenuado, além de elevados níveis de colesterol LDL e significativa hipertrigliceridemia.

Foram prescritos olmesartana, rosuvastatina e ciprofibrato e solicitada tomografia computadorizada contrastada de coronárias, que revelou presença de aneurisma sacular em artéria descendente anterior, em óstio, medindo 6,6 x 5,8 mm, seguido de placa importante, além de outras duas lesões obstrutivas importantes em artéria circunflexa e coronária direita. Posteriormente, o paciente será submetido a cineangiocoronariografia para melhor estudo da anatomia coronariana e decisão de abordagem terapêutica.

DISCUSSÃO

Os AAC correspondem a uma entidade clínica incomum na prática médica, porém, é associada a inúmeros desfechos negativos e sem consenso acerca do manejo adequado do ponto de vista científico, devido à pequena amostra de casos e heterogeneidade dos mesmos (HASSAN *et al.*, 2021).

A principal causa documentada de AAC é a doença de Kawasaki, uma vasculite multissistêmica com maior predomínio em crianças e mulheres, que provoca aneurismas nas coronárias fusiformes ou saculares, com prevalência dessa complicação estimada entre 0,15 e 4,9%, com predileção pelo sexo masculino. Entretanto outras causas, além dos aneurismas coronários congênitos, são síndrome aneurisma-osteoartrite, poliarterite nodosa,

infecções e doenças do tecido conectivo (MADKOUR, 2021; VELÁSQUEZ *et al.*, 2010).

Ainda acerca das etiologias de aneurismas de artérias coronárias, algumas substâncias e procedimentos aumentam o risco de desenvolvimento dessa alteração coronariana, como uso de anti-inflamatórios não esteroidais, colchicina, cocaína, intervenções e procedimentos com balão nas coronárias. O paciente do relato em questão não apresenta uma etiologia muito esclarecedora na história clínica (HASSAN *et al.*, 2021; SCHILL *et al.*, 2022).

As evidências apontam que os portadores de AAC, mesmo que assintomáticos, apresentam maior prevalência de hipertensão arterial e maior mortalidade. Dessa forma, infere-se que os aneurismas contribuem em algum grau para coronariopatias ou desfechos cardiovasculares, seja através de estenoses, associadas ou não a ateroscleroses, como espasmos, embolias ou dissecções não provocadas (OLIVEIRA *et al.*, 2023; INOMATA *et al.*, 2023).

A maioria dos casos de aneurisma relatados estão associados ao tabagismo e à hiperlipidemia, além de um contexto de hipertensão arterial não controlada (OLIVEIRA *et al.*, 2023; BOCHENEK *et al.*, 2023). O paciente em questão apresentava hipertensão, ainda não diagnosticada no estágio II e hiperlipidemia mista, com significativo valor de triglicerídeos.

As manifestações clínicas associadas aos AAC são inespecíficas e geralmente associadas a outras comorbidades, doenças associadas ou complicações dos aneurismas. Uma parcela dos pacientes apresenta, geralmente, dor torácica e outros achados de isquemia cardíaca (EURIPEDES *et al.*, 2022; HASSAN *et al.*, 2021).

O diagnóstico do AAC podem ser realizados por diversas técnicas, sendo a angiografia coronariana o padrão-ouro para estabelecer

dimensões, forma e outras informações sobre a estrutura. Entretanto, outros exames como ressonância magnética e tomografia computadorizada de coronárias também são úteis no diagnóstico, além de menos invasivos, como ocorreu no relato em questão (OLIVEIRA *et al.*, 2023).

Acerca do tratamento, discute-se sobre a efetividade dos betabloqueadores e dos bloqueadores dos receptores de angiotensina como prevenção a eventos arteriais, em semelhança a fisiopatologia da síndrome de Loeys-Dietz, porém, sem evidências robustas sobre o efeito. Em se tratando dos eventos relacionados à aterosclerose, as medidas não farmacológicas são consenso como preditores gerais da saúde e de menor risco, como cessação do tabagismo e controle de peso. De toda forma, há indicação de tratamento cirúrgico para todo aneurisma sintomático ou com complicações (SALIBA & SIA, 2015; SCHILL *et al.*, 2022).

Em casos associados à síndrome do aneurisma-osteoartrite, há indicação para o reparo cirúrgico do aneurisma, de forma eletiva e precoce. Quanto ao tratamento agudo da doença de Kawasaki, os protagonistas são aspirina, imunoglobulinas intravenosas e reparo cirúrgico. Em aneurisma no contexto de poliarterite nodosa, os imunossupressores são a primeira linha, sendo eletivo o tratamento da maioria dos aneurismas sem complicações (EURIPEDES *et al.*, 2022).

Entre as estratégias cirúrgicas para reparo descritas na literatura estão ligadura do aneurisma, marsupialização, revascularização miocárdica e ressecção do aneurisma. Entretanto, para os pacientes com contraindicações a tais procedimentos, há a opção de ligadura ou excisão do aneurisma associado ao *bypass* (SHEIKH *et al.*, 2019; SALIBA & SIA, 2015; LEPOJARVI *et al.*, 1996).

CONCLUSÃO

Apesar de infrequente e de possuir diagnóstico complexo, o AAC é uma doença que possui muitos riscos associados e necessita, após diagnóstico, de tratamento e acompanhamento para manejo dos casos.

É importante, durante a avaliação desse paciente, a identificação de possíveis fatores de risco assim como da busca de outras etiologias, para controle adequado, como no caso dos

aneurismas associados a doenças do colágeno ou ao uso de substância. Além disso, é pertinente aumentar o número de estudos que permitem estimar os efeitos das medidas farmacológicas e comparar o desfecho de procedimentos e técnicas, segundo evidências científicas robustas, a fim de uniformizar e embasar decisões acerca do manejo dos AAC, seja em pacientes sintomáticos ou assintomáticos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BOCHENEK, T. *et al.* Two giant right coronary artery aneurysms presenting as late ST-segment elevation inferior wall myocardial infarction. *Journal Invasive Cardiology*, v. 35, p. 279, 2023.
- EURIPEDES, L.V. *et al.* Aneurisma coronário tardiamente adquirido após implante de stents farmacológicos da nova geração: avaliação com angiografia seriada e tomografia de coerência óptica. *Journal of Transcatheter Interventions*, v. 30, p. 7, 2022.
- HASSAN, A. *et al.* Systematic review of the evaluation and management of coronary pseudoaneurysm after stent implantation. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, v. 98, p. 107, 2021. doi: 10.1002/ccd.29312.
- INOMATA, J. *et al.* Coronary artery pseudoaneurysm 13 years after stent implantation. *Internal Medicine*, v. 62, p. 2437, 2023. doi: 10.2169/internalmedicine.0894-22
- LEPOJARVI, M. *et al.* Repair of an aneurysm of the left main coronary artery. *The Annals of Thoracic Surgery*, v. 61, p. 1247, 1996. doi: 10.1016/0003-4975(95)01037-8.
- MADKOUR, H.U. Multi-vessel coronary artery ectasia. *Cureus*, v. 13, e16584, 2021. doi: 10.7759/cureus.16584.
- OLIVEIRA, P.H. *et al.* Aneurisma coronariano: relato de caso. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 6, p. 3277, 2023. doi: 10.34119/bjhrv6n1-254.
- RAMOS FILHO, J. *et al.* Aneurisma de tronco da artéria coronária esquerda. *Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva*, v. 16, p. 239, 2008. doi: 10.1590/S2179-83972008000200020.
- SALIBA, E. & SIA, Y. The ascending aortic aneurysm: when to intervene? *IJC Heart & Vasculature*, v. 6, p. 91, 2015. doi: 10.1016/j.ijcha.2015.01.009.
- SCHILL, C.N. *et al.* Differential diagnosis of multiple systemic aneurysms. *Cureus*, v. 14, e30043, 2022. doi: 10.7759/cureus.30043.
- SHEIKH, A.S. *et al.* Coronary artery aneurysm: evaluation, prognosis, and proposed treatment strategies. *Heart Views*, v. 20, p. 101, 2019. doi: 10.4103/HEARTVIEWS.HEARTVIEWS_1_19.
- VELÁSQUEZ, A.S. *et al.* Aneurismas das artérias coronárias: uma rara manifestação da doença renal policística autossômica dominante. *Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva*, v. 18, p. 467, 2010. doi: 10.1590/S2179-83972010000400020.

Capítulo 5

ANEURISMA DA AORTA ABDOMINAL: O QUE HÁ DE NOVO?

LEONARDO PEREIRA LEVADA¹
BRUNA MARIAH MARTINS MÜLLER²
ADRIA PEREIRA LIMA²
YURI NASCIMENTO DE QUEIROZ²
DANIELE SOUZA DE ABREU²
THAIS REIS TUPINANBA²
KIANE MAIA SILVA²
LAURA CARELLI HERMES²
ROBERTA SALGADO MONTEIRO²
CAUÃ ALMEIDA DA SILVA²
JOÃO PEDRO ALEXANDRE XAUD
DIEGO ALEXSANDRE OLIVEIRA DA SILVA²
MARCIO APARECIDO CURBANI²
ANNY MICHELE YANCE DE SOUZA³

1. Discente - Medicina na Universidade Federal Fluminense (UFF).
2. Discente - Medicina na Universidade Federal de Roraima (UFRR).
3. Discente - Medicina no Centro Universitário FAMETRO (FAMETRO).

Palavras-chave
Aneurisma; Aorta; Cardiologia.

INTRODUÇÃO

Um aneurisma é uma dilatação localizada permanente e irreversível de uma artéria. Essa dilatação anormal envolve todas as três camadas da parede vascular: a íntima (que está voltada para o lúmen do vaso), a média e a adventícia (SAKALIHASAN *et al.*, 2018).

Um aneurisma da aorta abdominal, também conhecido como AAA, é definido como uma dilatação localizada da aorta abdominal. A expansão envolve todas as camadas da parede aórtica. Os fatores de risco para AAA incluem idade avançada, sexo masculino, tabagismo, hipertensão, dislipidemia, história familiar, outros aneurismas vasculares, outras doenças vasculares, aterosclerose e hipercolesterolemia (YIN *et al.*, 2022).

AAA afeta cerca de 5% da população e representa a 15ª causa mais frequente de mortalidade nos Estados Unidos (EUA), onde a cada ano ~200.000 pessoas são diagnosticadas com AAA (MÁRQUEZ-SÁNCHEZ & KOLTSOVA, 2022).

O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão da literatura que pudesse reunir o que há de mais recente e relevante sobre prevenção, identificação, diagnóstico e manejo clínico do paciente que apresenta AAA.

MÉTODO

O capítulo propõe uma revisão da literatura no que tange ao manejo clínico dos pacientes com aneurisma da aorta abdominal. Desse modo, foi realizado um levantamento dos artigos publicados em inglês na plataforma *Published Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (PubMed) no último ano (2022-2023).

Utilizou-se a palavra-chave, em inglês, “*Abdominal Aortic Aneurysm*” como estratégia de busca no PubMed. Dos 84 artigos

encontrados, oito foram selecionados, pois compreendiam os seguintes critérios de inclusão: artigos de revisão, meta-análise e *guidelines*. Foram excluídos os artigos que não compreendiam ao tema proposto para o capítulo, trabalhos que não realizaram estudos em humanos, que estavam em outros idiomas que não o inglês e que não estavam disponíveis na íntegra.

O artigo “*Abdominal aortic aneurysms*” foi utilizado como fonte adicional de pesquisa e devidamente referenciado.

Os resultados foram apresentados de forma descritiva divididos em epidemiologia, fatores de risco, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Epidemiologia

AAA é uma doença comum entre os idosos, e a incidência de AAA aumenta com a idade. Em um estudo, a incidência de AAA mostrou-se ser de 55 por 100 mil pessoas-ano em homens de 65 a 74 anos, 112 por 100 mil pessoas-ano em homens de 75 a 85 anos e 298 por 100 mil pessoas-ano em homens com mais de 85 anos (WANG *et al.*, 2022).

Os resultados de uma triagem populacional revelaram que, na idade de 55 anos, 4 a 7% dos homens e 1 a 2% das mulheres estão predispostos ao aneurisma. Apesar do AAA ser predominante em homens, a taxa de ruptura de pequenos aneurismas é realmente três vezes maior em mulheres (STEPIEN *et al.*, 2022).

Embora as taxas de mortalidade por AAA padronizadas por idade tenham diminuído na Europa e nos EUA nos últimos 30 anos, o AAA ainda é responsável por 5 e 2 mortes por 100 mil em homens e mulheres, respectivamente, segundo estudo (BAKEWELL *et al.*, 2022).

Na América Latina e nos países de alta renda da Ásia-Pacífico, a prevalência possivelmente está aumentando. A prevalência também varia mundialmente entre grupos étnicos e entre sexos. É digno de nota que, em geral, há uma falta de conhecimento sólido sobre a verdadeira prevalência de AAA em todo o mundo, pois os relatórios sobre a prevalência de AAA detectado por meio de programas de rastreamento ultrassonográfico em mulheres e homens estão disponíveis em apenas alguns países (SAKALIHASAN *et al.*, 2018).

Fatores de risco

Os fatores de risco para AAA incluem idade avançada, sexo masculino, tabagismo, hipertensão, dislipidemia, história familiar, outros aneurismas vasculares, outras doenças vasculares, aterosclerose e hipercolesterolemia (YIN *et al.*, 2022).

A prevalência de AAA entre indivíduos com diabetes mellitus é menor do que na população geral, em contraste com a prevalência em indivíduos com doença aterotrombótica oclusiva. A taxa de crescimento do AAA também é mais lenta em pacientes com diabetes mellitus. A possibilidade de que a metformina, um medicamento comumente usado para controlar o diabetes mellitus tipo 2, iniba o crescimento de AAA foi abordada em vários relatórios recentes (SAKALIHASAN *et al.*, 2018).

A maioria dos pacientes com AAAs, no entanto, não tem nenhuma dessas doenças genéticas raras. Aproximadamente 10 a 20% dos pacientes com AAA têm pelo menos um parente com essa condição (SAKALIHASAN *et al.*, 2018).

Fisiopatologia

Pesquisas realizadas nos últimos 25 anos avançaram nossa compreensão da fisiopa-

tologia subjacente à progressão do AAA. O aparecimento de aneurismas aórticos humanos pode ser devido a causas multifatoriais, mas, apesar disso, a maioria dos aneurismas compartilha processos patológicos comuns. Diferentes tipos de mediadores inflamatórios, ativam vias de sinalização, deslocando o equilíbrio do metabolismo da matriz extracelular (MEC) para a degradação, levando à progressão do AAA (MUSUMECI *et al.*, 2022).

A patogênese do AAA é um processo de múltiplos estágios envolvendo várias etapas biológicas e fatores de risco. Parece que nenhum mecanismo molecular individual específico é responsável pela formação de um AAA. Sabe-se que a degradação da MEC afeta negativamente o funcionamento da aorta. A MEC é um esqueleto da parede aórtica responsável pela transmissão das forças das fibras musculares e pela sua manutenção e reparação. A remodelação anormal da parede do vaso sob as forças mecânicas patológicas exercidas pela pressão sanguínea afeta adversamente a expansão da parede do vaso, contribuindo para a formação do AAA ou levando à ruptura. Existe uma heterogeneidade anatômica e funcional que determina a patogênese diversificada e, portanto, diferenças potenciais em nível molecular (STIEPIEN *et al.*, 2022).

Células mieloides, incluindo neutrófilos, monócitos, macrófagos e células dendríticas (DC) desempenham papéis diversos e importantes na inflamação, imunidade e reparo tecidual. Também contribuem para a inflamação aórtica e destruição dos vasos durante o AAA. A infiltração precoce de células mieloides na parede aórtica é considerada uma marca registrada do desenvolvimento de AAA tanto em camundongos quanto em humanos, sugerindo que essas células poderiam contribuir

para as etapas iniciais da destruição da parede aórtica (MÁRQUEZ-SÁNCHEZ & KOLTSOVA, 2022).

No processo de remodelação vascular, as características mais significativas são a perda de células musculares lisas vasculares e a infiltração de inflamação imune, o que é muito consistente com as duas características típicas de células senescentes, a reduzida capacidade de proliferação e o fenótipo secretor associado à senescência, sugerindo que a senescência celular pode desempenhar um papel importante na patogênese do AAA. Não se pode ignorar que o AAA é mais comum em pacientes idosos, e os pacientes idosos são a principal população de envelhecimento (WANG *et al.*, 2022).

Diagnóstico

Em países sem programas de triagem de base populacional, a maioria dos indivíduos com AAA intacto e assintomático encaminhados para departamentos vasculares são diagnosticados incidentalmente com AAA quando um exame radiológico ou ultrassonográfico é realizado para outra condição médica. Onde a triagem de base populacional em homens foi introduzida, os programas de triagem também estão associados a um declínio na incidência de AAA rompido em homens. Apenas uma fração muito pequena de pacientes com AAA assintomático intacto é diagnosticada em um exame clínico porque o AAA se apresenta como uma massa pulsátil ou porque um grande AAA comprime outros órgãos intra-abdominais (SAKALIHASAN *et al.*, 2018).

AAA é uma doença assintomática e sua patogênese não é suficientemente compreendida. Até o momento, os pacientes são diagnosticados em estágio avançado da doença, relatando, por exemplo, dores na região do

tórax. Nesse caso, o paciente é tratado cirurgicamente porque não foi desenvolvido nenhum tratamento medicamentoso eficaz no tratamento do AAA. Essas operações são fatais. Portanto, a busca e identificação de marcadores inflamatórios são de grande importância no rápido diagnóstico da doença, mas também contribuem para o conhecimento e compreensão da patogênese do AAA (STEPIEN *et al.*, 2022).

Apesar do uso mundial da medição do diâmetro para diagnóstico, vigilância e tomada de decisão clínica do AAA, há um debate sobre se é o método mais preciso e confiável. A precisão da medição do diâmetro do AAA pode ser distorcida devido à baixa capacidade de detectar mudanças de formato, tortuosidade da aorta e altas taxas de variabilidade interobservador. Embora um AAA de diâmetro maior seja tradicionalmente associado a um maior risco de ruptura de aneurisma, estima-se que a cada ano até 2% dos pequenos AAA se rompem, enquanto alguns aneurismas de grande diâmetro permanecem estáveis ao longo da vida de um paciente. Alguns autores afirmam que a medida do diâmetro não é capaz de detectar pequenas alterações no crescimento do aneurisma, tornando esse método não totalmente confiável em alguns cenários clínicos (VAITENAS *et al.*, 2023).

Devido aos esforços de triagem expandidos e ao progresso nas ferramentas de diagnóstico, uma quantidade cada vez maior de pacientes com AAA assintomáticos está sendo identificada, mas sem uma cura para interromper a expansão aórtica desenfreada (YIN *et al.*, 2022).

Tratamento

Uma barreira-chave que impede o desenvolvimento do tratamento eficaz do AAA é a compreensão incompleta da base celular e

molecular de sua patogênese e progressão para ruptura (YIN *et al.*, 2022f).

Embora novas terapias potenciais tenham sido propostas recentemente para o tratamento do AAA, incluindo nanopartículas carregadas com drogas anti-hipertensivas, estatinas ou inibidores do receptor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR), o padrão atual de tratamento ainda é limitado, principalmente a cirurgia (MÁRQUEZ-SÁNCHEZ & KOLT-SOVA, 2022).

Atualmente não existe um método eficaz para inibir o progresso do AAA no tratamento da droga clínica. Normalmente, o tratamento cirúrgico (cirurgia aberta ou reparo endovascular do *stent*) é o único tratamento para pacientes com AAA cujo diâmetro é maior que 5,5 cm (maior que 5,0 cm para mulheres) ou aumenta mais de 1,0 cm a cada ano. Os pacientes que não atendem às indicações cirúrgicas precisam de acompanhamento a longo prazo, o que traz pesada carga econômica e pressão psicológica aos pacientes. Portanto, encontrar e desenvolver potenciais alvos terapêuticos e drogas para retardar a progressão do aneurisma ou prevenir a ruptura do AAA é de grande importância clínica e pode aumentar significativamente a expectativa de vida humana (WANG *et al.*, 2022).

Atualmente, mais da metade dos procedimentos de tratamento são realizados por via endovascular, e o acompanhamento é recomendado, indicando que mesmo pequenas alterações no tamanho da aorta podem ser clinicamente significativas (VAITENAS *et al.*, 2023).

Na prevenção primária, o objetivo da farmacoterapia é reduzir a incidência de AAA. Embora a causa primária do aparecimento de AAA permaneça incerta, vários fatores de risco conhecidos contribuem para o desenvolvimento

de AAA, como hipertensão e hipercolesterolemia. A incidência de AAA pode ser reduzida pelo tratamento farmacológico adequado desses fatores de risco (MUSUMECI *et al.*, 2022).

O objetivo da farmacoterapia para a prevenção secundária do AAA é reduzir a progressão da doença e o risco de encaminhamento cirúrgico em pacientes com AAA pequenos. A terapia farmacológica para prevenir a progressão do AAA, ou idealmente para reverter a formação de AAA, teria um grande impacto no manejo de pacientes com AAA pequeno, uma vez estabelecido, e se tornaria um tratamento de primeira linha, substituindo a vigilância e o reparo precoce (MUSUMECI *et al.*, 2022).

Na prevenção terciária, o objetivo da farmacoterapia é reduzir as complicações relacionadas ao AAA e a mortalidade em pacientes com AAA grandes. Espera-se que a farmacoterapia para prevenção terciária sirva como tratamento adjuvante para reduzir as complicações peri e pós-operatórias, bem como melhorar os resultados do EVAR. Como os pacientes com AAA geralmente apresentam várias comorbidades que afetam significativamente o resultado do reparo do AAA, as estratégias de cuidados pré-operatórios, especialmente a farmacoterapia, podem ajudar a melhorar a morbimortalidade pós-intervenção. Além disso, a degeneração contínua da parede aórtica e a subsequente falha na exclusão do aneurisma, como vazamento interno, é uma grande preocupação após o EVAR. Para abordar essa preocupação, a farmacoterapia adjuvante concomitante ou após o EVAR pode fornecer uma solução ideal (MUSUMECI *et al.*, 2022).

Pontos-chave para o tratamento cirúrgico são (DANG *et al.*, 2023):

- Os pacientes com síndrome aórtica aguda que necessitam de intervenção cirúrgica devem ir diretamente para a sala híbrida, onde estão disponíveis todas as técnicas para tratar a doença. Rotura de Aneurisma da Aorta Abdominal (RAAA). O Timeout deve incluir o tipo e o tempo de administração do pressor, cristalóide, colóide e hemoderivados, bem como a avaliação do nível de consciência do paciente pelo cirurgião vascular.

- A hipotensão permissiva e o nível de consciência do paciente devem orientar a ressuscitação volêmica pré-operatória para evitar grandes perdas sanguíneas e complicações pós-operatórias associadas à sobrecarga de volume e transfusão.

- Recomenda-se o controle de balão endovascular (EVBC) em pacientes hemodinamicamente instáveis, independentemente do plano operatório, seja reparo endovascular (EVAR) ou reparo cirúrgico aberto.

- O paciente com ruptura do AAA deve ser tratado com EVAR sob anestesia local com ou sem EVBC proximal, quando possível. Cirurgias devem evitar EVAR para ruptura do AAA fora das instruções de uso.

- O reconhecimento precoce de complicações pós-operatórias em pacientes com RAAA pode orientar o manejo precoce e adequado na unidade de terapia intensiva ou na sala de cirurgia.

O reparo endovascular de AAA está se tornando viável para morfologias de aneurismas cada vez mais complicadas, graças a uma combinação de tecnologia aprimorada e maior experiência do operador. Com a rápida adoção de novas tecnologias e técnicas, é vital que evidências de alto nível sejam adquiridas e que os resultados sejam rigorosamente examinados para garantir que os pacientes recebam os

cuidados mais adequados (BAKEWELL *et al.*, 2022).

Acredita-se que a terapia gênica, como a terapia chamariz, seja a mais eficaz, pois múltiplas vias de compensação convergem para ativar uma rede específica de fatores de transcrição. A ativação de fatores de transcrição leva à transcrição de um conjunto de genes associados à condição patológica. Algumas dessas moléculas têm a capacidade de ativar fatores de transcrição, resultando na indução de um *feedback* positivo, levando à manutenção do estado de doença (STAPIEN *et al.*, 2022).

CONCLUSÃO

O estudo do AAA é demasiado importante, visto que afeta cerca de 5% da população e representa a 15ª causa mais frequente de mortalidade nos EUA. Os fatores de risco para AAA incluem idade avançada, sexo masculino, tabagismo, hipertensão, dislipidemia, história familiar, outros aneurismas vasculares, outras doenças vasculares, aterosclerose e hipercolesterolemia.

AAA é uma doença assintomática, e sua patogênese não é suficientemente compreendida. Até o momento, os pacientes são diagnosticados em estágio avançado da doença. Embora novas terapias potenciais tenham sido propostas recentemente para o tratamento do AAA, incluindo nanopartículas carregadas com drogas anti-hipertensivas, estatinas ou inibidores do receptor do fator de crescimento endotelial vascular, o padrão atual de tratamento ainda é limitado principalmente à cirurgia.

Por último, é importante que haja maior produção acadêmica acerca da análise e do desenvolvimento de novas técnicas diagnósticas e terapêuticas, com o intuito de ampliar o conhecimento na área e impactar positivamente aqueles que apresentam a doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BAKEWELL, R. *et al.* Endovascular abdominal aortic aneurysm repair: overview of current guidance, strategies, and new technologies, perspectives from the United Kingdom. *Journal of Clinical Medicine*, v. 11, p. 5415, 2022. doi: 10.3390/jcm11185415.
- DANG, V.C. *et al.* Houston Methodist ruptured abdominal aortic aneurysm guidelines. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*, v. 19, p. 78, 2023. doi: 10.14797/mdcvj.1177.
- MÁRQUEZ-SÁNCHEZ, A.C. & KOLTSOVA, E.K. Immune and inflammatory mechanisms of abdominal aortic aneurysm. *Frontiers in Immunology*, v. 13, p. 989933, 2022. doi: 10.3389/fimmu.2022.989933.
- MUSUMECI, L. *et al.* Towards precritical medical therapy of the abdominal aortic aneurysm. *Biomedicines*, v. 10, p. 3066, 2022. doi: 10.3390/biomedicines10123066.
- SAKALIHASAN, N. *et al.* Abdominal aortic aneurysms. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 4, p. 34, 2018. doi: 10.1038/s41572-018-0030-7.
- STEPIEN, K.L. *et al.* Role of extracellular matrix and inflammation in abdominal aortic aneurysm. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, p. 11078, 2022. doi: 10.3390/ijms231911078.
- VAITENAS, G. *et al.* Abdominal aortic aneurysm diameter versus volume: a systematic review. *Biomedicines*, v. 11, p. 941, 2023. doi: 10.3390/biomedicines11030941.
- YIN, L. *et al.* Progress in murine models of ruptured abdominal aortic aneurysm. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, v. 9, p. 950018, 2022. doi: 10.3389/fcvm.2022.950018.
- WANG, D. *et al.* Cellular senescence and abdominal aortic aneurysm: from pathogenesis to therapeutics. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, v. 9, p. 999465, 2022. doi: 10.3389/fcvm.2022.999465.

Capítulo 6

TRATAMENTO DA DOENÇA CARDÍACA REUMÁTICA: O QUE HÁ DE NOVO?

LEONARDO PEREIRA LEVADA¹
ISABELLE BORGES REGO²
ANA CLARA ALVARES DUTRA²
FELIPE DE OLIVEIRA ANDRADE²
LEONARDO FERNANDES RIBEIRO²
LUCAS MACEDO MANHÃES DE SOUZA²
EDUARDO COSTA BORGES²
GABRIELLE NUNES DE SOUSA³
PABLINE STEFANY VIEIRA MOTA⁴
CLÁUDIO KENJI ARAKAKI CARVALHO⁴
RAFAEL GONÇALVES DA CRUZ⁴
PAULO ANTÔNIO DOS SANTOS MARTINS⁵
YASMIN FONTENELE NUNES⁵
JULIANA DE OLIVEIRA E SILVA⁶
AMANDA SANTOS REIS⁷

1. Universidade Federal Fluminense (UFF).
2. Universidade Nilton Lins.
3. Universidade do Estado do Pará.
4. Universidade Federal do Triângulo Mineiro.
5. Centro Universitário Fametro.
6. Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia.
7. Universidade do Estado do Amazonas.

Palavras-chave
Cardiologia; Reumatismo; Tratamento.

INTRODUÇÃO

Em menos de 10% da população, a infecção por *Streptococcus pyogenes* (estreptococo do grupo A) pode desencadear condições autoimunes, incluindo febre reumática aguda ou glomerulonefrite pós-estreptocócica aguda dias a meses após a infecção inicial. A febre reumática aguda não é um quadro homogêneo e apresenta alta diversidade imunológica e clínica. Também pode ser sutil e imitar outras condições. Não há teste de diagnóstico dedicado e, em vez disso, é diagnosticado usando os critérios de Jones. Esses fatores tornam o diagnóstico altamente desafiador. Em até 75% das pessoas com doença cardíaca reumática (DCR), febre reumática aguda anterior não foi reconhecida (RALPH & CURRIE, 2022).

A DCR apresenta-se clinicamente com insuficiência cardíaca valvular, arritmias e hipertensão pulmonar, sendo a valva mitral (VM) a mais comumente acometida. Os pacientes também podem apresentar complicações de DCR progressiva ou avançada, como fibrilação atrial, acidente vascular cerebral isquêmico, endocardite de válvula nativa, bem como morbidade e mortalidade materna e neonatal (SEITLER *et al.*, 2023).

O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão da literatura que pudesse reunir o que há de mais recente e relevante sobre prevenção, identificação, diagnóstico e manejo clínico do paciente que apresenta a DCR.

MÉTODO

O capítulo propõe uma revisão da literatura no que tange ao manejo clínico dos pacientes com DCR. Desse modo, foi realizado um levantamento dos artigos publicados em inglês na plataforma *Published Medical Literature*

Analysis and Retrieval System Online (PubMed) no último ano (2022-2023).

Utilizou-se a palavra-chave, em inglês, “Rheumatic Heart Disease” como fonte de busca no PubMed. Dos 41 artigos encontrados, seis foram selecionados, pois compreendiam os seguintes critérios de inclusão: artigos de revisão, meta-análise e *guidelines*.

Foram excluídos os artigos que não compreendiam ao tema proposto para o capítulo, trabalhos que não realizaram estudos em humanos, que estavam em outros idiomas que não o inglês e que não estavam disponíveis na íntegra.

O artigo “Rheumatic Heart Disease” foi utilizado como fonte adicional de pesquisa e devidamente referenciado.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Epidemiologia

De acordo com o *Population Reference Bureau* de 2008, cerca de 80-85% das crianças com menos de 15 anos (cerca de 2 bilhões) vivem em áreas onde a DCR é endêmica. Em todo o mundo, esta doença é a principal causa de insuficiência cardíaca em crianças e adultos jovens, resultando em incapacidade e morte prematura e afetando gravemente a força de trabalho em países emergentes.

As tendências demográficas no mundo em desenvolvimento, incluindo o acesso deficiente ao controle de natalidade e o êxodo rural, provavelmente contribuirão para o aumento substancial do número de pessoas sob risco de doença cardíaca reumática nos próximos 20 anos. A doença recebe pouca atenção da comunidade médica, como mostra o baixo número de publicações e apresentações em congressos sobre o assunto, sendo, consequentemente, pouco divulgada pela mídia (MARIJON *et al.*, 2012).

Fisiopatologia

A DCR é o resultado de dano valvular causado por uma resposta imune anormal à infecção por *Streptococcus pyogenes*, que é classificado como um estreptococo do grupo A que causa febre reumática aguda. A febre reumática aguda ocorre cerca de três semanas após a faringite estreptocócica do grupo A e pode afetar articulações, pele, cérebro e coração. Após múltiplos episódios de febre reumática, pode ocorrer fibrose progressiva das válvulas cardíacas, o que pode levar à doença cardíaca valvular reumática. Se a doença cardíaca valvar não for tratada, pode ocorrer insuficiência cardíaca ou morte. A fisiopatologia precisa não é bem conhecida. A cardite reumática é caracterizada por nódulos de Aschoff e placas de MacCallum. Corpos de Aschoff são vistos em nódulos nos corações afetados com febre reumática. Eles resultam de inflamação no músculo cardíaco. Placas de MacCallum são vistas nas válvulas e no subendocárdio no átrio esquerdo (DASS & KANMANTHAREDDY, 2022).

O desenvolvimento de DCR está associado a respostas imunes celulares e humorais relacionadas à autorreatividade do hospedeiro. Sugere-se que a presença de inflamação e o estresse oxidativo estejam envolvidos na patogênese da doença reumática das válvulas cardíacas. Níveis mais elevados de fatores solúveis em pacientes com DCR ativa em comparação com aqueles com estados latentes indicam maior ativação do sistema imunológico no primeiro grupo. A infecção pelo estreptococo do grupo A (GAS) pode induzir uma resposta autoimune retardada que resulta em IRA, enquanto uma resposta inflamatória autoimune recorrente ou contínua contra autoantígenos parece ser o gatilho envolvido na patogênese da DCR de origem autoimune. De

acordo com estudos, uma reação inflamatória crônica que ocorre no curso da DCR provavelmente está associada ao desenvolvimento de fibrose tecidual, levando a estenose e/ou insuficiência valvular que pode até requerer cirurgia valvar (FRANCZYK *et al.*, 2022).

Tratamento

O manejo dos sintomas é fundamental para reduzir a morbidade e levar as crianças de volta para casa e para a escola. Os objetivos da terapia da febre reumática aguda são:

- aliviar os sintomas;
- mitigar danos cardíacos;
- erradicar a infecção estreptocócica desencadeante;
- prevenir recorrências futuras.

A hospitalização por febre reumática é recomendada para confirmar o diagnóstico e facilitar o acesso imediato a um ecocardiograma. Vários médicos (pediatras, médicos, cardiologistas, clínicos gerais) com experiência em ambientes endêmicos podem ter conhecimento especializado em febre reumática, que deve ser buscado para orientar o diagnóstico e o tratamento (RALPH & CURRIE, 2022).

Se um paciente tiver um diagnóstico comprovado de febre reumática aguda, o objetivo do tratamento é suprimir a resposta inflamatória para minimizar os efeitos da inflamação no coração e nas articulações. De acordo com a Federação Mundial do Coração, a única abordagem custo-efetiva para prevenir a progressão da doença cardíaca reumática é a profilaxia secundária na forma de injeções de penicilina a cada 3 a 4 semanas para prevenir a infecção recorrente por estreptococos do grupo A que causa episódios recorrentes de febre reumática aguda, o que leva à progressão da doença cardíaca reumática. A duração ideal da prevenção secundária é desconhecida. A

valvoplastia mitral percutânea por balão é a terapia padrão de primeira linha para casos de estenose mitral reumática na ausência de regurgitação, arritmias e trombo atrial esquerdo. A intervenção cirúrgica costuma ser a base do tratamento em casos graves de doença valvular. A intervenção cirúrgica pode ser a substituição ou reparo da válvula. Se um paciente desenvolver insuficiência cardíaca devido à doença valvular, o paciente deve receber tratamento médico conforme tolerado para insuficiência cardíaca, incluindo inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), diuréticos e betabloqueadores (DASS & KANMANTHAREDDY, 2022).

A penicilina é a pedra angular do tratamento da febre reumática aguda e da doença cardíaca reumática. Sua segurança tem sido amplamente reconhecida e seu preço diminuiu substancialmente na medida em que mesmo os países com menos recursos não devem ser dissuadidos de introduzir profilaxia e tratamento. A injeção de penicilina na fase aguda da febre reumática deve eliminar a infecção estreptocócica do grupo A, que pode induzir reações autoimunes crônicas ou recorrentes (MARIJON *et al.*, 2012).

A prevenção primária é o uso de antibióticos para tratar infecções agudas por estreptococos do grupo A na ausência de uma vacina eficaz para reduzir a incidência de febre reumática aguda. As taxas de depuração de penicilina, cefalosporinas e macrolídeos para infecções por GAS foram relatadas como 84,1%, 82,7% e 71,7%, respectivamente. A taxa de erradicação da eritromicina foi de cerca de 80% para cepas GAS sensíveis e 60% para cepas GAS resistentes a drogas. Medidas de prevenção primária e estratégias de controle de detecção precoce e de erradicação da infecção por GAS demonstraram reduzir o risco de DCR em 80%.

Os antibióticos são uma ferramenta importante para combater as infecções por GAS, e a prevenção primária é baseada no diagnóstico precoce e correto de infecções agudas por GAS (LIANG *et al.*, 2023).

Recomendações recentes nas Diretrizes Australianas para Prevenção, Diagnóstico e Tratamento da Febre Reumática Aguda e Doença Cardíaca Reumática de 2020 sugerem que a profilaxia secundária em pacientes diagnosticados com febre reumática aguda ou doença cardíaca reumática pode ser encurtada em alguns indivíduos sem envolvimento cardíaco. Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), incluindo ibuprofeno ou naproxeno, são considerados medicamentos de primeira linha. Essas drogas são usadas em altas doses no início; no entanto, após 1–2 semanas, a dose pode ser reduzida. Além disso, a terapia com inibidores da bomba de prótons deve ser administrada juntamente com a terapia de longo prazo. Pacientes com doença cardíaca reumática são recomendados para profilaxia de endocardite. Devido ao seu perfil de segurança menos favorável, a aspirina é utilizada como medicamento de segunda linha (FRANCZYK *et al.*, 2022).

CONCLUSÃO

O estudo da doença cardíaca reumática é demasiado importante, visto que esta doença é a principal causa de insuficiência cardíaca em crianças e adultos jovens, resultando em incapacidade e morte prematura e afetando gravemente a força de trabalho em países emergentes. Esta doença possui uma fisiopatologia multifatorial e complexa. No que tange a epidemiologia, é válido ressaltar que cerca de 80-85% das crianças com menos de 15 anos (cerca de 2 bilhões) vivem em áreas onde a DCR é endêmica. A única abordagem custo-

efetiva para prevenir a progressão da doença cardíaca reumática é a profilaxia secundária na forma de injeções de penicilina a cada 3 a 4 semanas para prevenir a infecção recorrente por estreptococos do grupo A, que causa episódios recorrentes de febre reumática aguda, o que leva à progressão da doença cardíaca reumática. A penicilina é a pedra angular do tratamento da febre reumática aguda e da doença cardíaca reumática. Sua segurança tem sido amplamente reconhecida e seu preço diminuiu substancialmente na medida em que mesmo os países

com menos recursos não devem ser dissuadidos de introduzir profilaxia e tratamento.

Deve-se salientar que o diagnóstico precoce aliado ao tratamento adequado é essencial para que prevenção das possíveis complicações relacionadas à doença, almejando reduzir a morbidade relacionada a tal. Por último, é importante que haja maior produção acadêmica acerca da análise e desenvolvimento de novas técnicas terapêuticas, com o intuito de ampliar o conhecimento na área e impactar positivamente aqueles que apresentam a doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

DASS, C. & KANMANTHAREDDY, A. Rheumatic heart disease. StatPearls, 25 jul. 2022.

FRANCZYK, B. *et al.* The Role of Inflammation and Oxidative Stress in Rheumatic Heart Disease. International Journal of Molecular Sciences, v. 23, p. 15812, 2022. doi: 10.3390/ijms232415812.

LIANG, Y. *et al.* The rise and fall of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease: a mini review. Frontiers in Cardiovascular Medicine, v. 10, 2023. doi: 10.3389/fcvm.2023.1183606.

MARIJON, E. *et al.* Rheumatic heart disease. The Lancet, v. 379, p. 9819, 2012. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61171-9.

RALPH, A. & CURRIE, B. 2022. Therapeutics for rheumatic fever and rheumatic heart disease. Australian Prescriber, v. 45, p. 104, 2022. doi: 10.18773/austprescr.2022.034.

SEITLER, S. *et al.* Cardiac imaging in rheumatic heart disease and future developments. European Heart Journal Open, v. 3, p. 60, 2023. doi: 10.1093/ehjopen/oeac060.

Capítulo 7

TETRALOGIA DE FALLOT: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

HAROLDO DUTRA LIMA¹

ISABELLA NUNES E CARVALHO DE VASCONCELOS COSTA¹

ISADORA ZANON SAMPAIO¹

IZABELLA MARTINS AUGUSTO PEREIRA BOTELHO¹

1. Discente - Medicina da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais - FCMMG, Belo Horizonte, MG - Brasil.

Palavras-chave

Tetralogia de Fallot; Cardiopatias congênitas; Defeito do septo ventricular.

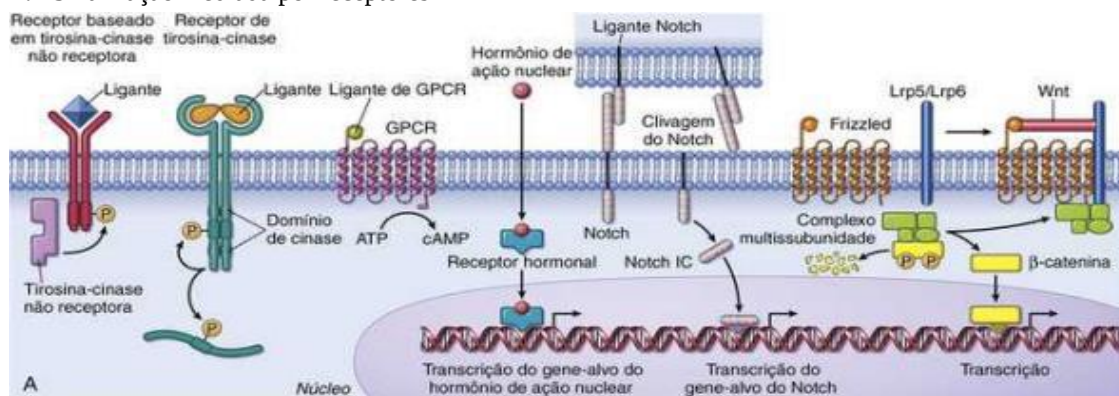
INTRODUÇÃO

A cardiopatia congênita (CC) é um termo geral usado para designar as anormalidades do coração ou dos grandes vasos, que estão presentes no nascimento. A maioria das cardiopatias congênitas origina-se de um defeito na embriogênese durante a 3ª e a 8ª semana de gestação, quando as principais estruturas se formam e começam a funcionar. Mutações nos genes JAG1 e NOTCH2 que codificam componentes da Via Notch estão

relacionados com a tetralogia de Fallot (KUMAR *et al.*, 2016).

A via Notch é importante no desenvolvimento embrionário e na determinação do destino celular. As proteínas receptoras da família Notch, ao interagirem com seus ligantes, são clivadas e subsequentemente deslocadas para o núcleo, onde formam um complexo de transcrição importante para o desenvolvimento embrionário (KUMAR *et al.*, 2016).

Figura 7.1 Sinalização mediada por receptores



Fonte: KUMAR *et al.*, 2016.

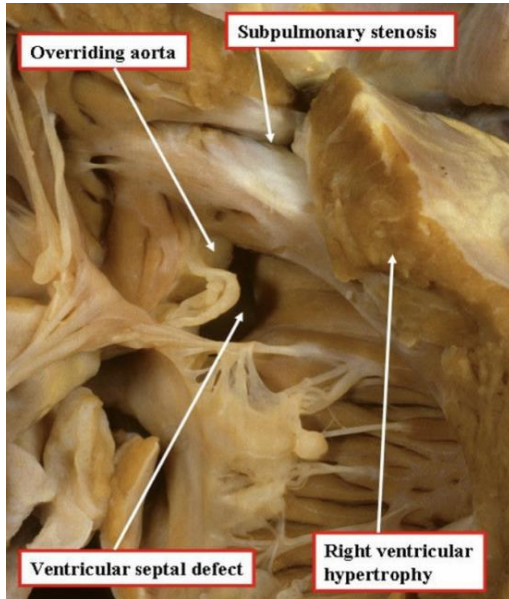
As cardiopatias mais graves são incompatíveis com a vida, enquanto defeitos que afetam câmaras individuais ou regiões isoladas do coração, são compatíveis. Dentre as alterações compatíveis com a vida, estão inclusos defeitos na septação, obstruções unilaterais e anomalias da via de saída (KUMAR *et al.*, 2016).

Os defeitos na septação incluem defeitos no septo atrial ou defeitos do septo ventricular. A lesão estenótica pode estar ao nível da valva cardíaca ou de toda a câmara cardíaca, como uma síndrome da hipoplasia do coração esquerdo. As anomalias de saída incluem o percurso inadequado dos grandes vasos a partir

da massa ventricular. Em geral, essas formas de cardiopatia congênita apresentam manifestações clinicamente importantes somente após o nascimento, sendo reveladas pela transposição da circulação fetal para a perinatal (KUMAR *et al.*, 2016).

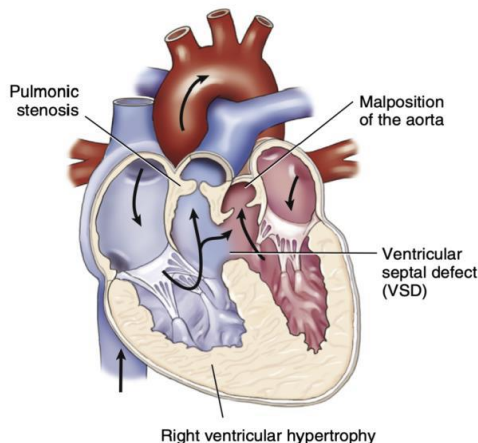
Há um amplo espectro de variabilidade anatômica dentro da tetrade de defeitos como: a clássica (**Figura 7.3**), onde há cavalgamento da aorta sobre o septo interventricular (dextro-posição da aorta) e comunicação interventricular; e as tetralogias de Fallot com transposição de grandes vasos (**Figuras 7.4, 7.5 e 7.6**), que podem cursar com ou sem a comunicação interventricular (KUMAR *et al.*, 2016).

Figura 7.2 Características cardinais da tetralogia de Fallot. Espécime autopsiado, aberto através da parede anterior do ventrículo direito



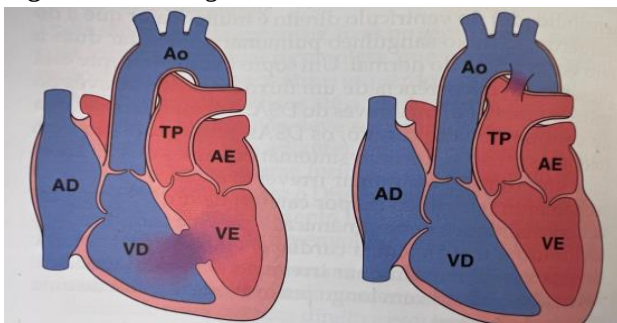
Fonte: BAILLIARD & ANDERSON, 2009.

Figura 7.3 Tetralogia de Fallot clássica



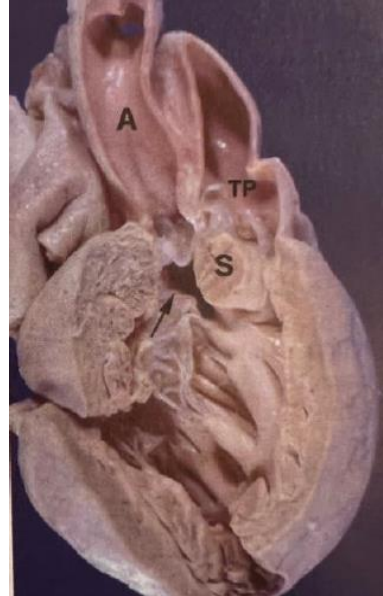
Fonte: FORMAN *et al.*, 2019.

Figura 7.4 Tetralogia de Fallot



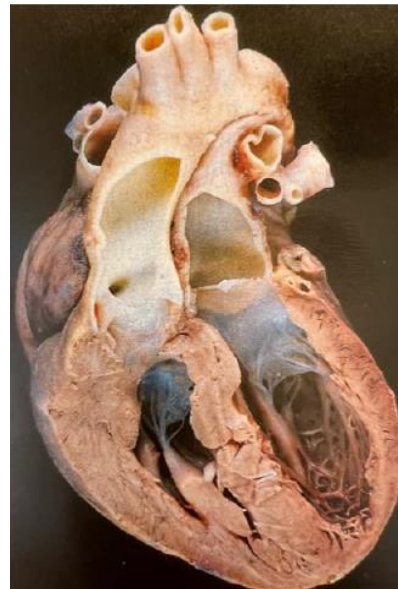
Legenda: A - Transposição de grandes vasos com comunicação interventricular; B - transposição de grandes vasos sem comunicação interventricular. Fonte: KUMAR *et al.*, 2016.

Figura 7.5 Tetralogia de Fallot: desvio anterior do septo interventricular provocando cavalgamento aórtico e estenose subpulmonar



Fonte: BRASILEIRO FILHO, 2022.

Figura 7.6 Tetralogia de Fallot: transposição de grandes vasos

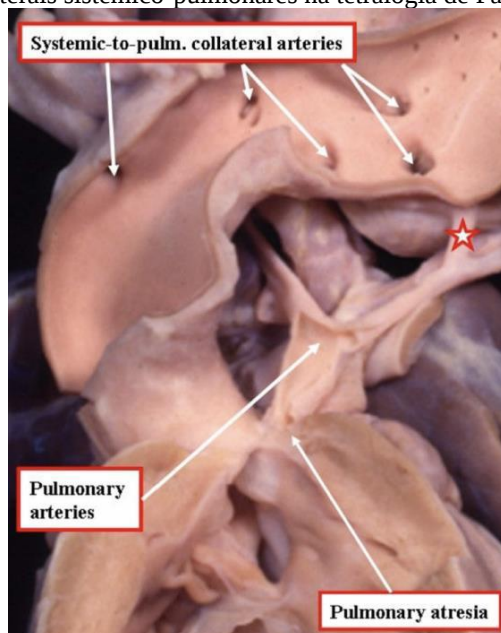


Fonte: KUMAR *et al.*, 2016.

Na tetralogia de Fallot extrema (**Figura 7.7**), há atresia do infundíbulo e da valva pulmonar e em tais casos é comum a existência de conexões naturais sistêmico-pulmonares (vasos colaterais), comunicando a aorta descendente com a rede arterial pulmonar (BRASILEIRO FILHO, 2022). O suprimento pulmonar é feito através de múltiplas artérias colaterais que se unem ao

suprimento arterial pulmonar intrapericárdico, ou, então, suprem diretamente os segmentos do pulmão (BAILLIARD & ANDERSON, 2009).

Figura 7.7 Atresia pulmonar e múltiplas artérias colaterais sistêmico-pulmonares na tetralogia de Fallot



Legenda: A estrela mostra a conexão entre uma das artérias colaterais e as artérias pulmonares intrapericárdicas. **Fonte:** BAILLIARD & ANDERSON, 2009.

O presente estudo tem como objetivo fornecer uma visão geral sobre os principais aspectos envolvidos na Tetralogia de Fallot: epidemiologia, fisiopatologia, etiologia e aconselhamento genético, diagnóstico pré-natal e diferencial, propedêutica médica e tratamento cirúrgico.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa realizada no período de outubro de 2022 a junho de 2023, utilizando artigos científicos disponíveis nas bases de dados PubMed e UpToDate. A pesquisa foi realizada a partir dos seguintes descritores: Tetralogia de Fallot; Cardiopatias congênicas e Defeito do septo ventricular. Inicialmente, foram encontrados 2.168 artigos,

os quais foram submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos científicos originais publicados entre os anos de 1993 e 2023, nos idiomas inglês e português e que abordavam a temática escolhida para o presente estudo. Foram selecionados artigos do tipo artigo original e de revisão sistemática. Já os critérios de exclusão foram: artigos de metanálise, artigos duplicados, artigos com abordagem distanciada do objetivo proposto e/ou estudos que não atendiam aos critérios de inclusão.

Após a aplicação dos artigos recuperados inicialmente aos critérios de seleção, restaram 11 artigos para a revisão, os quais foram utilizados para a realização da coleta de dados. Tais dados foram apresentados descritiva e detalhadamente com base na literatura médica disponível atualmente.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Epidemiologia

Estima-se que a tetralogia de Fallot ocorra em 3 de cada 10 mil nascidos vivos, representando até 10% das lesões cardíacas congênicas conhecidas. Além disso, é considerada a causa mais incidente de doença cardíaca cianótica em pacientes não neonatais (PERRY *et al.*, 1993).

Dados mais recentes, disponibilizados pela Organização Mundial da Saúde (OMS), revelam que a incidência estimada de cardiopatias congênicas varia de 0,8% nos países desenvolvidos até 1,2% nos países em desenvolvimento.

No Brasil, a média de nascidos vivos com cardiopatia congênita é de, aproximadamente, 29,8 mil casos por ano, sendo que 80% deles necessitam de intervenção cirúrgica realizada a partir do primeiro ano de vida (BRASIL, 2017).

Conforme dados disponibilizados pelo Ministério da Saúde, a tetralogia de Fallot é responsável por uma mortalidade neonatal de 60 a 70% do total de óbitos configurados como mortalidade infantil, sendo que 25% destes ocorrem no primeiro dia de vida. Nesse sentido, as cardiopatias congênitas são responsáveis por 10% do total de óbitos (BRASIL, 2017).

O prognóstico a longo prazo de indivíduos diagnosticados com tetralogia de Fallot tende a ser favorável devido à possibilidade de preservação da capacidade funcional. Entretanto, a gravidade da doença varia conforme as manifestações anatômicas individuais, sendo mais severas nos casos de maiores obstáculos e de graus mais avançados de hipoplasia pulmonar, clinicamente representados pelo grau de cianose (VILLAFANE *et al.*, 2013).

Fisiopatologia

A fisiopatologia da tetralogia de Fallot geralmente não depende do tamanho da comunicação interventricular (CIV). Durante a vida intrauterina, existe pouco fluxo através do CIV uma vez que as pressões ventriculares são iguais. No pós-natal, a direção de fluxo sanguíneo é determinada pelo caminho de menor resistência, portanto, depende principalmente da estenose subpulmonar que afeta a saída do sangue do ventrículo direito (WISE-FABEROWSKI *et al.*, 2019).

Os sintomas de insuficiência cardíaca congestiva resultam da hipercirculação pulmonar e podem ser observados em pacientes com grande CIV associado à obstrução mínima ao fluxo sanguíneo pulmonar (estenose subpulmonar pequena). Com obstrução moderada, a circulação pulmonar estará equilibrada devido a um fluxo bidirecional através do CIV (WISE-FABEROWSKI *et al.*, 2019).

Embora os pacientes sejam levemente dessaturados, com saturação de oxigênio variando em torno de 85 a 90%, a insuficiência cardíaca congestiva e a hipertensão pulmonar estão ausentes (WISE-FABEROWSKI *et al.*, 2019).

A hipoxemia significativa, com saturações < 80%, decorre de um grande *shunt* direito-esquerdo causado por uma estenose subpulmonar significativa ou uma atresia da valva. Nesses pacientes, a cianose estará presente e sua cronicidade pode resultar em baqueteamento digital e eritrocitemia (WISE-FABEROWSKI *et al.*, 2019).

A estenose subpulmonar tem um componente dinâmico e, em situações de agitação ou irritabilidade, promove um desequilíbrio na circulação, com fluxo predominante da direita para a esquerda através do CIV. Este tipo de episódio é frequentemente descrito como uma crise hipercianótica. Nestas circunstâncias, a cianose intensifica e pode levar à síncope. Embora esses episódios sejam temporários, eles podem aumentar em frequência com a obstrução progressiva da valva (WISE-FABEROWSKI *et al.*, 2019).

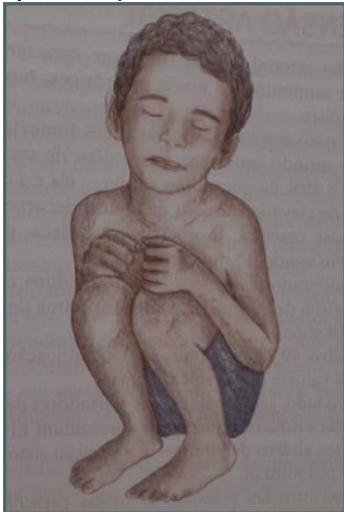
O tratamento para a hipercianose pode incluir suplementação com oxigênio, sedação, administração de volume e colocar o paciente na posição joelho-peito. Em casos extremos, pode ser necessária a administração de feni-lefrina (5 a 20 µg/kg) (WISE-FABEROWSKI *et al.*, 2019).

Muitas crianças estão sujeitas a “crises de hipóxia” após algum esforço, que se caracteriza por aumento da cianose, taquipneia, e perda de consciência. A causa é o espasmo do infundíbulo do ventrículo direito. É uma situação grave e com alta mortalidade (PORTO & PORTO, 2022).

Nas crianças de mais idade, é possível observar a “posição de cócoras” que elas

adotam intuitivamente, após esforço físico, para aliviar seus sintomas. Admite-se que, nessa posição, haja aumento da resistência arterial periférica que se transmite à raiz da aorta e ao ventrículo esquerdo, redundando em diminuição do *shunt* direita-esquerda e consequentemente aumento do fluxo pulmonar (**Figura 7.8**) (PORTO & PORTO, 2022).

Figura 7.8 Criança com tetralogia de Fallot na “posição de cócoras” após esforço físico



Fonte: PORTO & PORTO, 2022.

À inspeção do tórax, pode-se observar abaulamento precordial, indicativo da hipertrofia ventricular direita (PORTO & PORTO, 2022).

À ausculta, encontra-se uma 2ª bulha cardíaca única (formada exclusivamente pelo fechamento da valva aórtica que está anteriorizada, pela sua dextroposição), de alta intensidade e de qualidade metálica, mais audível no foco tricúspide. Pode-se ouvir, também, um sopro sistólico de ejeção, na área pulmonar, que termina sempre antes do componente aórtico da 2ª bulha (PORTO & PORTO, 2022).

O eletrocardiograma evidencia hipertrofia de ventrículo direito. A radiografia de tórax mostra um coração de tamanho normal ou

hipertrofia do ventrículo direito, além da diminuição da circulação pulmonar (**Figura 7.2**) (PORTO & PORTO, 2022).

Etiologia e aconselhamento genético

A etiologia é multifatorial e pode ocorrer nas trissomias dos cromossomos 21, 18 e 13. Entretanto, estudos têm apontado para uma associação muito mais frequente com microdeleções do cromossomo 22. Até um quinto dos pacientes com tetralogia e estenose pulmonar e dois quintos daqueles com tetralogia e atresia pulmonar possuem microdeleções do cromossomo 22q11.2 (BAILLIARD & ANDERSON, 2009).

O risco de recorrência em uma família é de aproximadamente 3%. Associações com ingestão materna de ácido retinóico durante o primeiro trimestre, diabetes mal controlado e fenilcetonúria não tratada também foram descritas (BAILLIARD & ANDERSON, 2009).

Mutações nos genes JAG1 e NOTCH2 que codificam componentes da Via Notch também estão relacionados com a tetralogia de Fallot (KUMAR *et al.*, 2016).

Diagnóstico pré-natal e diagnóstico diferencial

A anatomia intracardíaca em pacientes com tetralogia é relativamente uniforme e pode ser avaliada por ecocardiografia. A heterogeneidade da vasculatura pulmonar é mais bem avaliada com angiotomografia (para abordar o envolvimento das vias aéreas) e cateterismo para definir o local e o fornecimento (duplo, único ou fantasma) dos vasos para segmentos pulmonares individuais (WISE-FABEROWSKI *et al.*, 2019).

A tetralogia de Fallot pode ser diagnosticada no pré-natal a partir de 12 semanas de gestação.

Em um estudo de base populacional, no entanto, apenas metade dos casos foram detectados durante a triagem ultrassônica obstétrica de rotina, sendo que os pacientes encaminhados para ecocardiografia fetal com suspeita de tetralogia de Fallot são aqueles que apresentam os fenótipos mais graves (BAILLIARD & ANDERSON, 2009).

Outras razões para encaminhamento para ecocardiografia fetal incluem a descoberta de malformações extracardíacas ou anomalias cromossômicas conhecidas. Como resultado, pacientes encaminhados para ecocardiografia fetal tendem a ter piores resultados quando comparados aos pacientes diagnosticados no pós-natal (BAILLIARD & ANDERSON, 2009).

O feto com tetralogia pode ter parto vaginal, mas devem ser feitos esforços para que o parto ocorra em um centro onde haja disponibilidade de cardiologistas pediátricos para auxiliar no cuidado pós-natal (BAILLIARD & ANDERSON, 2009).

O diagnóstico diferencial de qualquer paciente cianótico com sopro incluirá hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido, além de outras lesões cianóticas como estenose pulmonar crítica, malformação de Ebstein, troncos arteriais transpostos, tronco arterial comum, conexão venosa pulmonar totalmente anômala e atresia tricúspide (BAILLIARD & ANDERSON, 2009).

Propedêutica médica

O diagnóstico pré-natal de TOF é uma realidade cada vez mais comum devido aos avanços tecnológicos do ultrassom ginecológico e da ecocardiografia fetal. O diagnóstico pré-natal é importante por permitir planejamento do parto e manejo perinatal adequado. O diagnóstico pós-natal é, em sua maioria, feito

através da realização de um ecocardiograma. Durante a avaliação da TOF também podem ser realizados eletrocardiograma e radiografia de tórax, entretanto, os resultados desses exames são apenas sugestivos de TOF e não conclusivos. Para obter informações anatômicas adicionais, podem ser realizados tomografia computadorizada, ressonância magnética e cateterismo cardíaco (DOYLE, 2023).

Tratamento cirúrgico

O tratamento do TOF, durante o período neonatal, não é necessário para a maioria dos indivíduos diagnosticados, com exceção de estenose infundibular grave associada à cianose. Nesse caso, o manejo adequado consiste na utilização de prostaglandinas para promover a vasodilatação arterial sistêmica e pulmonar, além de intervenção cirúrgica precoce (CUNNINGHAM *et al.*, 2016).

Eventualmente, pacientes com TOF podem evoluir para crise hipoxêmica, considerada como uma emergência médica, cujo manejo consiste na oxigenoterapia, adoção da postura genupeitoral, infusão rápida de volume por meio de acesso intravenoso, administração de morfina e, ocasionalmente, de bicarbonato para correção do quadro de acidose metabólica. Em determinados casos, está indicada, também, a utilização de vasopressores. Medidas de prevenção dessa crise incluem evitar a irritabilidade da criança, administrar fármacos sedativos e realizar métodos de alívio à obstrução nasal (CUNNINGHAM *et al.*, 2016).

O tratamento da TOF envolve intervenção cirúrgica em todos os casos, sendo que a intervenção médica será determinada com base no grau de obstrução da via de saída do ventrículo direito. O reparo cirúrgico completo é realizado na maioria dos portadores, como intervenção inicial, antes de 1 ano de idade.

Alguns pacientes podem necessitar de outros procedimentos como *shunts* paliativos, *stents* na via de saída do ventrículo direito e *stents* ductais antes da realização do reparo cirúrgico (DOYLE, 2023).

Em linhas gerais, a reparação cirúrgica consiste no fechamento do defeito do septo ventricular e no alargamento da via de saída do ventrículo direito, e tem como objetivo aliviar a obstrução da via de saída do ventrículo direito e separar completamente a circulação sistêmica e a circulação pulmonar, preservando a função do ventrículo direito e minimizando a incompetência da válvula pulmonar após o procedimento (DOYLE, 2023).

A administração de propranolol por via oral (dose: 1-4 mg/ kg/ dia) no pré-operatório é fator relevante para prevenir a ocorrência de crise hipoxêmica durante o procedimento cirúrgico e, possivelmente, é associada à diminuição do risco de taquicardia juncional no pós-operatório imediato. Recomenda-se, também, o acompanhamento com cardiologista pediátrica e a profilaxia de endocardite bacteriana (DOYLE, 2023).

A principal vantagem da realização desse procedimento no período neonatal é a redução do número final de procedimentos que o paciente precisaria fazer. Em contrapartida, a realização desses procedimentos nessa fase inicial da vida do paciente pode tornar o procedimento mais arriscado. Apesar disso, a mortalidade perioperatória dos pacientes submetidos a essa cirurgia varia de 0 a 3% (DOYLE, 2023).

A longo prazo, pacientes que realizaram esse procedimento podem apresentar regurgitação

pulmonar crônica associada ao alargamento do ventrículo direito, obstrução residual da via de saída do ventrículo direito, disfunção do ventrículo direito, dilatação aórtica, insuficiência da válvula ártica, arritmias e morte súbita cardíaca (DOYLE, 2023).

É importante que esses pacientes façam acompanhamento continuado com cardiologista especializado em doenças cardíacas congênitas. É aconselhável que seja um acompanhamento, no mínimo anual, com a realização de exames como, por exemplo, ecocardiograma, ECG, holter, ressonância magnética cardíaca e testes de condicionamento físico (DOYLE, 2023).

De forma geral, pacientes que realizaram a cirurgia corretiva têm bom prognóstico a longo prazo, principalmente se comparado ao prognóstico dos pacientes que não realizam reparo cirúrgico, já que metade dos pacientes não sobrevive aos primeiros anos de vida ou, então, morre antes da terceira década de vida (DOYLE, 2023).

CONCLUSÃO

É válido ressaltar a necessidade e a relevância de novos estudos acerca do tema proposto, com intuito de proporcionar novos conhecimentos e, consequentemente, uma análise mais precisa, do ponto de vista médico sobre as principais áreas de conhecimento, dentro da Medicina, associadas à tetralogia de Fallot, sendo elas: Pediatria, Cardiologia, Epidemiologia, Fisiologia, Genética Médica, Propedêutica e Cirurgia Cardiovascular.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BAILLIARD, F. & ANDERSON, R.H. Tetralogy of Fallot. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, v. 13, 2009. doi: 10.1186/1750-1172-4-2.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 1.727, de 11 de julho de 2017. Aprova o Plano Nacional de Assistência à Criança com Cardiopatia Congênita. *Diário Oficial da União*, Brasília, 12 jul. 2017.
- BRASILEIRO FILHO, G. *Bogliolo patologia*. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2022.
- CUNNINGHAM, M.E.A. *et al.* Optimal timing for elective early primary repair of tetralogy of Fallot: analysis of intermediate term outcomes. *The Annals of Thoracic Surgery*, v. 103, p. 845, 2016. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.07.020.
- DOYLE, T. Tetralogy of Fallot (TOF): pathophysiology, clinical features, and diagnosis. *UpToDate*, 4 apr. 2023.
- FORMAN, J. *et al.* A review of Tetralogy of Fallot and postoperative management. *Critical Care Nursing Clinics of North America*, v. 31, p. 315, 2019. doi: 10.1016/j.cnc.2019.05.003.
- KUMAR, V. *et al.* *Patologia: bases patológicas das doenças*, 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier/Medicina Nacionais, 2016.
- PERRY, L.W. *et al.* Congenital heart disease: perspective in pediatric cardiology: epidemiology of congenital heart disease, the Baltimore-Washington Infant Study 1981–89. Armonk: Futura, 1993.
- PORTO, C.C. & PORTO, A.L. *Semiologia médica*. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2022.
- VILLAFANE, J. *et al.* Hot topics in tetralogy of Fallot. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 62, 2155, 2013. doi: 10.1016/j.jacc.2013.07.100.
- WISE-FABEROWSKI, L. *et al.* Tetralogy of Fallot: Everything you wanted to know but were afraid to ask. *Pediatric Anesthesia*, v. 29, p. 475, 2019. doi: 10.1111/pan.13569.

Capítulo 8

RELATO DE CASO: ASSOCIAÇÃO ENTRE A RESISTÊNCIA AO CLOPIDOGREL E A TROMBOSE DE *STENT*

BRUNO DE SOUZA BARROS DA COSTA¹
BRUNO SOUTO ESSES¹
CAROLINE MATOS DE SOUZA FRANCO RÊGO¹
MARCUS VINICIUS COPELLO¹

1. Discente - Medicina da Instituição Técnico Educacional Souza Marques.

Palavras-chave

Resistência ao clopidogrel; Trombose; Intervenção coronariana.

INTRODUÇÃO

A trombose de *stent* é caracterizada por evidência angiográfica de trombo recém-formado em um segmento de *stent* anterior. A utilização de esquemas terapêuticos com indicação de antiagregante plaquetário é certamente uma grande aliada para indivíduos que necessitam de intervenção percutânea (OLIVEIRA, 2001).

A resistência ao clopidogrel é definida como a instabilidade deste fármaco em inibir agregação plaquetária, garantida com exames laboratoriais por diversos fatores relacionados ao paciente. Assim, novos antiagregantes vêm surgindo para suprir essa necessidade, garantindo um tratamento eficaz e duradouro para indivíduos com tal indicação (SERRANO JR, 2019).

O objetivo do estudo foi relacionar a resistência ao clopidogrel com a trombose de *stent* a partir do relato de caso que será abordado.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, 49 anos, chega ao hospital com dor precordial típica com duração superior a 12 horas, ECG de entrada com elevação do segmento ST na parede anterior. Foi encaminhado para o serviço de hemodinâmica pois não foi realizada a trombólise devido ao tempo do ΔT . A angioplastia foi realizada com sucesso na artéria coronária direita com implante de dois *stents* farmacológicos e na artéria descendente anterior com implantação bem-sucedida de um *stent* farmacológico.

Paciente após 41 dias de procedimento voltou a apresentar quadro de dor típica precordial e após a realização do ECG, notou-se extensa zona inativa na parede anterior, com presença de onda Q patológica e amputação da

onda R. Paciente fazia uso contínuo de AAS e clopidogrel. Realizou cateterismo, no qual o paciente foi diagnosticado com trombose de *stent*. Foi realizada nova angioplastia, na qual o paciente manteve-se estável, recebendo alta hospitalar com prescrição médica para uso de AAS associado a prasugrel.

CONCLUSÃO

De acordo com ensaios clínicos conduzidos pelo Academic Research Consortium no ano de 2006, a trombose de *stent* pode ser classificada de acordo com o tempo de trombose após intervenção coronária percutânea. A trombose de *stent* pode ser classificada como precoce (até 30 dias) ou tardia (após 30 dias da intervenção) (GROVE & KRISTENSEN, 2007).

Na trombose precoce de *stent* é importante analisar tanto os fatores de risco dos procedimentos quanto as condições específicas do paciente. A respeito de procedimento cirúrgico, a presença de dissecação residual e doença residual proximal ou distal à lesão do *stent* são importantes fatores de risco para trombose precoce de *stent*.

Quanto à trombose tardia de *stent*, a principal causa é a falha precoce do *stent*, devido à expansão e aposição incompleta do *stent*. Sabe-se, também, que fatores específicos do paciente também influenciam essa condição, como: função ventricular, diabetes mellitus e resposta inadequada a terapia antiplaquetária (antagonistas de ADP).

O paciente em evidência foi diagnosticado com trombose de *stent* tardia. No caso apresentado, não é possível afirmar se o evento trombótico ocorreu por resistência ao clopidogrel, pois não foram realizados estudos complementares, como provas de função plaquetária a partir do teste Verifynow P2Y12. Entretanto, o uso do clopidogrel tem se

tornando cada vez mais restrito àqueles indivíduos que, por algum motivo, não conseguem usufruir da eficácia de drogas mais atuais e potentes como ticagrelor e prasugrel,

novas drogas nível de evidência A de classe I recomendadas pela Diretriz Europeia (BYRNE *et al.*, 2015).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BYRNE, R.A. *et al.* Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Grüntzig Lecture ESC 2014. *European Heart Journal*, v. 36, p. 3320, 2015. doi: 10.1093/eurheartj/ehv511.

GROVE, E.C.L. & KRISTENSEN, S.D. Stent thrombosis: definitions, mechanisms and prevention. *E-journal of the ESC Council for Cardiology Practice*, v. 5, 2007.

OLIVEIRA, G.M.M. Antiagregantes plaquetários. *Revista Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro*, v. 14, 2001.

SERRANO JR, C.V. *et al.* Posicionamento sobre antiagregantes e anticoagulantes plaquetários em cardiologia. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 113, p. 111, 2019. doi: 10.5935/abc.20190128.

Capítulo 9

A MÁ ALIMENTAÇÃO E O SEDENTARISMO RELACIONADOS A PROBLEMAS CARDIOVASCULARES

ANA LUIZA MICHELINI MEDEIROS LOPES¹
ANA JÚLIA VIEIRA¹
EDUARDA SOUSA SOUTO¹
ÉRICA ANDRADE CARVALHO ROSA¹
GABRIELA SALES MEYER¹
GABRIELLY RODRIGUES FERREIRA¹
GRAZIELLY CÉSAR DE OLIVEIRA¹
JÚLIA FREITAS OLIVEIRA¹
MYRELE DA SILVA PEDRO¹
RHAISSA VASCONCELOS MELO¹

1. Discente - Universidade de Rio Verde, Goianésia-GO.

Palavras-chave
Doenças cardiovasculares; Sedentarismo; Má alimentação.

INTRODUÇÃO

A doença cardiovascular é uma das principais causas de morbidade e mortalidade. Múltiplos estudos epidemiológicos associam a composição da dieta aos seus principais fatores de risco. A Organização Mundial da Saúde (OMS) reiterou recentemente que o consumo de dietas inadequadas, juntamente com a inatividade física, está entre os dez principais fatores determinantes de mortalidade (LOTTENBERG, 2009).

Essas doenças geralmente causam limitações no trabalho e na vida social, além de impactar negativamente na qualidade socioeconômica, contribuindo para a alta morbidade e mortalidade (CIPRIANO JR *et al.*, 2014).

Sabe-se que a má alimentação é um dos principais malefícios do mundo globalizado. Alimentos industrializados e instantâneos com concentrados de gorduras saturadas e trans estão cada vez mais presentes na sociedade, representando um fator ratificante para o aumento das doenças cardiovasculares, como a aterosclerose. Os padrões dietéticos modulam aspectos do processo aterosclerótico, como níveis lipídicos no plasma, resistência à insulina, metabolismo glicídico, pressão arterial, fenômenos oxidativos, função endotelial e inflamação vascular. O padrão alimentar interfere na probabilidade de eventos ateroscleróticos (SOUSA *et al.*, 2018).

Assim, já é bem estabelecido na literatura que a quantidade e o tipo de gordura alimentar exercem influência direta sobre fatores de risco cardiovascular, tais como a concentração de lipídeos e de lipoproteínas plasmáticas, bem como sua associação a processos inflamatórios (LOTTENBERG, 2009).

Além disso, o sedentarismo também é uma das causas mais relacionadas a doenças car-

diovasculares, haja vista que os baixos níveis de atividade física colaboram para o quadro, uma vez que os fatores de risco se acumulam, reforçando a ideia de desenvolver alguma DCV. A obesidade e a inatividade física também foram positivamente associadas ao risco de desenvolvimento de DCV, sendo os fatores de risco mais significativos. Segundo a American Heart Association (AHA), o sedentarismo, assim como a hipertensão, a dislipidemia, o tabagismo e a obesidade, é um risco cardiovascular significativo, já que contribui diretamente para o aumento do índice de massa corporal (IMC).

Nesse prisma, o presente estudo tem como objetivo correlacionar o sedentarismo e a má alimentação às DCVs.

MÉTODO

Realizou-se uma revisão bibliográfica descritiva no período de janeiro a julho de 2023, utilizando as bases de dados SciELO, PubMed e Google Acadêmico. Utilizou-se os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) “doenças cardiovasculares”, “alimentação” e “sedentarismo”. A pergunta norteadora foi “Como a má alimentação e o sedentarismo corroboram para o desenvolvimento das DCVs?”. Desta busca, foram encontrados 30 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de exclusão. Os critérios de exclusão foram artigos duplicados e artigos que não englobavam a proposta em questão.

Após a aplicação dos critérios de exclusão, foram selecionados 22 artigos publicados nos últimos 20 anos, com ênfase nos últimos cinco anos. Dessa forma, identificou-se os artigos que abordavam o tema de forma mais precisa e atual. Os resultados foram apresentados em gráficos e de forma descritiva, divididos em categorias mencionadas na discussão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Sedentarismo

No que tange ao sedentarismo, foram considerados sedentários todos aqueles que não realizavam atividade física regular por no mínimo 30 minutos três vezes por semana (OLBRICH *et al.*, 2009) ou que faziam uso de equipamentos eletrônicos (computador, televisão e/ou videogame) por tempo igual ou superior a 2 horas diárias, definido como “tempo de tela” (COSTA *et al.*, 2017).

O avanço tecnológico e a automação de muitos aspectos do cotidiano da sociedade moderna resultaram em menor necessidade de atividade física para realização de tarefas básicas, tanto domésticas quanto profissionais, tornando a rotina cada vez mais sedentária.

O estilo de vida sedentário apresenta inúmeros pontos negativos à saúde, principalmente no que diz respeito às doenças cardiovasculares, pois, sabe-se que as doenças cardiovasculares possuem importantes e bem estabelecidos fatores de risco para o seu desenvolvimento e/ou agravamento, os quais podem ser classificados como mutáveis e imutáveis. Dentre os fatores de risco que podem ser minimizados ou modificados ao longo da vida estão, principalmente, os hábitos de vida, quais sejam, sedentarismo, má alimentação, doenças crônicas (hipertensão, diabetes mellitus, dislipidemias), vícios relacionados ao abuso de álcool e tabaco, além do estresse e da ansiedade, que devem ser destacados sobretudo entre os jovens na dinâmica social atual que os imerge em um universo de pressões e cobranças (COSTA *et al.*, 2017).

Segundo o Departamento de Saúde Americano (2001), o sedentarismo constitui um dos principais FR para DCV, sendo um dos maiores inimigos da saúde pública no mundo. Há evidências da relação entre estilo de vida,

consumo de álcool, tabaco e sedentarismo como fatores que representam 40% dos problemas de saúde pública a nível mundial, onde o último tem maior prevalência na atualidade, principalmente em casos de morbimortalidade (MENDONÇA, 2016).

Entendemos atividade física como o movimento do corpo que resulta em gasto de energia e comportamento sedentário (CS) como prática de atividade física inferior a três vezes por semana. Esse comportamento associado a uma alimentação inadequada, resulta em um acúmulo de energia (caloria) vital para o ser humano que quando não utilizada é absorvida e guardada, gerando acúmulo de gordura e, conseqüentemente, o sobrepeso e a obesidade (MENDONÇA, 2016).

Problemas cardiovasculares relacionados aos hábitos de vida

Aterosclerose

A aterosclerose (AT) é uma doença crônica, na qual um infiltrado subendotelial de lipoproteínas acarreta lesões arteriais. Tem sido considerada uma doença inflamatória crônica, com atuação tanto da imunidade inata quanto adaptativa, com participação de macrófagos e linfócitos no processo aterosclerótico.

O sedentarismo é um importante fator de risco para a aterosclerose, logo, o exercício físico regular é de grande relevância na prevenção e no controle das DCV. É observado que os indivíduos que praticam atividades físicas têm níveis menores de triacilgliceróis e maiores de HDL em comparação aos sedentários. O nível elevado de HDL atua sobre a oxidação do LDL, levando a uma diminuição na formação de novas placas ateroscleróticas (WILLIAMS *et al.*, 2002).

Outro fator de risco importante são os hábitos alimentares, pois, quando os níveis de

colesterol sérico são diminuídos por meio de dietas, observa-se uma descida na taxa de progressão da doença aterosclerótica, ocorrendo regressão de algumas placas e uma redução no risco de eventos cardiovasculares. É importante lembrar que os lipídios da dieta estão intimamente relacionados ao desenvolvimento e/ou regressão da aterosclerose (KANDEL & WILSON, 1995).

Observou-se que as alterações da aterosclerose são decorrentes do carreamento de LDL plasmático, que é capaz de permear e se depositar na região da íntima arterial; por conseguinte, é oxidado em consequência do acúmulo de radicais livres que são gerados nesta região. Essa oxidação gera um estresse local e induz células musculares lisas da camada íntima a produzirem substâncias quimioatratantes que são capazes de induzir a migração de monócitos, que se deslocam do plasma para dentro da camada íntima e se diferenciam em macrófagos ativados capazes de fagocitar o LDL. Consequentemente, ocorre a formação das células espumosas (REIS, 2019).

O padrão dominante é a aterosclerose, caracterizada pela formação de placas fibrosas na íntima, que quase sempre exibem um centro grumoso rico em lipídios (REIS, 2019).

A distribuição das placas ateroscleróticas nos seres humanos é característica. A aorta abdominal geralmente é muito mais afetada que a aorta torácica, e as lesões aórticas tendem a ser muito mais proeminentes em torno da origem (óstios) de seus principais ramos (REIS, 2019).

Embora qualquer órgão ou tecido do corpo possa ser afetado, a doença aterosclerótica sintomática localiza-se mais frequentemente nas artérias que suprem o coração, o cérebro, os rins, os membros inferiores e o intestino delgado. As principais consequências desta do-

ença são infarto do miocárdio (ataque cardíaco), infarto cerebral (acidente vascular encefálico) e aneurisma da aorta. Por conseguinte, os dados epidemiológicos da aterosclerose são expressos em grande parte em termos da incidência ou do número de mortes causadas por cardiopatias isquêmicas. A aterosclerose também é responsável por outras consequências da redução aguda ou crônica da perfusão arterial, como gangrena das pernas, oclusão mesentérica, morte cardiopática, súbita, cardiopatia isquêmica crônica e encefalite isquêmica (REIS, 2019).

Acidente vascular cerebral

A exposição cada vez mais precoce aos diversos fatores de risco relacionados ao estilo de vida tem aumentado os casos de acidente vascular cerebral (AVC).

O sinal mais frequente do AVC ocorre com maior incidência na fase adulta. Em geral, se caracteriza pela fraqueza repentina ou dormência da face, braço ou perna, podendo afetar o corpo todo, ou apenas um lado. Outros sinais também são frequentes, como dificuldade de falar ou compreender, diminuição ou perda de consciência, dor de cabeça intensa, acuidade auditiva, perda de coordenação e equilíbrio, alteração cognitiva, tontura e até mesmo confusão mental. Em uma lesão muito grave, pode ocorrer morte súbita (POMPERMAIER *et al.*, 2020).

Doenças cardiovasculares são um grande fator de risco para o acidente vascular cerebral. Massaro e Lip (2016) relatam que a incidência de AVC é significativamente mais alta em pacientes com o diagnóstico de fibrilação atrial, com alguns dados relatando que há um aumento de até cinco vezes maior no risco de AVC. A fibrilação atrial vem sendo diretamente responsável por uma grande parte dos AVC

isquêmicos com o aumento da idade na população (POMPERMAIER *et al.*, 2020). Observa-se que a doença cardiovascular está associada à aterosclerose e hipertensão, o que reforça o risco de AVC. Isso comprova a associação entre sedentarismo e risco para o AVC, visto que a aterosclerose representa a principal causa da doença cerebrovascular (RODRIGUES *et al.*, 2013).

O baixo nível de atividade física dos indivíduos também é um grande fator de risco para o AVC, colaborando para o surgimento de outras doenças cardiovasculares e o aumento das incapacidades dos indivíduos. A obesidade vai aumentar o risco de desenvolver AVC, independentemente da idade (LIMA *et al.* 2016). Dessa forma, o controle dos fatores de risco cardiovasculares colaboram efetivamente para prevenir o AVC (WOLOSKER & FAUSTINO, 2018).

Hipertensão arterial

O sedentarismo é um dos fatores que contribuem para a elevação da pressão arterial. Muitos estudos mostram que a atividade física regular auxilia na prevenção e no tratamento da hipertensão arterial e reduz o risco cardiovascular e mortalidade. A atividade física aumenta a vascularização sanguínea (consequentemente, o músculo cardíaco se torna mais forte), reduz as taxas de colesterol e eleva o HDL (que protege contra a formação de placas de gorduras nas artérias) e combate a hipertensão, reduzindo os níveis da pressão arterial (BALDIN, 2009).

Nos exercícios de baixa e regular intensidade, algumas pesquisas mostraram redução de mortalidade cardiovascular em torno de 20%. O sedentarismo e a hipertensão têm relações estreitas, mostrando que a inatividade física incrementa o sobrepeso e a

obesidade, eleva os triglicerídeos, reduz o HDL-colesterol e converge para o aumento de cintura abdominal, culminando na elevação da pressão arterial sistêmica (ROSSI *et al.*, 2012).

Os maus hábitos de alimentação é o que dificulta a compensação da doença e suas complicações. O excesso do consumo de sódio contribui para a hipertensão arterial, leva à retenção de líquidos e aumenta o volume de sangue no corpo, o que pressiona as artérias e eleva a pressão arterial causando dano cardiovascular, falência renal e acidente vascular cerebral (WHO, 2003). Para a prevenção e o tratamento da hipertensão arterial, é necessário diminuir o consumo de gorduras saturadas, colesterol, ácidos graxos trans e açúcar e aumentar o consumo de fibras e vitaminas com função antioxidante (MARCONDELLI *et al.*, 2004).

Epidemiologia

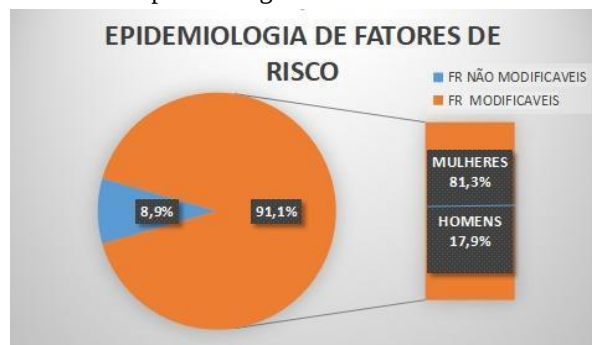
As DCVs possuem prevalência numerosa no território brasileiro, cerca de 14 milhões de pessoas convivem com alguma DCV (aterosclerose, AVC, HAS e etc). Elas ocasionam um grande número de óbitos: pelo menos 400 mil pessoas por ano, correspondendo a 30% das mortes. Estas poderiam ser reduzidas em até 80% com a adequação da alimentação, prática de atividade física e acompanhamento médico (BRASIL, 2022).

Antigamente, os indivíduos que eram acometidos com DCV estavam principalmente na 5ª ou 6ª década de vida, mas, com novos hábitos de vida, a sociedade tornou-se sedentária. Com má alimentação e casos de sobrepeso e obesidade, as DCVs em jovens tiveram um aumento significativo (MENDONÇA, 2016).

Ao observar a epidemiologia foi possível constatar a presença de fatores de risco modificáveis e não modificáveis. Os não

modificáveis são os fatores genéticos e biológicos, enquanto os modificáveis são as causas comportamentais e ambientais, com maior prevalência no público feminino, como demonstrado no **Gráfico 9.1** (MENDONÇA, 2016).

Gráfico 9.1 Epidemiologia de fatores de risco



Manifestações clínicas

Os pacientes com problemas cardiovasculares podem apresentar diversos sintomas e, a depender do órgão que está acometido, os sinais podem ser mais específicos. Os sintomas podem ser identificados de forma precoce, mas, em grande parte, principalmente em países subdesenvolvidos, a identificação e o tratamento são de baixa incidência. Em pacientes que possuem DCV, foi evidenciado a tríade fadiga-dispneia-edema (PEREIRA *et al.*, 2011).

Ao correlacionar doenças cardiovasculares e o sexo feminino, é possível observar a prevalência da doença no período do climatério/menopausa devido a modificações morfológicas, essencialmente pela redução de hormônios, como, por exemplo, o estrogênio. Por ter sinais e sintomas semelhantes, essa deficiência hormonal está diretamente ligada ao sistema vascular, logo, por esse motivo, há maior incidência nessa faixa etária (VARGAS *et al.*, 2021).

Tratamento não farmacológico

Segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), as principais recomendações não medicamentosas para prevenção primária da HAS são: redução de peso (se necessário), alimentação saudável, consumo controlado de sódio e álcool, ingestão de potássio e combate ao sedentarismo e ao tabagismo. Em posicionamento recente, a Austrian Nutrition Society coloca como principais fatores nutricionais com maior impacto sobre a pressão arterial: redução do consumo de sal, dieta rica em potássio, controle do peso, dieta estilo DASH (*Dietary Approach to Stop Hypertension*) rica em frutas, legumes e produtos lácteos com baixo teor de gordura, pobre em gorduras saturadas, gorduras totais e colesterol e restrita em sódio, além da moderação do consumo de álcool.

Todos os indivíduos com dislipidemia isolada e aqueles com risco cardiovascular aumentado devem ser orientados para a seguir medidas não farmacológicas relacionadas à mudança do estilo de vida. Quanto aos efeitos de uma dieta com baixo teor de gordura e da dieta mediterrânea, um estudo brasileiro buscou identificar os mecanismos de tais padrões dietéticos nos marcadores de função endotelial, estresse oxidativo e inflamação após síndromes coronárias agudas, em pacientes estáveis, como estratégias de prevenção secundária. Ambas as dietas foram eficazes na redução do índice de massa corporal, da pressão arterial, aumento do HDL-colesterol e redução do LDL-colesterol, e vasodilatação, efeitos metabólicos potencialmente relacionados com a ateroproteção (SCHUSTER *et al.*, 2015).

Assim, a American Heart Association preconiza a importância de incluir vegetais, frutas e grãos integrais na alimentação, pois são alimentos que contêm fibras alimentares e

antioxidantes que são importantes para prevenção e controle das DCVs.

Embora o plano alimentar ideal deva ser individualizado, fatores dietéticos que são benéficos para perda e manutenção de peso, bem como para a redução do risco cardiovascular, devem ser recomendados a todos os indivíduos como prevenção primária (SCHUSTER *et al.*, 2015).

A prática de atividade física pode prevenir o surgimento precoce e atuar no tratamento de diversas doenças metabólicas, além de interferir positivamente na capacidade funcional de adultos e idosos (COELHO & BURINI, 2009).

Os mecanismos que ligam a atividade física à prevenção e ao tratamento de doenças cardiovasculares envolvem principalmente a redução da adiposidade corporal, a queda da pressão arterial, a melhora do perfil lipídico e da sensibilidade à insulina, o aumento do gasto energético, da massa e da força muscular, da capacidade cardiorrespiratória, da flexibilidade e do equilíbrio (COELHO & BURINI, 2009).

CONCLUSÃO

As DCVs são um grupo de doenças que representam uma grande causa de mortalidade em diversos países, principalmente desenvolvidos ou em desenvolvimento. Conside-

rando os vários fatores que influenciam o aparecimento das DCVs, como sedentarismo e má alimentação, é inegável que a mudança do estilo de vida representa um grande impacto na sobrevida dos pacientes. Neste cenário, é observado que a abordagem conjunta de nutrição adequada e prática de atividade física contribui significativamente para a prevenção e controle desse grupo de doenças.

Levando em consideração os dados coletados, constata-se que a má alimentação associada ao sedentarismo está intimamente ligada ao desenvolvimento de diversas doenças, com destaque aos problemas cardiovasculares. Nesse sentido, doenças como aterosclerose, AVC e hipertensão arterial são comuns em pacientes que não mantêm prática adequada de atividades físicas, obesos e/ou que não se alimentam de maneira adequada. Ressalta-se que as DCVs são responsáveis por um aumento significativo na taxa de mortalidade.

Apesar desses fatores, as doenças cardiovasculares são tratáveis e podem ser controladas, mas, para isso, são necessários alimentação consciente e um conjunto de fatores para equilibrar os hábitos de vida, para que, assim, se alcance o controle ou a prevenção de diversas patologias cardiovasculares.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BALDIN, A.D. Atividade física e acidente vascular cerebral. *ComCiência*, n. 109, 2009.
- CIPRIANO JR, G. *et al.* Cardiovascular disease prevention and implications for worksite health promotion programs in Brazil. *Progress in Cardiovascular Diseases*, v. 56, p. 493, 2014. doi: 10.1016/j.pcad.2013.10.018.
- COELHO, C.F. & BURINI, R.C. Atividade física para prevenção e tratamento das doenças crônicas não transmissíveis e da incapacidade funcional. *Revista de Nutrição*, v. 22, 2009. doi: 10.1590/S1415-52732009000600015.
- COSTA, I.F.A.F. *et al.* Adolescentes: comportamento e o risco cardiovascular. *Jornal Vascular Brasileiro*, v. 3, p. 205, 2017. doi: 10.1590/1677-5449.011816.
- KANNEL, W.B. & WILSON, P.W.F. An update on coronary risk factors. *Medical Clinics of North American*, v. 79, p. 1050, 1995. doi: 10.1016/s0025-7125(16)30016-5.
- LIMA, M.J.M.R. *et al.* Factors associated with young adults' knowledge regarding family history of Stroke. *Revista Latino-americana de Enfermagem*, v. 24, e2814, 2016. doi: 10.1590/1518-8345.1285.2814.
- LOTTENBERG, A.M.P. Importância da gordura alimentar na prevenção e no controle de distúrbios metabólicos e da doença cardiovascular. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 53, 2009.
- MARCONDELLI, P. *et al.* Revisão de literatura sobre alimentação e saúde. *Universidade Científica Saúde*, v. 2, p. 1151, 2004. doi: 10.5102/ucs.v2i1.528.
- MASSARO, A.R. & LIP, G.Y.H. Stroke prevention in atrial fibrillation: Focus on Latin America. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 107, p. 576, 2016. doi: 10.5935/abc.20160116.
- MENDONÇA, V.F. A relação entre sedentarismo, sobrepeso e obesidade com as doenças cardiovasculares em jovens adultos: uma revisão da literatura. *Saúde e Desenvolvimento Humano*, v. 4, p. 79, 2016. doi: 10.18316/2317-8582.16.21.
- OLBRICH, S.R.L.R. *et al.* Sedentarismo: prevalência e associação de fatores de risco cardiovascular. *Revista Ciência em Extensão*, v. 5, p. 30, 2009.
- PEREIRA, J.M.V. *et al.* Diagnósticos de enfermagem de pacientes hospitalizados com doenças cardiovasculares. *Escola Anna Nery*, v. 15, p. 737, 2011. doi: 10.1590/S1414-81452011000400012.
- POMPERMAIER, C. *et al.* Fatores de risco para acidente vascular encefálico (AVC). *Anuário Pesquisa e Extensão Unesc Xanxerê*, v. 5, e24365, 2020.
- REIS, S.C. Uma revisão bibliográfica sobre aterosclerose. *Revista Eletrônica Acervo Científico*, v. 3, e444, 2019. doi: 10.25248/reac.e444.2019.
- RODRIGUES, E.S.F. *et al.* Fatores de risco cardiovascular em pacientes com acidente vascular cerebral. *Revista Amazônia*, v. 1, p. 21, 2013.
- ROSSI, A. *et al.* The impact of physical activity on mortality in patients with high blood pressure: a systematic review. *Journal of Hypertension*, v. 30, p. 1277, 2012. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283544669.
- SCHUSTER, J. *et al.* O papel da nutrição na prevenção e no tratamento de doenças cardiovasculares metabólicas. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul*, v. 28, 2015.
- SILVA, J.E.F. *et al.* Obesidade e sedentarismo como fatores de risco para doenças cardiovasculares em crianças e adolescentes de escolas públicas de Maringá-PR. *Revista Saúde e Pesquisa*, v. 2, p. 41, 2009.
- SOUSA, R.C.S. *et al.* Evidências científicas da alimentação na prevenção e tratamento das doenças cardiovasculares: revisão integrativa. *Revista Baiana de Saúde Pública*, v. 42, 2018. doi: 10.22278/2318-2660.2018.v42.n4.a3007.
- VARGAS, B.R. *et al.* Associação entre doenças cardiovasculares e sinais/sintomas do climatério em mulheres atendidas em uma Unidade Básica de Saúde. *Revista Kairós-Gerontologia*, v. 24, p. 651, 2021. doi: 10.23925/2176-901X.2021v24i1p651-667.
- WOLOSKE, N. & FAUSTINO, C. B. Abordagem do paciente com diabetes mellitus e doença ateromatosa em outros territórios: membros inferiores. *Revista Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo*, v. 28, p. 187, 2018.
- WILLIAMS, C.L. *et al.* Cardiovascular health in childhood: a statement for health professionals from the committee on atherosclerosis, hypertension, and obesity in the young (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation*, v. 106, p. 143, 2002. doi: 10.1161/01.cir.0000019555.61092.9e.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation. Geneva: World Health Organization, 2003.

Capítulo 10

ESTUDO DOS EFEITOS DO R-(+)- LIMONENO SOBRE MODELO DE ESTRESSE OXIDATIVO E REATIVIDADE VASCULAR EM ARTÉRIA AORTA DE RATOS DIABÉTICOS

JOSÉ VINICIUS DE SOUSA FRANÇA¹
LEONARDO DA ROCHA SOUSA¹
NILDOMAR RIBEIRO VIANA¹
JOSÉ OTÁVIO CARVALHO SENA DE ALMEIDA¹
EMERSON IURI RODRIGUES QUEIROZ¹
JOSÉ MOREIRA TAVARES NETO¹
RENATO SAMPAIO MELLO NETO¹
ANDRESSA AMORIM DOS SANTOS¹
ANA VICTÓRIA DA SILVA MENDES¹
JOSIENE FÉLIX DE MOURA MACEDO¹
ANA KAROLINNE DA SILVA BRITO¹
ESMERALDA MARIA LUSTOSA BARROS¹
MARIA DO CARMO DE CARVALHO E MARTINS¹
DANIEL DIAS RUFINO ARCANJO¹

1. LAFMOL – Laboratório de Estudos Funcionais e Moleculares em Fisiofarmacologia, Departamento de Biofísica e Fisiologia, Universidade Federal do Piauí (UFPI).

Palavras-chave

R-(+)-Limoneno; Diabetes; Estresse oxidativo.

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) é um distúrbio metabólico que afeta atualmente mais de 536.6 milhões de pessoas no mundo, com previsão de chegar a 783,2 milhões em 2045 (IDF, 2021). O DM está entre as principais doenças crônicas no Brasil, representando elevado número de mortes prematuras. O DM pode ser definido por uma síndrome de etiologia múltipla de distúrbios metabólicos caracterizados por hiperglicemia sustentada. Estas alterações glicêmicas são consequências de defeitos na ação da insulina, na secreção de insulina ou em ambos. Em geral, este agravo pode ser classificado em dois: tipo 1 e tipo 2 (QUEIROZ *et al.*, 2011).

Acredita-se que a hiperglicemia crônica no DM esteja envolvida na gênese de diversos eventos bioquímicos, os quais resultam em um desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e a capacidade dos sistemas de defesa antioxidante em neutralizá-las, resultando em um estado de estresse oxidativo (MAIESE, 2015). Em condições patológicas, pode ocorrer um aumento da produção de EROs associado ou não à redução das defesas antioxidantes das células. De fato, a relação entre o aumento na produção de espécies reativas e muitas alterações patológicas já está bem estabelecida, sendo que o estresse oxidativo pode estar implicado na gênese de mais de 200 doenças humanas, entre elas, o DM e as doenças cardiovasculares (NOWOTNY *et al.*, 2015). Nesse contexto, estudos clínicos em humanos e com modelos animais têm demonstrado que a injúria que determina a morte celular no DM é resultado do aumento da liberação de EROs (MAIESE, 2015). Uma vez formadas, as EROs causam a depleção dos sistemas de defesa antioxidante, tornando os

tecidos mais susceptíveis ao dano oxidativo (NIEDOWICZ & DALEKE, 2005).

O limoneno é uma substância de origem natural, pertencente à classe química dos monoterpenos, que está presente em abundância na casca de frutos cítricos, podendo ser obtido por um custo relativamente baixo (VIGUSHIN *et al.*, 1998). É o monoterpeno mais comum, perfazendo até 95% do óleo da casca de frutas cítricas. Trata-se de uma molécula quiral com dois enantiômeros possíveis: o D-limoneno (dextrógiro, forma quiral R) e o L-limoneno (levógiro, forma quiral S). O isômero mais comum tem a configuração (R), que corresponde ao D-(+)-limoneno (CAS 5989-27-5). Sua nomenclatura química completa (*Chemical Abstract*) é (R)-1-metil-4-(1-metiletenil)-ciclo-hexeno e pela International Union of Pure and Applied Chemistry é (R)-(+)-para-menta-1,8-dieno (BATHAIE & TAMANOI, 2014). Além de ação benéfica na asma brônquica e de sua atividade gastroprotetora, o limoneno também possui atividade antinociceptiva devido, provavelmente, à inibição da síntese ou da ação de mediadores inflamatórios, atividade anti-hiperglicêmica em ratos diabéticos induzidos por estreptozotocina (MURALI & SARAVANAN, 2012), além de efeito vasorrelaxante sobre aorta isolada de ratos (AMARAL *et al.*, 2007).

Isto posto, o trabalho teve como objetivo investigar os efeitos do monoterpeno R-(+)-limoneno em modelo de estudo relacionados ao sistema cardiovascular e à diabetes através da investigação do perfil de estresse oxidativo e dos sistemas antioxidantes em homogenatos de aorta torácica, além da avaliação das curvas de reatividade vascular da artéria aórtica torácica de cada grupo experimental.

MÉTODO

Drogas utilizadas

O R-(+)-Limoneno foi adquirido do fornecedor Sigma-Aldrich Chemicals (St Louis, Missouri, EUA). Além disso, durante a realização dos experimentos, foram utilizadas as seguintes drogas: cloridrato de L-(-)-fenilefrina, cloridrato de acetilcolina (obtida da Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EUA), pirogalol, estreptozotocina e indometacina (obtidas da Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, EUA). A metformina e a glibenclamida foram adquiridas na Farmácia de Manipulação Botica, Teresina-PI, Brasil, enquanto a insulina NPH utilizada foi obtida da Aspen Pharma, Serra-ES, Brasil.

Animais utilizados no protocolo

Foram utilizadas ratas Wistar (*Rattus norvegicus*) provenientes do Biotério Central da Universidade Federal do Piauí, com idade média de 6 meses, pesando entre 180 e 250 g. Durante o período experimental, os animais foram mantidos em temperatura controlada ($23 \pm 2^\circ\text{C}$) e ciclo claro-escuro de 12 horas. Os animais tiveram livre acesso à alimentação e água, sendo que após a indução do diabetes o consumo de ração e água foi controlado e registrado diariamente. Os procedimentos realizados foram aprovados pela Comissão de Ética para o Uso de Animais da UFPI (CEUA/UFPI nº 457/18).

Indução de diabetes mellitus tipo 1

Os animais foram submetidos a jejum de 12 horas e posteriormente submetidos a indução de diabetes mellitus por meio da aplicação intraperitoneal de estreptozotocina (STZ) (45 mg/kg) em tampão citrato pH 4,5 (CHEN *et al.*, 2012). Os animais do grupo controle normal receberam apenas tampão citrato pH 4,5, via

intraperitoneal. Durante as primeiras 24 horas que sucederam a indução, foi fornecida solução de glicose a 10% aos animais, para evitar hipoglicemia. Após um período de 72 horas da injeção de STZ, os animais foram deixados em jejum por 12 horas e, em seguida, tiveram sua glicemia aferida. Foram considerados diabéticos os animais que apresentaram valores de glicemia iguais ou superiores a 250 mg/dL ou 15 mM (BASHA; SANKARANARAYANAN, 2015).

Divisão dos grupos testes

Os animais foram divididos em 8 grupos com 14 animais cada, como descrito a seguir:

CN: Controle Normal (sem indução de diabetes), tratados com veículo (tween 80 1% em água destilada), VO, por 4 semanas;

CD: Controle Diabético (animais diabéticos induzidos por estreptozotocina), tratados com veículo, VO, por 4 semanas;

LM12,5: Animais diabéticos tratados com R-(+)-Limoneno 12,5 mg/kg, VO, por 4 semanas;

LM25: Animais diabéticos tratados com R-(+)-Limoneno 25 mg/kg, VO, por 4 semanas;

LM50: Animais diabéticos tratados com R-(+)-Limoneno 50 mg/kg, VO, por 4 semanas;

INS: Animais diabéticos tratados com insulina humana NPH 100UI/mL, na dose de 6 UI, SC, pela manhã por 4 semanas (FARBOOD *et al.*, 2019; MORAIS *et al.*, 2014);

MET: Animais diabéticos tratados com metformina 150 mg/kg, VO, por 4 semanas;

GLIB: Animais diabéticos tratados com glibenclamida 600 µg/kg, VO, por 4 semanas.

Todos os animais receberam apenas uma dose diária do tratamento. À exceção do grupo INS, que recebeu insulina por via subcutânea, todos os demais grupos foram tratados por via oral (VO). O tratamento de todos os animais

durou 28 dias. Ao final do tratamento, os animais foram eutanasiados com sobredose de anestésico tiopental sódico na dose de 150 mg/kg, administrado via IP, precedido por lido-caína na dose de 10 mg/kg, IP. Imediatamente após a eutanásia, foi realizada coleta de sangue e demais materiais biológicos para análises posteriores.

Obtenção de arco aórtico para análise de estresse oxidativo

Imediatamente após a eutanásia dos animais, o arco aórtico foi retirado. As amostras desse tecido foram pesadas para análise de biomarcadores do estresse oxidativo e conservadas a -40 °C até a realização das análises. Para obtenção do homogenato de tecido, o arco aórtico foi macerado (1:20 p/v) em tampão fosfato com pH conforme análise a ser realizada.

Determinação da atividade da mieloperoxidase tecidual (MPO)

A medida de atividade da MPO foi realizada pelo método da velocidade de oxidação do substrato O-dianisidina na presença de peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e evidenciada pela mudança de absorbância medida a 450 nm (BRADLEY *et al.*, 1982). A atividade da MPO foi calculada a partir da velocidade máxima da reação, e o resultado expresso em $U_{MPO}/\mu L$ de amostra. Uma unidade de MPO é definida como a quantidade de H_2O_2 (μmol) degradada por minuto.

Determinação de nitrito tecidual (NO_2^-)

A determinação da concentração de nitrito foi feita pelo método de Griess, conforme descrito por Green *et al.* (1982). Antes da análise, as amostras de tecido (300 μL do sobrenadante da mistura de arco aórtico macerado

com tampão fosfato na proporção de 50 mg/1 mL) foram desproteinizadas pela adição de solução de sulfato de zinco 0,15 M e hidróxido de sódio 10 M, de acordo com o método de Romitelli *et al.* (2007) e Moshage *et al.* (1995). A concentração de nitrito foi determinada através de uma curva de calibração (560 nm) para o nitrito de sódio ($NaNO_2$) em diluições seriadas (100, 50, 25, 12,5, 6,25, 3,125 e 1,56 μM).

Determinação da atividade da superóxido dismutase tecidual (SODt)

A medida da atividade da SOD tecidual (arco aórtico) foi baseada na habilidade de consumir o radical O_2^- diminuindo a razão de autooxidação do pirogalol (1,2,3-trihidroxibenzeno). Após reação com brometo de dimetiltiazol-difeniltetrazol (MTT), o cálculo do resultado foi considerado que uma unidade de SOD (U_{SOD}) é capaz de evitar a autooxidação de 50% de pirogalol do padrão. O resultado foi expresso em unidades de atividade da SOD por mg de tecido (FURTADO *et al.*, 2022).

Determinação da atividade da catalase tecidual (CATt)

A atividade da catalase tecidual foi determinada segundo o método descrito por Beutler (1975), quantificando a velocidade de decomposição do peróxido de hidrogênio (H_2O_2) pela enzima por meio do decréscimo da densidade óptica a 230 nm a 37 °C. A CAT propicia a oxidação do peróxido de hidrogênio a H_2O e O_2 . Os resultados foram expressos em U/g de tecido. Uma unidade (U) da catalase correspondeu à atividade da enzima que permitiu a hidrólise de 1 μmol de H_2O_2 por minuto a 37 °C em pH 8,0.

Avaliação dos efeitos vasculares do R-(+)-Limoneno em estudos *ex vivo*

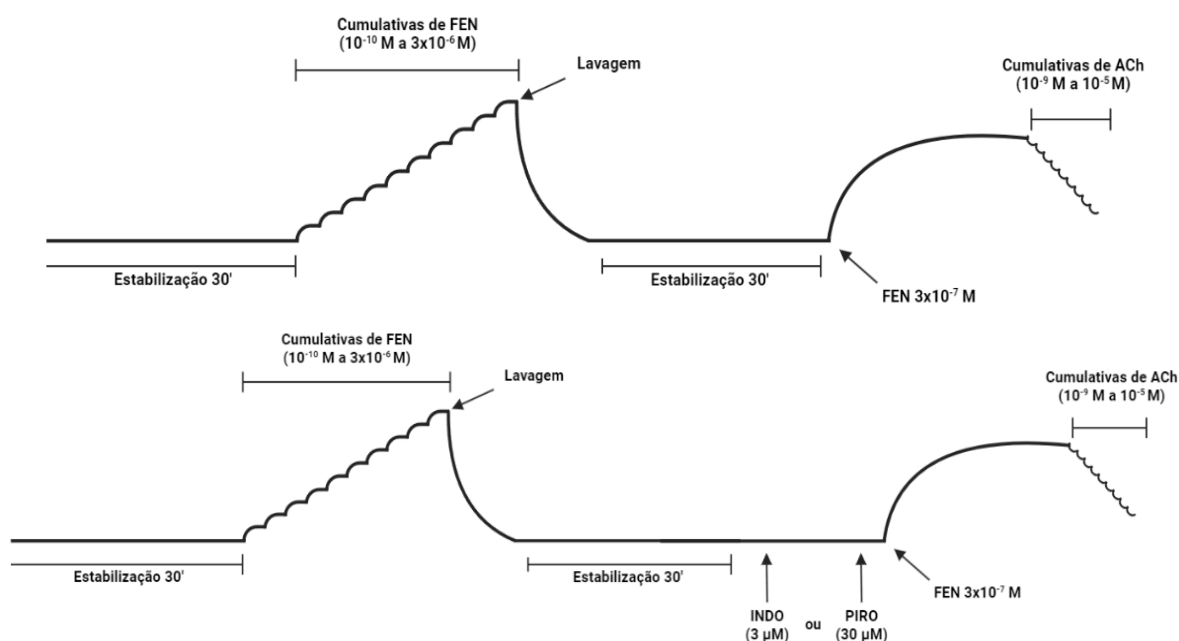
Após eutanásia, fez-se uma incisão na região ântero-inferior do animal a fim de permitir a abertura da caixa torácica e a posterior dissecação da artéria aorta. Após a dissecação da mesma, procedeu-se a remoção do tecido perivascular, gordura e tecido conjuntivo, e então ao corte transversal desta para a formação dos segmentos da aorta de 2,0 a 3,0 mm, que então foram montados em banho de órgãos sob solução de Krebs (mM): NaCl (118.0); KCl (4.6); $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (2.5); $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (5.7); NaHCO_3 (25.0); $\text{KH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1.1); e D-glicose (11.0) a 37 °C, continuamente aerados com mistura de CO_2 5%, O_2 21% e N_2 74% e sob uma tensão de estabilização de 1 gf (ARCANJO *et al.*, 2015).

Os anéis foram suspensos por linhas de algodão e fixados a transdutores de força acoplados a um sistema de aquisição de dados para o registro das tensões isométricas

(AQCAD 2.3.8., AVS Projetos, SP, Brasil). Após 30 minutos de estabilização, a presença de endotélio funcional foi determinada pela aplicação de acetilcolina (ACh) (10 μM) capaz de induzir relaxamento superior a 70% em segmentos aórticos previamente contraídos com fenilefrina (FEN) (1 μM).

Após a montagem dos segmentos de aorta, estabilização do sistema e demonstração de presença de endotélio funcional, deu-se seguimento a obtenção de dados para montagem das curvas de dose-resposta para concentrações cumulativas de FEN (10^{-10} M a 3×10^{-6} M) e concentrações cumulativas de ACh (10^{-9} M a 10^{-5} M) em segmentos previamente contraídos com FEN (3×10^{-7} M), e concentrações cumulativas de ACh (10^{-9} M a 10^{-5} M) sob efeito de indometacina (INDO) (3 μM) por 30 minutos ou pirogalol (PIRO) (30 μM) por 10 minutos em segmentos previamente contraídos com FEN (3×10^{-7} M) seguindo o protocolo esquematizado na **Figura 10.1**.

Figura 10.1 Desenho experimental do protocolo de obtenção das curvas cumulativas para FEN e ACh



O efeito da contração mediada pela FEN em cada uma das concentrações foi calculado pela diferença (isto é, $\Delta_{\text{Tensão}}$) entre a tensão basal e a tensão obtida após a adição de FEN. Já os resultados de relaxamento mediados pelas concentrações de ACh foram expressos em percentual de relaxamento a partir da resposta de contração máxima obtida pela FEN (3×10^{-7} M) a fim de normalizar os dados obtidos. Quanto aos valores de pD_2 (logaritmo negativo da EC_{50}) e $E_{\text{máx}}$ (efeito máximo), estes foram calculados a partir da regressão não-linear dos dados utilizados na montagem das curvas de dose-resposta.

Análise estatística

Os valores foram representados como média $\pm$ erro padrão da média (EPM). A análise estatística foi realizada por meio de aplicação de Teste t de Student não-pareado e de análise de variância ANOVA, One-way/Two-way, seguida de pós-teste de Tukey para comparações múltiplas ou teste de Bonferroni, quando cabível. Os valores foram considerados significativamente diferentes quando $p < 0,05$. Para análise dos resultados foi utilizado o *software* estatístico Graph Pad Prism versão 8.0. (Graph Pad Software, Inc., San Diego, CA, EUA).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A relevância deste trabalho se baseia na busca por novas alternativas terapêuticas para a diabetes dentro das possibilidades de compostos bioativos que podem ser encontradas em nossa flora, visto que o uso de hipoglicemiantes orais e injetáveis convencionais está associado a uma ampla gama de efeitos colaterais (AL-KURY *et al.*, 2021).

Assim, o R-(+)-Limoneno apresenta diversas atividades biológicas conhecidas e que serviram de alicerce para a investigação do

efeito antioxidante tecidual em homogenato de artéria aorta e da reatividade vascular. Dentro desse contexto, historicamente, diversos modelos animais têm sido utilizados para a investigação das alterações patofisiológicas do DM, assim como para o desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas para a síndrome (AL-AWAR *et al.*, 2016). Dentre as alternativas disponíveis, o DM pode ser induzido quimicamente utilizando-se a toxina estreptozotocina (ETZ). Feito isso, nosso modelo experimental foi realizado através do tratamento por 4 semanas com o R-(+)-Limoneno em diferentes doses, bem como solução salina (controle negativo) e fármacos hipoglicemiantes (controles positivos), onde posteriormente foram realizadas as análises pertinentes.

Efeitos do R-(+)-Limoneno sobre marcadores do estresse oxidativo

Pacientes diabéticos apresentam elevado grau pró-oxidante e marcadores de dano tecidual oxidativo, correlacionando assim envolvimento entre estresse oxidativo e diabetes mellitus (DM). A produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (EROs) pode comprometer a integridade e as funções fisiológicas das células, contribuindo de forma direta para a patogênese do DM (JAGANJAC *et al.*, 2013). Dito isso, a produção de EROs aumenta ao passo que as vias enzimáticas pró-oxidantes são ativadas devido a acometimentos patológicos inflamatórios. Nesse caso, a enzima mieloperoxidase e a via de formação de nitrito podem ser utilizadas para investigação do potencial dano oxidativo, já que sua sinalização culmina na formação de EROs e consequente estresse oxidativo (KOCH *et al.*, 2021; RADI, 2018). Além disso, é importante ressaltar que as EROs podem ser removidas através de mecanismos celulares de defesa, dentre elas, as enzimas

superóxido dismutase e catalase (HUANG *et al.*, 2016). Logo, é de suma importância a avaliação de compostos que apresentem potencialidade para reduzir a sinalização excessiva das vias pró-oxidantes e que consigam otimizar a produção celular de defesas antioxidantes.

Atividade da mieloperoxidase tecidual (MPOt)

No homogenato do arco aórtico foi examinada a atividade da mieloperoxidase (MPO), enzima derivada de leucócitos, com aparecimento em processos inflamatórios e que tem a capacidade de reduzir o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), uma espécie reativa de oxigênio. Em situações em que há exacerbação da produção de EROs, a atividade da MPO está aumentada, servindo assim como um marcador para avaliação do estresse oxidativo presente no animal (KOCH *et al.*, 2021).

A pesquisa da atividade da mieloperoxidase mostrou que o homogenato do arco aórtico do grupo CD apresentou maior atividade em relação ao CN, diferindo significativamente. Além disso, os grupos tratados com R-(+)-Limoneno apresentaram redução significativa da atividade da MPO nos grupos LM25 e LM50 quando comparados ao grupo CD. Com relação aos controles positivos, os grupos INS, MET e GLIB apresentaram uma redução significativa na atividade da MPO quando comparados ao grupo CD (**Figura 10.2**).

Os animais diabéticos sem tratamento apresentaram um aumento da atividade da MPO tecidual, evidenciando que a produção de EROs está aumentada na DM (ASMAT *et al.*, 2016). A redução considerável da atividade da MPO nos animais tratados com R-(+)-Limoneno nas doses de 25 e 50 mg/kg pode ser explicada por seu potencial efeito na diminuição na de citocinas pró-inflamatórias e na prevenção do

estresse oxidativo provocado pela produção de EROs, corroborando os achados de Rehman *et al.* (2014) e D'Alessio *et al.* (2013).

Determinação de nitrito tecidual (NO_2^-)

Assim como os níveis de MPO, a concentração de nitrito encontrado no arco aórtico seguiu o mesmo perfil de aumento nos animais diabéticos sem tratamento com relação aos animais normais, indicando maior produção de radicais livres e consequente espécies reativas no DM.

Quando comparados ao CD ($36,53 \pm 2,65$), todos os grupos analisados apresentaram redução nos níveis de nitrito tecidual, no entanto, apenas o grupo CN ($26,56 \pm 2,45$) mostrou diferença estatisticamente significativa (**Figura 10.2**). Apesar disso, Lorigooini *et al.* (2021) observaram redução dos níveis de nitrito em animais tratados com R-(+)-Limoneno nas doses de 10 e 20 mg/kg em modelos de neuroinflamação. Ademais, estudos conduzidos por Alves-Silva *et al.* (2019) com óleo essencial de *Santolina impressa*, rico em monoterpenos em sua composição, dentre eles o R-(+)-Limoneno (9,1%), levaram a uma diminuição significativa na produção de óxido nítrico em macrófagos, sugerindo, desta forma, seu potencial antioxidante.

Atividade da superóxido dismutase tecidual (SODt)

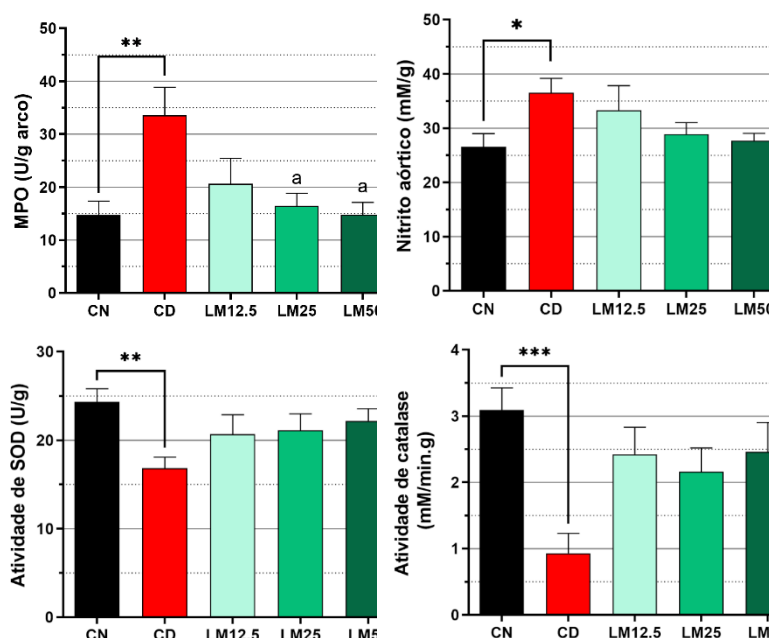
Os mecanismos de defesa antioxidante possuem papel importante na manutenção das espécies reativas, sendo as vias enzimáticas as principais vias de regulação para que não ocorra amplo dano oxidativo. A diminuição nos níveis dessas enzimas reflete em aumento das EROs, danos às organelas celulares, aumento da peroxidação lipídica e desenvolvimento de resistência à insulina, tornando os tecidos

suscetíveis ao estresse oxidativo e as complicações diabéticas, em particular, no desenvolvimento de complicações vasculares (ASMAT *et al.*, 2016). Dentre os mecanismos de defesa, há a superóxido dismutase (SOD), uma enzima encontrada no citoplasma ou nas mitocôndrias das células e que a função consiste em catalisar a conversão de ânions superóxido em dióxigênio e peróxido de hidrogênio.

Bacanli *et al.* (2017) demonstraram um aumento nas atividades das enzimas SOD e CAT em amostras de fígado e rins de animais diabéticos tratados com R-(+)-Limoneno na

dose de 50 mg/kg. Por sua vez, no presente estudo, a análise da atividade da SOD em amostras de arco aórtico no grupo CD demonstrou uma redução significativa quando comparada com todos os demais grupos, além do grupo CN. Os demais grupos tratados com R-(+)-Limoneno nas doses de 12,5, 25 e 50 mg/kg, assim como os com os controles positivos INS, MET e GLIB, apresentaram um discreto aumento na atividade da SOD, sendo apenas estatisticamente significativo no grupo INS quando comparado com o grupo CD (Figura 10.2).

Figura 10.2 Efeito do R-(+)-Limoneno em ratos diabéticos sem tratamento ou tratados com R-(+)-Limoneno ou com fármacos hipoglicemiantes padrões sobre os níveis de nitrito e as atividades da MPO, SOD e catalase no arco aórtico



Nota: Média ± EPM (Erro Padrão da Média) de 5-10 animais/grupo. Teste t de Student e One Way ANOVA seguido de teste de Tukey. As diferenças significativas são apresentadas como: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ e *** $p < 0,001$ quando comparado ao CN; ^a $p < 0,05$ quando comparado ao CD. As comparações entre os grupos testes e fármacos padrões foram ignoradas.

Atividade da catalase tecidual (CATt)

Assim como a SOD, a catalase (CAT) também compõe o sistema antioxidante enzimático promovendo a conversão de peróxido de hidrogênio em água e oxigênio molecular, substâncias menos danosas às células

(RAHMAN, 2007; BARBOSA *et al.*, 2010). No presente estudo, a atividade enzimática da CAT tecidual se mostrou significativamente diminuída no grupo CD quando comparada ao grupo CN. Por sua vez, os grupos LM12,5, LM25 e LM50 apresentaram aumento da

atividade da catalase juntamente com os controles positivos INS, MET e GLIB. No entanto, as respostas encontradas para nenhum desses grupos mostraram diferença estatisticamente significativa quando comparados ao grupo CD (**Figura 10.2**).

Além dos achados de Bacanli *et al.* (2017) acerca do aumento na atividade da CAT tecidual em amostras de fígado e rins de animais tratados com R-(+)-Limoneno 50 mg/kg, Roberto *et al.* (2010) observaram um aumento da atividade da catalase em linfócitos murinos, bem como demais enzimas antioxidantes como glutathione peroxidase e superóxido dismutase. Ainda no campo de estudo dos efeitos do R-(+)-Limoneno sobre a atividade da CAT, Wang *et al.* (2018) avaliaram a eficácia terapêutica do R-(+)-Limoneno na lesão cerebral associada à isquemia em ratos espontaneamente hipertensos, e observou que o tratamento com 20 mg/kg aumentou significativamente as atividades das defesas antioxidantes SOD e CAT.

Efeitos do R-(+)-Limoneno sobre a reatividade vascular induzida por fenilefrina (FEN)

A fenilefrina é uma droga simpaticomimética sintética na qual tem ação direta sobre os receptores α_1 -adrenérgicos. Dentre suas ações, promove vasoconstrição periférica através da mobilização de cálcio intracelular e extracelular, principalmente pela geração de inositol-1,4,5-trifosfato (IP3) e 1,2-diacilglicerol (DAG), respectivamente, com consequente ativação da proteína quinase C (PKC) (MINNEMAN, 1988). No presente estudo, a vasoconstrição induzida por FEN foi medida através da diferença entre a tensão basal e a tensão após a adição de concentrações cumulativas de FEN em preparações de artéria

aorta dos diferentes grupos experimentais. A vasoconstrição obtida para grupo CD foi significativamente atenuada em relação ao grupo CN. Ou seja, as artérias aorta dos animais diabéticos sem tratamento apresentaram uma perda considerável na responsividade à FEN.

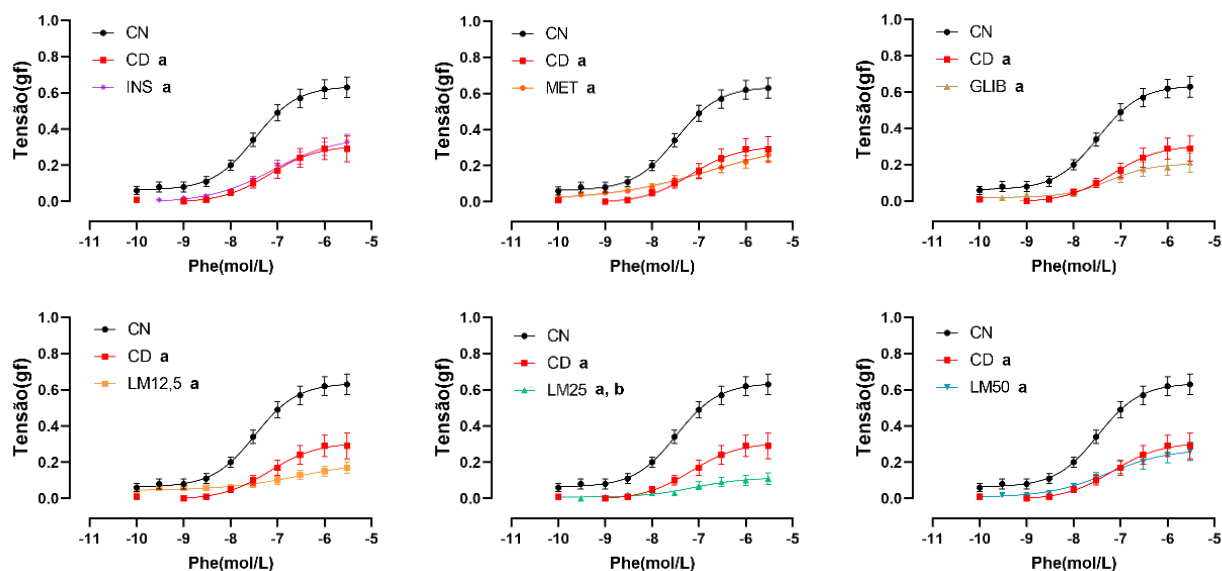
A redução da contração induzida pela fenilefrina (FEN) nos animais diabéticos sem tratamento em relação aos animais normais pode ser explicada pelas alterações morfológicas e funcionais na vasculatura causadas pelo diabetes, resultando em respostas anormais aos mais diversos estímulos. Assim sendo, a resposta diminuída à FEN pode não estar relacionada a uma dessensibilização mas a um tônus vascular naturalmente tensionado nos animais diabéticos, fazendo com que a resposta seja branda (XIONG *et al.*, 2020). No presente estudo, os grupos tratados com R-(+)-Limoneno nas doses de 12,5 e 50 mg/kg não apresentaram diferença estatística comparadas ao CD, não conseguindo reverter a resposta à FEN em animais diabéticos, assim como os grupos tratados com os controles positivos INS, MET e GLIB. A comparação entre as tensões obtidas pelos grupos tratados R-(+)-Limoneno em relação ao CD demonstrou diferença estatística significativa apenas para o grupo grupo LM25, sendo, porém, uma redução ainda maior da resposta vasocontrátil (**Figura 10.3**).

Tal redução na contratilidade vascular nos grupos tratados com R-(+)-Limoneno pode estar correlacionada à indução do aumento da atividade da SOD no tecido aórtico (**Figura 10.2**), indo de encontro com efeitos observados em experimentos conduzidos por Rehman *et al.* (2014), onde as artérias aortas de ratos diabéticos incubadas com SOD 150 U/mL apresentaram redução significativa da contração induzida por FEN. Ademais, Cardoso-Teixeira *et al.* (2018) reportaram que concentrações

cumulativas de R-(+)-limoneno aumentaram significativamente o tônus de repouso de anéis aórticos de ratos. Neste contexto, concentrações cumulativas de FEN não teriam ampla ação

sobre a contração vascular devido uma tensão basal aumentada previamente estabelecida pelo R-(+)-limoneno.

Figura 10.3 Comparativo das curvas dose-resposta para a FEN nos grupos controle e tratados com R-(+)-Limoneno



Nota: Média $\pm$ EPM (Erro Padrão da Média) de 5-10 animais/grupo. Two-way ANOVA seguido de teste de Bonferroni. As diferenças significativas são apresentadas como: (a) diferença significativa com o grupo CN ($p < 0,05$); (b) diferença significativa com o grupo CD ($p < 0,05$).

Efeitos do R-(+)-Limoneno sobre o vasorrelaxamento induzido por acetilcolina (ACh) em preparações pré-contraídas com fenilefrina (FEN)

A acetilcolina é um fármaco que se liga a receptores muscarínicos acoplados à proteína G (mAChRs) na membrana da célula endotelial, que medeiam uma elevação transitória do cálcio livre intracelular. Esse aumento intracelular de cálcio é responsável por desencadear várias respostas celulares, incluindo a síntese de óxido nítrico que causa um pronunciado efeito vasorrelaxante. O NO difunde-se através das endotélio arterial para a camada média da parede arterial, atuando nas células do músculo liso. No entanto, em situações patológicas que levam a uma disfunção endotelial significativa, a liberação de NO é reduzida ou abolida,

diminuindo a resposta vasodilatadora (EDWARDS *et al.*, 2020).

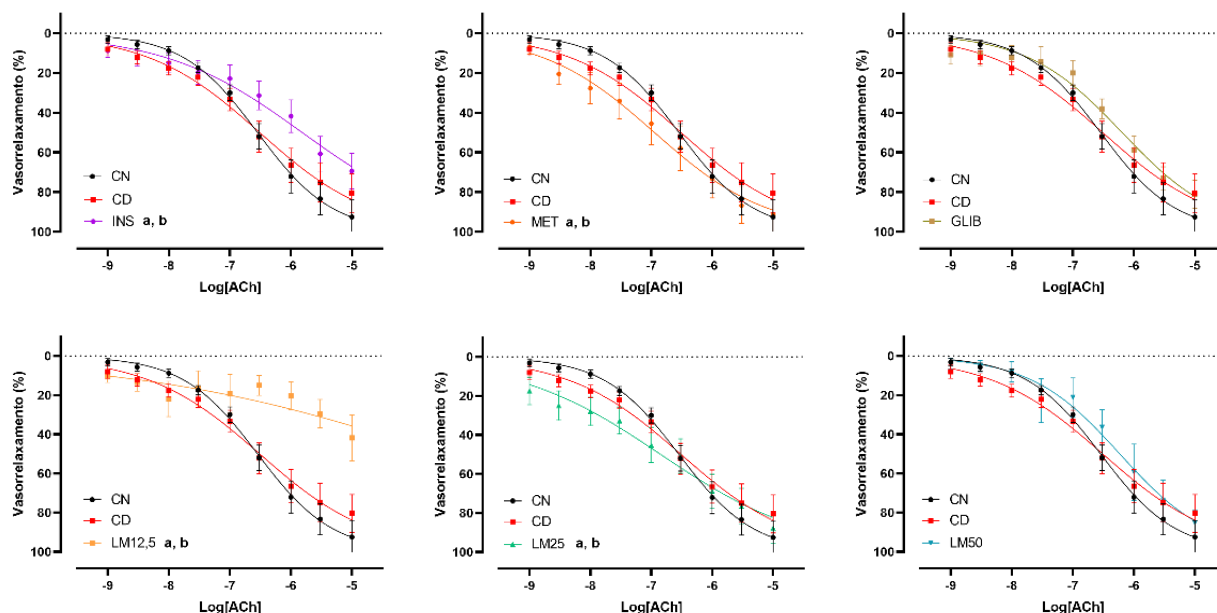
Curvas normais

Na comparação entre as curvas dose-resposta dos grupos CD e CN, não foi observada diferença estatisticamente significativa. No entanto, é possível observar que ambas as curvas dose-resposta se comportam de maneira ligeiramente diferentes entre si, apresentando nas concentrações inferiores de ACh um maior percentual de vasorrelaxamento no grupo CD. Este efeito se se inverte na medida em que são aumentadas as concentrações de ACh, onde o grupo CD passa a apresentar um menor percentual de vasorrelaxamento em relação ao grupo CN. A ausência de diferença significativa entre as curvas dose-resposta das preparações de anéis de artéria aorta dos animais diabéticos

e dos animais normais corroboram os resultados encontrados por Labazi *et al.* (2018), cuja vasodilatação induzida por ACh (dependente de endotélio) em preparações de animais diabéticos teve leve redução em comparação aos animais normais, porém, sem diferença estatística significativa.

Por sua vez, as curvas dose-resposta dos grupos INS e MET diferiram significativamente do grupo CD, enquanto o grupo GLIB não apresentou diferença (Figura 10.4).

Figura 10.4 Comparativos das curvas dose-resposta para ACh nos grupos controle e tratados com R-(+)-Limoneno



Nota: Média $\pm$ EPM (Erro Padrão da Média) de 5-10 animais/grupo. Two-way ANOVA seguido de teste de Bonferroni. As diferenças significativas são apresentadas como: (a) diferença significativa com o grupo CN ($p < 0,05$); (b) diferença significativa com o grupo CD ($p < 0,05$).

A insulina apresenta efeito hipotensor dependente de endotélio, no entanto, em condições patológicas que proporcionam disfunção endotelial, como é o caso do diabetes, foi mostrado experimentalmente que esse efeito hipotensor é atenuado (SUBRAMANIAM *et al.*, 2009). Isto posto, nosso modelo experimental pôde certificar a relação da insulina e de um endotélio íntegro para uma resposta vasorrelaxante total, já que no diabetes o endotélio sofre agressões oxidativas que levam a uma diminuição do endotélio funcional. Já a melhora na vasodilatação dos animais tratados com metformina pode ser explicada pela sua associação já descrita na literatura, sobre cardioproteção, vasorrelaxamento e normali-

zação da função endotelial. Estudos prévios sugerem uma ação direta na diminuição da atividade do nervo simpático renal assim como na pressão arterial em ratos espontaneamente hipertensos (GUTIÉRREZ-LARA *et al.*, 2017; LEE & PEULER, 1998).

Os animais diabéticos tratados com R-(+)-Limoneno na dose de 12,5 mg/kg apresentaram redução do efeito máximo ($E_{máx}$) e um deslocamento da curva dose-resposta para a direita, expondo que a sua potência farmacológica está diminuída e que maiores concentrações de ACh são necessárias para atingir o EC_{50} , indicando uma resposta significativamente reduzida ao vasorrelaxamento induzido pela ACh em comparação com o grupo de

animais diabéticos sem tratamento (CD). Em contraste, os animais tratados com as doses de 25 e 50 mg/kg apresentaram $E_{\text{máx}}$ ligeiramente mais acentuado ($87,65 \pm 7,59$ e $85,18 \pm 6,67$, respectivamente) que os animais diabéticos sem tratamento ($80,38 \pm 9,64$), apesar de não diferirem significativamente. Quanto à comparação das curvas dose-resposta, a curva dos animais tratados com a dose de 25 mg/kg apresentou maior percentual de vasorrelaxamento nas concentrações iniciais de ACh, expondo melhor resposta e tendo uma diferença significativa quando comparado ao controle diabético (**Figura 10.4**). Essa resposta observada para a menor dose de R-(+)-Limoneno é semelhante aos achados *in vitro* de Cardoso-Teixeira *et al.* (2018), cujas preparações pré-contráidas com FEN apresentaram um pico de contração quando adicionadas doses cumulativas mais baixas de limoneno. Em contraste, ao passo que foram aumentadas as doses de limoneno, houve um aumento pronunciado de vasodilatação, explicando a melhor resposta vascular frente à ACh dos animais tratados com concentrações de 25 e 50 mg/kg de limoneno.

Curvas com adição de indometacina

As artérias também foram incubadas com indometacina previamente à adição de ACh, um inibidor da ciclo-oxigenase (COX). Essa adição de indometacina ao experimento acontece devido às possíveis alterações causadas pelas prostaglandinas vasoativas liberadas pelo endotélio (PGs) que afetariam a resposta. Além disso, estudos indicam uma maior produção de prostaglandinas pelas ratas em determinadas fases do ciclo estral, sendo observada uma ação moduladora dos hormônios sexuais nesses animais sobre a síntese de prostaglandinas (MOTTA *et al.*, 1994; MARTÍNEZ *et al.*, 2006). Para tanto, a adição de indometacina

pretende deixar o modelo livre de interferências e avaliar o efeito direto das substâncias testes sobre o endotélio.

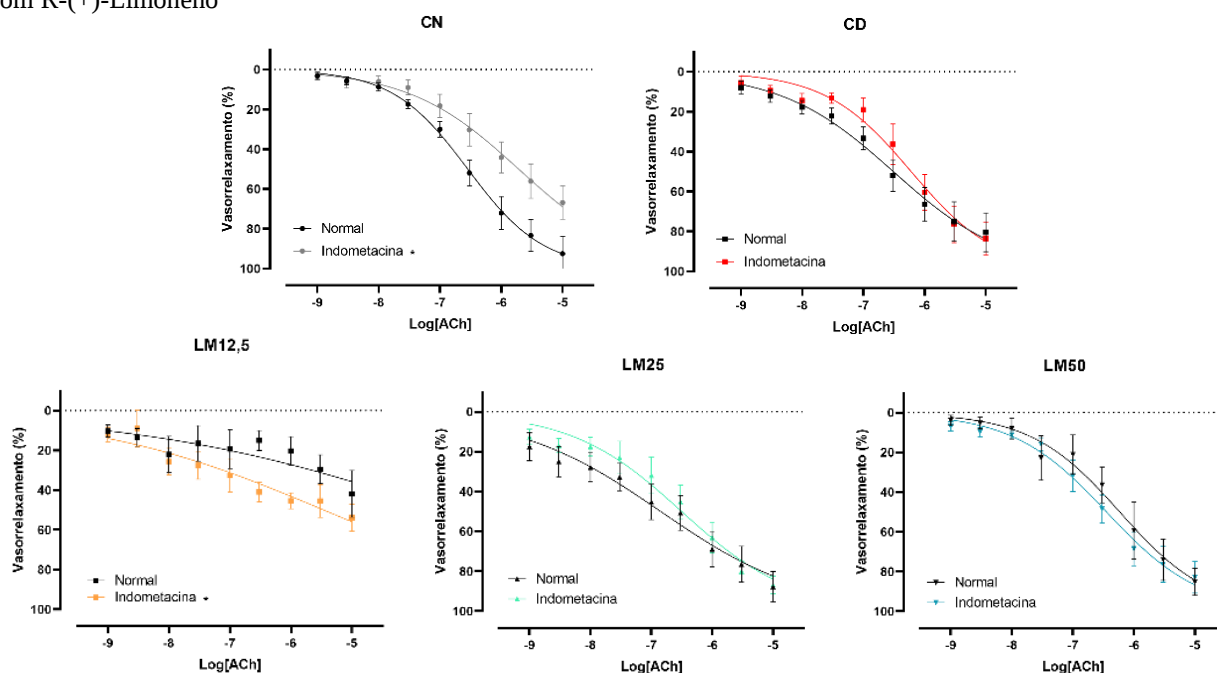
Assim, foram comparadas as curvas dose-resposta normais, ou seja, sem adição de indometacina, e as curvas dose-resposta com a incubação prévia com indometacina. Com isso foi possível observar uma redução significativa na resposta vasorrelaxante no grupo CN com adição de indometacina frente a resposta do grupo CN normal. Já o grupo CD não apresentou diferença estatística significativa entre as curvas dose-resposta (**Figura 10.5**). Foi previamente demonstrada uma relação das prostaglandinas e a vasodilatação dependente de endotélio, comprovada pela redução no fluxo sanguíneo da pele de 11 voluntários saudáveis após a administração de um inibidor inespecífico da COX, o cetoarolaco, previamente à administração de ACh em relação ao fluxo sanguíneo desses voluntários quando administrado somente ACh (KELLOGG *et al.*, 2005). Ademais, tem sido reportada uma variação entre a produção de prostaglandinas vasoativas e o tempo de indução do diabetes com STZ (PEREDO *et al.*, 2006), onde uma superprodução de PGI_2 pode ter um papel compensatório na aorta diabética em estágio iniciais (CSANYI *et al.*, 2007). Portanto, pode se levantar a hipótese de que a indometacina utilizada para inibir as possíveis interferências das prostaglandinas vasoativas no endotélio não foi suficiente devido a um aumento rebote na produção de PGI_2 que não pôde ser inibida na concentração utilizada.

Nas curvas dos grupos tratados com R-(+)-Limoneno e pré-incubadas com indometacina, foram obtidas as seguintes respostas: os grupos LM25 e LM50 não apresentaram diferença estatística significativa em comparação as curvas normais, enquanto o grupo LM12,5

apresentou vasodilatação superior frente a curva normal com diferença significativa entre elas (**Figura 10.5**). Esses achados podem ser explicados por uma ação direta da indometacina em produzir radicais O_2^- que reagem diretamente com o NO, formando $ONOO^-$ (interação entre EROs e NO), causando consequente vasodilatação. Angelis *et al.* (2004) relatam que o pré-tratamento com SOD possibilita a abolição do aumento da vasodilatação induzida pela ACh na presença de indometacina. Essa

observação pode ser correlacionada aos achados experimentais deste trabalho, já que os grupos LM25 e LM50 apresentaram maior atividade de SOD no tecido aórtico (**Figura 10.2**). Por sua vez, o grupo LM12,5 apresentou menor atividade de SOD no tecido aórtico em relação aos outros grupos LM. A presença de indometacina não conseguiu abolir o efeito vasodilatador induzido por ACh. Esta evidência pode ainda corroborar o fato do grupo CD ter apresentado maior resposta vasodilatadora.

Figura 10.5 Comparação entre as curvas normais e as curvas com indometacina para os grupos controle e de tratamento com R-(+)-Limoneno



Nota: Média $\pm$ EPM (Erro Padrão da Média) de 5-10 animais/grupo. Two-way ANOVA seguido de teste de Bonferroni. As diferenças significativas são apresentadas como: (*) diferença significativa entre as curvas normais e as curvas com indometacina para um mesmo grupo ($p < 0,05$).

Logo, foi demonstrado que a manutenção das curvas de dose-resposta para a ACh incubadas com indometacina pode descender de dois mecanismos distintos e concomitantes: 1) exacerbação da produção de prostaciclina como efeito rebote para uma compensação dos efeitos agressores endoteliais causados pela progressão da diabetes; e 2) demonstração da correlação entre a deterioração das defesas antioxidantes da vasculatura analisada e,

consequentemente, maior produção de superóxidos vasoativos.

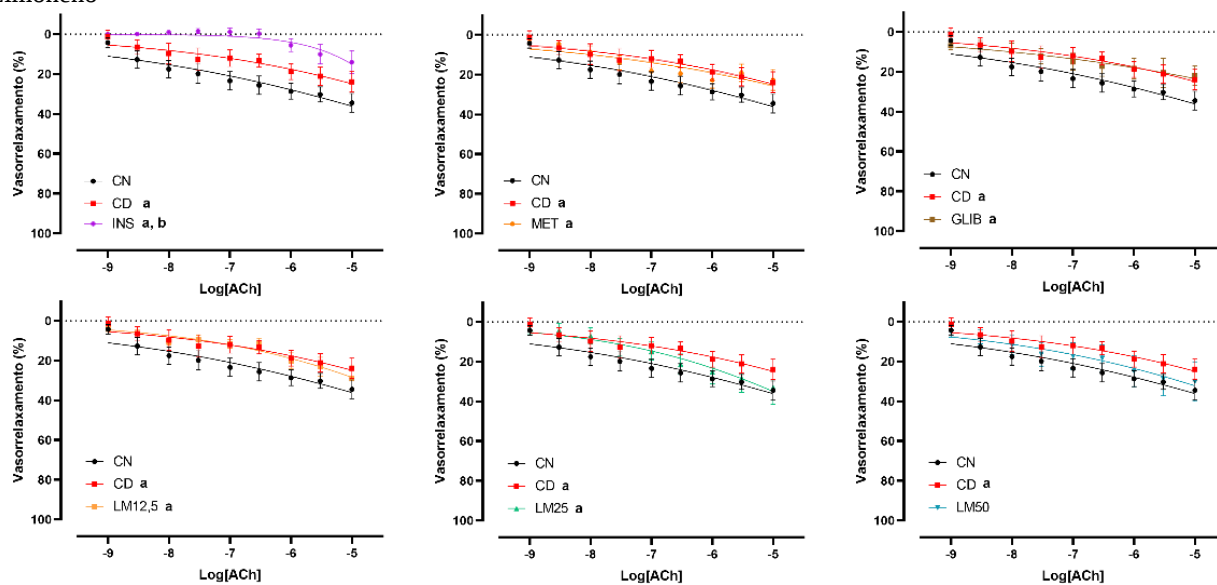
Curvas com adição de pirogalol

A curva dose-resposta para ACh do grupo CD apresentou-se estatisticamente diferente em comparação ao grupo CN, mostrando que a disfunção endotelial induzida pelo pirogalol foi ainda mais acentuada nos animais diabéticos sem tratamento, possivelmente por conta da

depleção das defesas antioxidantes nesses animais. Os grupos tratados com MET e GLIB também não foram capazes de reverter o dano oxidativo induzido pelo pirogalol e se mantiveram próximos da resposta do CD. Já o grupo

padrão INS apresentou uma redução significativa da atividade vasorrelaxante induzida por ACh até mesmo quando comparado ao grupo controle diabético (**Figura 10.6**).

Figura 10.6 Curvas dose-resposta para ACh frente ao efeito de pirogalol nos grupos controle e tratados com R-(+)-Limoneno



Nota: Média $\pm$ EPM (Erro Padrão da Média) de 5-10 animais/grupo. Two-way ANOVA seguido de teste de Bonferroni. As diferenças significativas são apresentadas como: (a) diferença significativa com o grupo CN ($p < 0,05$); (b) diferença significativa com o grupo CD ($p < 0,05$).

Uma melhora na resposta vasorrelaxante após a incubação com pirogalol nos grupos LM12,5, LM25 e LM50 pôde ser observada em praticamente todas as concentrações de ACh em comparação aos animais diabéticos sem tratamento. Além disso, foi possível observar que os grupos tratados com R-(+)-Limoneno nas doses de 25 e 50 mg/kg apresentaram uma resposta vasorrelaxante mais próxima da apresentada pelo grupo CN. Contudo, apenas o LM50 não apresentou diferença significativa ao grupo CN, evidenciando curvas dose-resposta semelhantes. Esses achados podem ser possivelmente relacionados ao poder antioxidante do R-(+)-Limoneno em reverter agressões induzidas por estresse oxidativo, como já demonstrado neste trabalho (**Figura 10.6**).

A incubação de segmentos de aorta com o pirogalol, um gerador de superóxido, causa disfunção endotelial por meio da inativação do óxido nítrico e consequente diminuição da resposta vasodilatadora do ACh (HANSPAL *et al.*, 2002). Devido a esse mecanismo, uma perda de eficácia da ACh é observada, sendo ainda mais proeminentes em animais diabéticos devido a uma instaurada reatividade vascular anormal, além da depleção das defesas antioxidantes nesses animais. Por sua vez, os grupos tratados com R-(+)-Limoneno nas doses de 25 e 50 mg/kg conseguem melhorar o vasorrelaxamento com adição de pirogalol em relação ao CD. Isso pode ser explicado pela diminuição da formação de agente pró-oxidantes e pela melhora das defesas

antioxidantes nos animais desses grupos como discutido anteriormente (**Figura 10.2**).

CONCLUSÃO

O tratamento com R-(+)-Limoneno em diferentes doses não apresentou diferença significativa nas atividades enzimáticas de SOD e CAT aórticos em ratos diabéticos, mesmo com um discreto aumento em suas atividades. Por sua vez, observou-se uma redução significativa na atividade de MPO aórtica e nos níveis de nitrito em relação ao grupo controle diabético. Esses resultados possivelmente estão relacionados a uma diminuição do estresse oxidativo e melhora da

reatividade vascular no diabetes. Em estudos funcionais em artéria aorta de ratos diabéticos, o tratamento com R-(+)-Limoneno não apresentou melhora na vasoconstrição induzida pela fenilefrina. Quanto à vasodilatação dependente de endotélio induzida por acetilcolina na presença e ausência de indometacina e pirogalol, as discretas alterações na responsividade vascular observadas parecem estar possivelmente relacionadas com uma atenuação do estresse oxidativo. Portanto, é relevante que haja mais estudos com doses maiores de R-(+)-Limoneno para observar possíveis maiores impactos na melhora da responsividade vascular no diabetes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AL-AWAR, A. *et al.* Experimental diabetes mellitus in different animal models. *Journal of Diabetes Research*, 2016. doi: 10.1155/2016/9051426.
- AL-KURY, L.T. *et al.* In vitro and in vivo antidiabetic potential of monoterpenoids: an update. *Molecules*, v. 27, 2021. doi: 10.3390/molecules27010182.
- ALVES-SILVA, J.M. *et al.* Unveiling the bioactive potential of the essential oil of a Portuguese endemism, *Santolina impressa*. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 244, p. 112120, 2019. doi: 10.1016/j.jep.2019.112120.
- AMARAL, J.F. *et al.* Antinociceptive effect of the monoterpene R-(d)-Limonene in mice. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, v. 30, p. 1217, 2007. doi: 10.1248/bpb.30.1217.
- ANGELIS, A. *et al.* Indomethacin potentiates acetylcholine-induced vasodilation by increasing free radical production. *British Journal of Pharmacology*, v. 142, p. 1233, 2004. doi: 10.1038/sj.bjp.0705877.
- ARCANJO, D.D.R. *et al.* A novel vasoactive proline-rich oligopeptide from the skin secretion of the frog *brachycephalus ephippium*. *Plos One*, v. 10, 2015. doi: 10.1371/journal.pone.0145071.
- ASMAT, U. *et al.* Diabetes mellitus and oxidative stress: a concise review. *Saudi Pharmaceutical Journal*, v. 24, 2016. doi: 10.1016/j.jsps.2015.03.013.
- BACANLI, M. *et al.* D-limonene ameliorates diabetes and its complications in streptozotocin-induced diabetic rats. *Food And Chemical Toxicology*, v. 110, p. 434, 2017. doi: 10.1016/j.fct.2017.09.020.
- BASHA, R.H. & SANKARANARAYANAN, C. B-caryophyllene, a natural sesquiterpene lactone attenuates hyperglycemia mediated oxidative and inflammatory stress in experimental diabetic rats. *Chemico-Biological Interactions*, v. 245, p. 50, 2015. doi: 10.1016/j.cbi.2015.12.019.
- BATHAIE, S.Z. & TAMANOI, F., organizadores. *Natural products and cancer signaling: isoprenoids, polyphenols and flavonoids*. Amsterdam: Elsevier, 2014.
- BEUTLER, E. *Red cell metabolism: a manual of biochemical methods*. New York: Grune & Stratton, 1975.
- BRADLEY, P.P. *et al.* Measurement of cutaneous inflammation: estimation of neutrophil content with an enzyme marker. *Journal of Investigative Dermatology*, v. 78, p. 206, 1982. doi: 10.1111/1523-1747.ep12506462.
- CARDOSO-TEIXEIRA, A.C. *et al.* Hydroxyl group and vasorelaxant effects of perillyl alcohol, carveol, limonene on aorta smooth muscle of rats. *Molecules*, v. 23, p. 1430, 2018. doi: 10.3390/molecules23061430.
- CSANYI, G. *et al.* Lack of endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF) up-regulation in endothelial dysfunction in aorta in diabetic rats. *Pharmacological Reports*, v. 50, p. 447, 2007.
- D'ALESSIO, P.A. *et al.* Oral administration of d-Limonene controls inflammation in rat colitis and displays anti-inflammatory properties as diet supplementation in humans. *Life Sciences*, v. 92, p. 1151, 2013. doi: 10.1016/j.lfs.2013.04.013.
- EDWARDS, J.M. *et al.* The obligatory role of the acetylcholine-induced endothelium-dependent contraction in hypertension: can arachidonic acid resolve this inflammation? *Current Pharmaceutical Design*, v. 26, p. 3723, 2020. doi: 10.2174/1381612826666200417150121.
- FARBOOD, Y. *et al.* Ellagic acid protects against diabetes-associated behavioral deficits in rats: Possible involved mechanisms. *Life Sciences*, v. 225, p. 8, 2019. doi: 10.1016/j.lfs.2019.03.078.
- FURTADO, M. *et al.* Effects of ω -3 PUFA-rich oil supplementation on cardiovascular morphology and aortic vascular reactivity of adult male rats submitted to an hypercholesterolemic diet. *Biology*, v. 11, 2022. doi: 10.3390/biology11020202.
- GREEN, L. *et al.* Analysis of nitrate, nitrite, and [15N] nitrate in biological fluids. *Analytical Biochemistry*, v. 126, 1982. doi: 10.1016/0003-2697(82)90118-x.
- GUTIÉRREZ-LARA, E.J. *et al.* Pharmacological evaluation of metformin and N-benzylbiguanide, a novel analogue of metformin, on the vasopressor responses to adrenergic system stimulation in pithed rats with fructose-induced insulin resistance. *European Journal of Pharmacology*, v. 814, p. 313, 2017. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.08.044.
- HANSPAL, I.S. *et al.* The effect of oxidative stress on endothelium-dependent and nitric oxide donor-induced relaxation: implications for nitrate tolerance. *Nitric Oxide*, v. 6, p. 263, 2002. doi: 10.1006/niox.2001.0412.
- HUANG, Y. *et al.* Self-assembly of multi-nanozymes to mimic an intracellular antioxidant defense system. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 55, p. 6646, 2016. doi: 10.1006/niox.2001.0412.

- INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION - IDF. IDF diabetes atlas. 10. ed. Brussels: IDF, 2021.
- JAGANJAC, M. *et al.* Reactive aldehydes: second messengers of free radicals in diabetes mellitus. *Free Radical Research*, v. 47, p. 39, 2013. doi: 10.3109/10715762.2013.789136.
- KELLOGG, D.L. *et al.* Acetylcholine-induced vasodilation is mediated by nitric oxide and prostaglandins in human skin. *Journal Of Applied Physiology*, v. 98, p. 629, 2005. doi: 10.1152/japplphysiol.00728.2004.
- KOCH, M.S. *et al.* Aspectos gerais da mieloperoxidase e seu envolvimento em doenças: uma breve revisão. *Brazilian Journal of Development*, v. 7, p. 28677, 2021. doi: 10.34117/bjdv7n3-536.
- LABAZI, H. *et al.* Functional changes in vascular reactivity to adenosine receptor activation in type I diabetic mice. *European Journal of Pharmacology*, v. 820, p. 191, 2018. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.12.034.
- LEE, J.M. & PEULER, J.D. Acute vasorelaxant effects of metformin and attenuation by stimulation of sympathetic agonist release. *Life Sciences*, v. 64, p. 57, 1998. doi: 10.1016/s0024-3205(98)00563-3.
- LORIGOOINI, Z. *et al.* Limonene through attenuation of neuroinflammation and nitrite level exerts antidepressant-like effect on mouse model of maternal separation stress. *Behavioural Neurology*, v. 2021, 2021. doi: 10.1155/2021/8817309.
- MAIESE, K. New insights for oxidative stress and diabetes mellitus. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2015. doi: 10.1155/2015/875961.
- MARTÍNEZ, S. *et al.* 17- β -estradiol upregulates COX-2 in the rat oviduct. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*, v. 80, 2006. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2006.06.002.
- MINNEMAN, K.P. Alpha 1-adrenergic receptor subtypes, inositol phosphates, and sources of cell Ca²⁺. *Pharmacological Reviews*, v. 40, p. 87, 1988.
- MORAIS, H. *et al.* Increased oxidative stress in prefrontal cortex and hippocampus is related to depressive-like behavior in streptozotocin-diabetic rats. *Behavioural Brain Research*, v. 258, p. 52, 2014. doi: 10.1016/j.bbr.2013.10.011.
- MOSHAGE, H. *et al.* Nitrite and nitrate determinations in plasma: a critical evaluation. *Clinical Chemistry*, v. 41, 1995.
- MURALI, R. & SARAVANAN, R. Antidiabetic effect of d-limonene, a monoterpene in streptozotocin-induced diabetic rats. *Biomedicine & Preventive Nutrition*, v. 2, p. 269, 2012. doi: 10.1016/j.bionut.2012.08.008.
- NIEDOWICZ, D.M. & DALEKE, D.L. The role of oxidative stress in diabetic complications. *Cell Biochemistry and Biophysics*, v. 43, p. 289, 2005. doi: 10.1385/CBB:43:2:289.
- NOWOTNY, K. *et al.* Advanced glycation end products and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Biomolecules*, v. 16, p. 194, 2015. doi: 10.3390/biom5010194.
- PEREDO, H.A. *et al.* Long-term streptozotocin-induced diabetes alters prostanoid production in rat aorta and mesenteric bed. *Autonomic and Autacoid Pharmacology*, v. 26, p. 355, 2006. doi: 10.1111/j.1474-8673.2006.00375.x.
- QUEIROZ, P.C. *et al.* Prevalência das complicações micro e macrovasculares e de seus fatores de risco em pacientes com diabetes mellitus e síndrome metabólica. *Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica*, v. 9, p. 254, 2011. doi: 10.1590/S0104-42302004000300031.
- RADI, R. Oxygen radicals, nitric oxide, and peroxynitrite: redox pathways in molecular medicine. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 115, p. 5839, 2018. doi: 10.1073/pnas.1804932115.
- RAHMAN, K. Studies on free radicals, antioxidants, and co-factors. *Clinical Interventions in Aging*, v. 2, p. 219, 2007.
- REHMAN, M. *et al.* D-limonene suppresses doxorubicin-induced oxidative stress and inflammation via repression of COX-2, iNOS, and NF κ B in kidneys of Wistar rats. *Experimental Biology and Medicine*, v. 239, p. 465, 2014. doi: 10.1177/1535370213520112.
- ROBERTO, D. *et al.* Antioxidant Activity of limonene on normal murine lymphocytes: relation to h2o2 modulation and cell proliferation. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, v. 106, p. 38, 2010. doi: 10.1111/j.1742-7843.2009.00467.x.
- SUBRAMANIAM, G. *et al.* Effect of acidosis on the mechanism(s) of insulin-induced vasorelaxation in normal Wistar-Kyoto (WKY) rat aorta. *Regulatory Peptides*, v. 155, p. 70, 2009. doi: 10.1016/j.regpep.2009.04.008.
- VIGUSHIN, D.M. *et al.* Phase I and pharmacokinetic study of D-limonene in patients with advanced cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, v. 42, p. 111, 1998. doi: 10.1007/s002800050793.
- WANG, X. *et al.* Protective effects of D-Limonene against transient cerebral ischemia in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Experimental and Therapeutic Medicine*, v. 15, p. 699, 2018. doi: 10.3892/etm.2017.5509.

Capítulo 11

A RELAÇÃO ENTRE TRANSPLANTES CARDÍACOS E A PANDEMIA POR COVID-19

BRUNO DE SOUZA BARROS DA COSTA¹
BRUNO SOUTO ESSES¹
CAROLINE MATOS DE SOUZA FRANCO RÊGO¹
MARCUS VINICIUS COPELLO¹

1. Discente - Medicina da Fundação Técnico Educacional Souza Marques.

Palavras-chave
Transplante; Covid-19; Pandemia.

INTRODUÇÃO

A pandemia por Covid-19, doença caracterizada por uma resposta inflamatória acentuada, falha cardiopulmonar e multissistêmica, restringiu significativamente os programas de transplante no mundo. A complexidade dos casos e a imprecisão acerca dos tratamentos efetivos sobrecarregam os sistemas de saúde mundialmente.

A intensa utilização de recursos para combater a pandemia gerou preocupação em toda a comunidade transplantadora, pois, limitações físicas, como a falta de leitos de unidade de terapia intensiva (UTI), falta de protocolos de tratamento homogêneos e incertezas sobre os efeitos da imunossupressão têm impacto significativo nas cirurgias de transplante (REN *et al.*, 2020).

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão de literatura, a partir da análise de artigos científicos e métodos comparativos para estabelecer uma relação entre a pandemia por Covid-19 e a realização de transplantes cardíacos.

O presente artigo investiga o cenário desafiador do transplante cardíaco durante a pandemia de Covid-19, onde a inflamação aumentada, o desconforto cardiopulmonar e a tensão global na saúde impediram os programas de transplante. Por meio de uma revisão completa da literatura e análise comparativa, o capítulo estabelece uma conexão convincente entre a pandemia e os resultados do transplante cardíaco. Aborda a redução multifatorial de doadores e transplantes devido a fatores como distanciamento social, capacidade hospitalar e infecções de doadores.

Além disso, a pesquisa destaca o complexo processo de tomada de decisão para cirurgias cardíacas e cardiologistas em meio a riscos

competitivos, enfatizando a importância de testes diagnósticos, planejamento de recursos, vigilância pós-transplante e campanhas de conscientização para mitigar o impacto da pandemia no transplante cardíaco.

PRINCIPAIS RESULTADOS

A redução do número de doadores e transplantes durante a pandemia por SARS-CoV-2 é multifatorial, estando relacionada com o distanciamento social, a capacidade hospitalar, a realocação de leitos e ventiladores mecânicos e a diminuição de profissionais de saúde disponíveis. Os resultados apontam para uma redução importante no número de potenciais doadores imediatamente após a declaração da pandemia da Covid-19.

A infecção de potenciais doadores contribuiu para uma redução ainda maior dos doadores efetivos. Potenciais doadores com Covid-19 ativa, teste RT-PCR positivo ou síndrome respiratória aguda grave sem etiologia definida ou com teste laboratorial não definido, recebem contraindicação absoluta à doação. Por isso, os centros transplantadores reservaram os procedimentos para situações graves e urgentes e adotaram medidas mais conservadoras para a utilização de doadores limítrofes (WOOLLEY & MEHRA, 2020).

No transplante, várias questões concorrentes se fundem para determinar a tomada de decisão ideal. Cirurgiões cardíacos e cardiologistas enfrentaram adversidades na tomada de decisões para tratar pacientes cirúrgicos neste período, uma vez que é necessário equilibrar o risco de morte cardiovascular devido à intervenção tardia, o risco de operar um paciente no período assintomático da infecção por Covid-19 e o risco de infecção durante a internação hospitalar após a cirurgia cardíaca (WOOLLEY & MEHRA, 2020).

Os pacientes de cirurgia cardíaca são de particular relevância ao discutir a pandemia de Covid-19. Eles possuem altas taxas de hipertensão e diabetes, dois fatores de risco para mortalidade com infecção por coronavírus. Precisam de ventilação mecânica nas horas a dias após a cirurgia, necessitando de cuidados de nível de UTI, o que significa mais risco de infecção por Covid-19. Os riscos, portanto, devem ser equilibrados entre atraso da cirurgia e exposição ao Covid-19, em um momento de conhecimento imperfeito da doença (CASEY *et al.*, 2021).

Apesar de manifestações clínicas semelhantes à população geral, a mortalidade parece ser maior no grupo de pacientes transplantados cardíacos. Contudo, não é possível dizer se a causa de pior prognóstico está relacionada à imunossupressão ou às múltiplas comorbidades, idade avançada ou quadros infecciosos mais graves em tais pacientes. Há relatos de piores desfechos com infecção por Covid-19 na população geral relacionados com linfopenia, o que também pode estar presente nos pacientes transplantados devido ao efeito colateral de medicações imunossupressoras.

Além disso, o prognóstico também se mostrou pior quando há elevação de biomarcadores como proteína C reativa e procalcitonina, tanto na população geral quanto nos pacientes transplantados. A fim de reduzir tais problemas, em primeiro lugar, é essencial que um teste diagnóstico altamente sensível esteja disponível para a testagem de doadores e potenciais receptores. Em seguida, é necessário haver um planejamento acerca dos recursos disponíveis, equipamentos médicos, profissionais de saúde, disponibilidade de leitos de terapia intensiva no hospital e equipamentos de proteção individual para as equipes médicas de transplante. Após o transplante, a vigilância para Covid-19 deve

continuar na fase pós-transplante do receptor (REN *et al.*, 2020).

Para a fase de reconstrução do serviço de transplante, a triagem de pacientes para cirurgia planejada precisa ser otimizada. Métodos como história clínica, teste de *swab* nasofaríngeo e tomografia computadorizada do tórax têm sido propostos. Idealmente, o hospital seria um hospital livre de Covid-19, sem departamento de emergência. Outro modelo possível seria uma divisão hospitalar: uma divisão Covid-19 e outra não Covid-19, com cruzamento mínimo entre as áreas. Isso apresenta desafios para a organização da UTI, pois implica na necessidade de duas UTIs (CASEY *et al.*, 2021).

Manter a atividade de transplante cardíaco seguro e eficaz, garantindo o melhor resultado possível para os pacientes requer participação coordenada de várias partes, incluindo centros de transplante individuais, hospitais de doadores, cuidados intensivos unidades, organizações jurisdicionais de doação de órgãos e recursos de saúde. O surgimento de quadro respiratório agudo grave por SARS-CoV-2 representou uma ameaça imediata e grave ao transplante cardíaco. O rápido aumento das infecções por Covid-19 e o impacto proporcional nos recursos hospitalares geraram preocupações entre pacientes e profissionais de saúde envolvidos em doação de órgãos e cuidados pós-transplante (CHIH *et al.*, 2023).

Diante dos desafios sem precedentes impostos pela pandemia, o cenário do transplante cardíaco foi profundamente remodelado. A redução de doadores, a tomada de decisões complicada e a alocação rigorosa de recursos ressaltam a necessidade de estratégias adaptáveis. Ao garantir testes de diagnóstico sensíveis, planejamento metódico de recursos e vigilância pós-transplante contínua, a comunidade de transplantes pode enfrentar esses

desafios. O imperativo de campanhas de conscientização e manutenção da infraestrutura não pode ser subestimado na preservação da integridade do transplante cardíaco além da pandemia. Este momento crucial exige esforços colaborativos e soluções inovadoras para manter a linha de vida crítica do transplante cardíaco.

Com o intuito de mitigar os impactos da pandemia na realização de transplantes

cardíacos, campanhas de doação de órgãos devem ser realizadas para conscientizar a população sobre a importância de manter a doação de órgãos. Além disso, estratégias devem ser desenvolvidas para manter a infraestrutura necessária para os processos de transplante de órgãos, de forma a garantir a continuidade dos transplantes cardíacos após o período de pandemia (SOARES *et al.*, 2020).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CASEY, L. *et al.* The impact of the COVID-19 pandemic on cardiac surgery and transplant services in Ireland's National Centre. *Irish Journal of Medical Science*, v. 190, p. 13, 2021. doi: 10.1007/s11845-020-02292-6.

CHIH, S. *et al.* The COVID-19 pandemic and adult cardiac transplantation: impact, interventions, and implications. *Canadian Journal of Cardiology*, v. 39, 2023. doi: 10.1016/j.cjca.2023.03.014.

REN, Z.L. *et al.* Epidemiologic and clinical characteristics of heart transplant recipients during the 2019 coronavirus outbreak in Wuhan, China: a descriptive survey report. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, v. 39, p. 412, 2020. doi: 10.1016/j.healun.2020.03.008.

SOARES, L. *et al.* Transplantes de órgãos sólidos no Brasil: estudo descritivo sobre desigualdades na distribuição e acesso no território brasileiro. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 29, 2020. doi: 10.5123/S1679-49742020000100014.

WOOLLEY, A.E. & MEHRA, M.R. Dilemma of organ donation in transplantation and the Covid-19 pandemic. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, v. 39, p. 410, 2020. doi: 10.1016/j.healun.2020.03.017.

Capítulo 12

COMPARAÇÃO LITERÁRIA ENTRE ANTIAGREGANTES PLAQUETÁRIOS

BRUNO DE SOUZA BARROS DA COSTA¹
BRUNO SOUTO ESSES¹
CAROLINE MATOS DE SOUZA FRANCO RÊGO¹
MARCUS VINICIUS COPELLO¹

1. Discente - Medicina da Fundação Técnico Educacional Souza Marques.

Palavras-chave

Antiagregantes plaquetários; Medicação; Comparação.

INTRODUÇÃO

A classe dos antiagregantes plaquetários é composta por inúmeros agentes que possuem uma funcionalidade comum entre si que é a qualidade de inibir a agregação de plaquetas. Eles atuam através de diferentes mecanismos de ação. Interação em diversos receptores para a execução da antiagregação, inibindo a agregação e adesividade plaquetária, e interferem diretamente na formação de trombos e podem atuar:

- **Inibidores de agonistas:** trombina, serotonina, adrenalina e fatores de ativação de plaquetas.

- **Antagonistas das glicoproteínas IIb e IIIa :** realizando tanto inibição competitiva quanto não competitiva. Inibição da relação glicoproteínas IIb e IIIa com o fibrinogênio e da ADP (P2Y).

- **Via do ácido aracdônico:** antagonistas dos receptores de TXA_2 e PGH_2 , mudanças dos fosfolipídios plaquetários, inibição da tromboxano sintetase, inibição da ciclooxigenase e inibição da fosfolipase A_2 .

- **Aumento do AMPc plaquetário:** através da inibição da fosfodiesterase ou estimulação da adenilato ciclase.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão de literatura a partir da análise de artigos científicos e métodos comparativos para avaliar a eficácia do uso de antiagregantes plaquetários após evento de infarto, com ênfase em comparar o clopidogrel, utilizado amplamente na rede pública de saúde, com os mais atuais antiagregantes prasugrel e ticagrelor.

PRINCIPAIS RESULTADOS

Clopidogrel

Fármaco que apresenta um mecanismo de ação que se baseia na inibição por meio da ADP. Este fármaco sofre metabolização hepática por enzimas derivadas do citocromo P450 , cujos metabólitos ativos inibem o receptor de ADP P2Y de forma irreversível com isso, inibindo a agregação.

A sua ação é validada como em estudos de ensaio clínico no qual pacientes com síndrome coronariana aguda sem supra de segmento ST em uso de AAS foram randomizados para utilização de placebo ou clopidogrel durante 12 meses. O grupo do clopidogrel obteve 20% de redução no risco de morte cardiovascular, reinfarto ou acidente vascular encefálico (AVE) em relação ao placebo (GERSCHUTZ & BHATT, 2003).

Todavia, sua terapêutica apresenta uma extensa variabilidade visto que alguns fatores alteram a sua relação com a inibição plaquetária, mesmo que o indivíduo utilize o clopidogrel de forma correta. Pode-se citar o polimorfismo nos genes que codificam enzimas como a P450 na perda de atuação do fármaco devido à redução na transformação em seu metabólico ativo. Além disso, a interação com fármacos como os inibidores da bomba de prótons que também tem seu metabólito gerado pelo CYP2C19 também reduz seu metabólito ativo. Essa resistência já foi pesquisada e em diversos trabalhos evidenciam até 40% de resistência.

Os efeitos adversos cursam com púrpura trombocitopênica trombótica nas semanas iniciais além de diarreia e *rash* cutâneo.

Ticagrelor

Droga que pertence à classe das ciclopentil-triazolopirimidinas, tendo ação sobre o receptor ADP P2Y₁₂, o que inibe a agregação plaquetárias via ADP por atuar como antagonista do receptor do ADP. Possui um início rápido e reversível, sendo benéfico em procedimentos cirúrgicos por não sofrer importantes interferências de enzimas hepáticas por ser diretamente o metabólito ativo necessário para a antiagregação.

Possui um início de atuação em aproximadamente 30 minutos, uma duração de efeito de 3 a 4 dias, e está indicada sua suspensão 5 dias antes de procedimentos cirúrgicos de grande porte. Segundo as diretrizes europeias, esse fármaco está indicado em síndrome coronariana aguda em moderado e alto risco, principalmente com troponinas elevadas (COLLET *et al.*, 2021). Seus efeitos adversos cursam com dispneia, epistaxe e outros sangramentos, como o gengival, cefaleia, entre outros.

Em relação a sua dose, indica-se 180 mg de ataque e 90 mg duas vezes ao dia para manutenção. Wallentin *et al.* (2009) randomizaram portadores de síndrome coronariana aguda com ou sem supradesnívelamento do segmento ST para receber ticagrelor ou clopidogrel. Por ser um estudo de amostra considerável, no qual foram recrutados pacientes de diversos países com características basais equilibradas, o ensaio conquistou grande importância em relação aos estudos realizados no meio sobre o tema.

Nos resultados apresentados, o ticagrelor reduziu significativamente o desfecho composto de morte por causa cardiovascular, infarto agudo do miocárdio (IAM) e AVE, os eventos cardiovasculares adversos maiores (MACEs) abordados no presente estudo. Não houve

diferença significativa entre os dois medicamentos para o desfecho do AVE isolado. Foi comparado o uso deste fármaco como clopidogrel, o que evidenciou uma redução de 16% do risco de morte cardiovascular, AVE ou IAM.

Prasugrel

Fármaco da classe dos tienopiridínicos, classificada como de terceira geração, sendo uma pró-droga, não limitada por metabolização, diferentemente do clopidogrel, com início de ação em aproximadamente 30 minutos e duração de efeito de 5 a 10 dias, sendo indicada a sua suspensão 7 dias antes de procedimentos cirúrgicos de grande porte.

Sua formação de metabólitos ativos é mais eficiente em relação ao clopidogrel visto que sofre menor efeito de primeira passagem hepática, não tendo tantas inibições e respostas prejudicadas por interações farmacológicas. Vale ressaltar sua contra indicação em pacientes com mais de 75 anos, história prévia de AVE e peso corporal menor que 60 kg, por ter um risco aumentado de sangramento. Por fim, portadores de diabetes mellitus apresentam especial benefício com seu uso em relação ao clopidogrel.

A recomendação das diretrizes brasileiras para o uso desse fármaco permeia-se no grupo de indivíduos que não estava em uso de tienopiridínicos, principalmente diabéticos, em que a anatomia coronariana é conhecida e que haja intenção de intervenção coronariana percutânea (classe de recomendação I nível de evidência B) (LORGA FILHO *et al.*, 2013).

Em relação a sua dose, recomenda-se 60 mg para dose de ataque e 10 mg por dia como manutenção.

Um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, de fase III evidenciou maior segurança terapêutica do prasugrel em relação ao

clopidogrel, reduzindo eventos trombóticos em associação a próteses expansíveis (PRIDE *et al.*, 2010).

Roe *et al.* (2012) relataram que o uso de prasugrel em relação ao clopidogrel não apresentou maior eficácia em eventos cardiovasculares de pacientes diagnosticados com angina instável ou sem supradesnívelamento do segmento ST sem terapia de revascularização. Logo, constata-se que essas patologias, tão corriqueiras na prática especialista e generalista, não se beneficiam do uso do prasugrel.

CONCLUSÃO

Em suma, conforme descrito no presente artigo, percebe-se que, em certas recomendações médicas voltadas às características clínicas exclusivas de cada paciente, a utilização dos novos antiagregantes plaquetários, como o ticagrelor e o prasugrel, é recomendada para aumento da eficácia da terapia e melhores resultados em sobrevida e diminuição de complicações.

Ainda, uma preocupação ressaltada pelos autores permeia a alta taxa de resistência do clopidogrel em relação a outros fármacos com a mesma função. Entretanto, tal fármaco está sendo amplamente utilizado na prática médica devido a sua disponibilidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

COLLET, J.P. *et al.* 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal*, v. 42, p. 1289, 2021. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575.

GERSCHUTZ, G.P. & BHATT, D.L. Clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events (CURE) study: to what extent should the results be generalizable? *American Heart Journal*, v. 145, p. 595, 2003. doi: 10.1067/mhj.2003.180.

LORGA FILHO, A.M. *et al.* Diretrizes brasileiras de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes em cardiologia. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 101, 2013. doi: 10.5935/abc.2013S009.

PRIDE, Y.B. *et al.* Angiographic and clinical outcomes among patients with acute coronary syndromes presenting with isolated anterior ST-segment depression: a TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38) substudy. *JACC: Cardiovascular Interventions*, v. 3, p. 806, 2010. doi: 10.1016/j.jcin.2010.05.012.

ROE, M.T. *et al.* Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *The New England Journal of Medicine*, v. 367, p. 1297, 2012. doi: 10.1056/NEJMoa1205512.

WALLENTIN, L. *et al.* Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *The New England Journal of Medicine*, v. 361, p. 1045, 2009. doi: 10.1056/NEJMoa0904327.

Capítulo 13

ANATOMIA APLICADA À DOENÇA ARTERIAL OBSTRUTIVA PERIFÉRICA DOS MEMBROS INFERIORES

BRUNO ANDERSON OLIVEIRA BARCELLOS¹
HELENA LOBATO SERRANO¹
IZABELA ALVES COSTA DE SOUZA¹
JENNY HELENA SARAIVA DA SILVA LEE¹
JOSÉ KAWAZOE LAZZOLI²
JÚLIA FÉLIX FILGUEIRAS LIMA¹
LARA FAZOL DO COUTO¹
LAURA PEREIRA DEL'ARCO¹
VINICIUS MARCHON LOPES DE AZEVEDO¹
VIRGÍNIA LAÍS FERREIRA¹
RAFAEL FRANCISCO FERRAZ BICALHO¹

1. Discente – Medicina da Universidade Federal Fluminense.
2. Docente – Departamento de Morfologia da Universidade Federal Fluminense.

Palavras-chave

Doença arterial obstrutiva crônica; Aterosclerose; Membros inferiores.

INTRODUÇÃO

A doença arterial obstrutiva periférica (DAOP) dos membros inferiores é uma condição multifatorial que afeta os vasos sanguíneos que transportam sangue do coração para os membros inferiores. Essas artérias podem sofrer processos de aterosclerose, inflamação e disfunção endotelial. Nessas circunstâncias, há acúmulo de placas de gordura, as quais aderem a suas paredes culminando em endurecimento do vaso e estreitamento do leito vascular. Dessa maneira, pode haver obstrução parcial ou total do fluxo de sangue nas áreas afetadas e, conseqüentemente, isquemia dos tecidos que deveriam receber sangue a partir dessas artérias (BAUERSACHS *et al.*, 2019).

A redução do fluxo sanguíneo pode provocar diferentes manifestações clínicas e complicações. As repercussões de cada quadro variam de acordo com a gravidade da obstrução, podendo divergir de casos assintomáticos a úlceras, necrose e até necessidade de amputação. Não raro, ocorre claudicação intermitente, isto é, sensação de dor, desconforto, aperto ou câimbra nos membros inferiores durante esforço físico, a qual é aliviada por repouso subsequente (CONTE *et al.*, 2015).

Por esse motivo, pode afetar significativamente o dia a dia dos pacientes, limitando suas habilidades de realizar atividades cotidianas, como andar livremente, subir escadas, praticar exercícios físicos e interagir socialmente em razão da dificuldade de locomoção. Portanto, essa doença, se não tratada, tem a capacidade de impactar negativamente a qualidade de vida e também a saúde mental dos indivíduos acometidos.

A DAOP dos membros inferiores afeta milhões de pessoas em todo o mundo, principalmente indivíduos do gênero masculino e com mais de 50 anos. Os fatores de risco

incluem tabagismo, hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes, sedentarismo e obesidade, além de histórico familiar de doenças cardiovasculares (CRIQUI & ABOYANS, 2015).

É comum que pacientes passem anos sem ter noção de sua condição em razão de seu lento desenvolvimento e da natureza assintomática nos estágios iniciais. Logo, esse fator pode implicar em um subdiagnóstico de casos assintomáticos e, por isso, a prevalência de DAOP pode ser maior do que os valores reportados atualmente. Ademais, esses quadros costumam coexistir com doença arterial coronariana (DAC) e doença cerebrovascular, o que eleva a taxa de mortalidade. Em vista disso, para reduzir o risco de desdobramentos adversos, desacelerar a progressão dos sintomas e melhorar o prognóstico, é crucial que se compreenda a fisiopatologia e a patogenia da doença, a fim de promover detecção precoce e tratamento adequado, como será abordado mais adiante.

O objetivo deste estudo foi abordar os principais tópicos relacionados à DAOP, descrevendo etiologia, fisiopatologia, aspectos clínicos, complicações, diagnóstico e tratamento com foco cirúrgico.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão bibliográfica do tipo integrativa, desenvolvida no primeiro semestre de 2023. Foram utilizadas as seguintes bases de dados: SciELO, Pubmed, Biblioteca Virtual em Saúde, Medline e Lilacs. Na busca, foram usados os descritores: “Doença arterial periférica”, “Arteriopatia periférica”, “Doença arterial obstrutiva periférica”, “*Arterial occlusive diseases*”, “*Peripheral arterial disease*” e “*Lower extremity*”. Desta busca, foram encontrados inúmeros artigos, que foram

submetidos posteriormente aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos publicados originalmente em inglês e português, no período de 2015-2023 e que abordavam temas relevantes para esta pesquisa, incluindo estudos do tipo revisão, coorte, caso-controle, transversais e longitudinais. Os critérios de exclusão foram: incompatibilidade de tema após a leitura do resumo, artigos publicados fora do período definido, publicações que não fossem em inglês ou português, e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Assim, foram utilizados 12 artigos para leitura minuciosa e análise de dados, e os resultados obtidos a partir dessa coleta se encontram expostos de forma descritiva e distribuídos em categorias temáticas abordando: etiologia da doença, patogenia, fisiopatologia, quadro clínico e complicações, diagnóstico e tratamento. Além dos artigos encontrados nas bases de dados citadas, foi utilizado o livro *Anatomia Orientada para a Clínica*, de Keith Moore e colaboradores, como referência para a anatomia da vascularização dos membros inferiores.

ANATOMIA

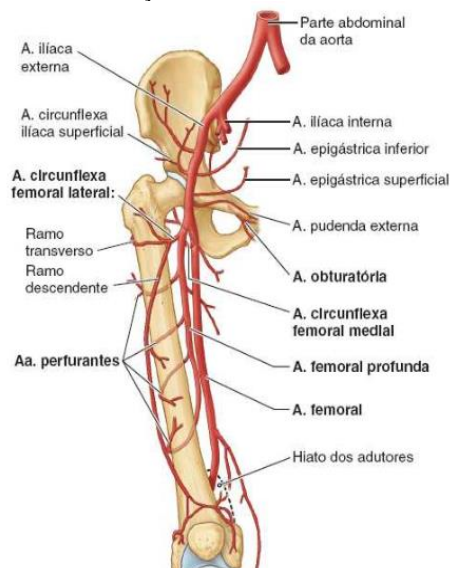
Os membros inferiores são considerados extensões do corpo responsáveis pela sustentação do peso corporal, locomoção e manutenção do equilíbrio. O membro inferior pode ser dividido em seis regiões principais: região glútea, região femoral, região do joelho, crural, tornozelo e região do pé (MOORE *et al.*, 2014). Nesse sentido, tendo em vista a abordagem da doença arterial periférica (DAP), será contemplada a anatomia da irrigação arterial da região (**Figura 13.4**).

A vascularização dos membros inferiores é originada a partir da artéria ilíaca comum, que

se subdivide em artéria ilíaca externa e interna. A artéria ilíaca externa, quando passa abaixo do ligamento inguinal, passa a ser chamada de artéria femoral. Na loja anterior da coxa, a artéria femoral, então, continua vertical e inferiormente no canal dos adutores (canal de Hunter) e deixa o canal ao passar pelo hiato dos adutores no músculo adutor magno, tornando-se a artéria poplítea posteriormente ao joelho (MOORE *et al.*, 2014) (**Figuras 13.1 e 13.2**).

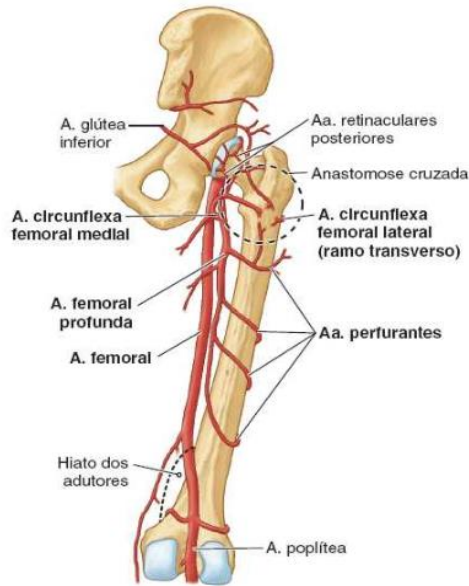
A artéria femoral profunda, considerada o maior ramo da artéria femoral, é a principal artéria da coxa e é originada da região lateral da artéria femoral no trígono femoral, sendo a principal fonte de suprimento sanguíneo para a coxa. No terço médio, emite quatro artérias perfurantes que se enroscam em torno da face posterior do fêmur. Na parte superior do corpo do fêmur, são emitidas artérias circunflexas femorais que circundam e se anastomosam entre si e com outras artérias, irrigando os músculos da coxa e a extremidade proximal do fêmur. A artéria circunflexa femoral lateral passa lateralmente e supre os músculos da face lateral da coxa (MOORE *et al.*, 2014) (**Figuras 13.1 e 13.2**).

Figura 13.1 Circulação arterial da coxa, vista anterior



Fonte: MOORE *et al.*, 2014.

Figura 13.2 Artérias da coxa, vista posterior



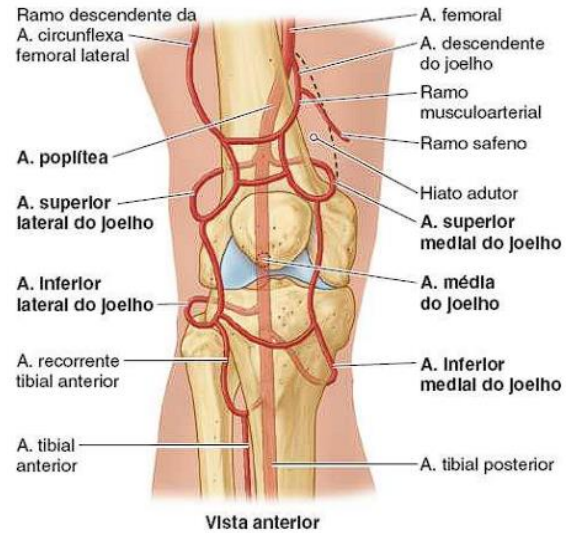
Fonte: MOORE *et al.*, 2014.

Ao passar pelo hiato dos adutores, a artéria femoral ao longo do seu trajeto continua como a artéria poplítea, dividindo-se nas artérias tibiais anterior e posterior. No joelho, cinco ramos suprem a cápsula e os ligamentos da articulação, formando uma rede de vasos que circundam e garantem uma circulação colateral capaz de manter a vascularização da perna durante a flexão completa do joelho, uma vez que essa posição pode causar acotovelamento da artéria poplítea. Outras artérias compõem essa rede, como a descendente do joelho, um ramo súpero-medial da artéria femoral que se anastomosa com o ramo descendente da artéria circunflexa femoral lateral, formando a artéria recorrente tibial anterior (MOORE *et al.*, 2014) (**Figuras 13.2 e 13.3**).

A artéria tibial anterior cursa para a região anterior da perna, vascularizando a loja anterior. Por sua vez, a artéria tibial posterior vasculariza a região posterior e lateral ao longo de um trajeto profundo até a planta do pé. No pé, a irrigação é proporcionada pela artéria

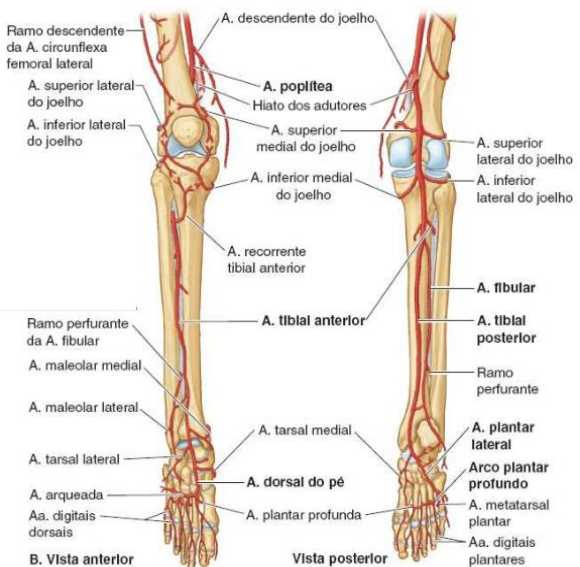
tibial posterior e artéria dorsal do pé (MOORE *et al.*, 2014).

Figura 13.3 Rede articular do joelho



Legenda: As diversas artérias garantem uma circulação colateral importante. Fonte: MOORE *et al.*, 2014.

Figura 13.4 Artérias da perna



Fonte: MOORE *et al.*, 2014.

Na doença arterial periférica, o conhecimento da anatomia possui grande valor clínico na realização do exame físico. A sintomatologia em uma região específica com o acometimento de grupos musculares vascularizados por essas artérias pode indicar a possível localização de uma estenose.

ETIOLOGIA DA DOENÇA

A doença arterial periférica dos membros inferiores (DAPMI) é decorrente de formação e deposição de placas de ateroma nas artérias, causando reação inflamatória nas paredes dos vasos, o que pode culminar em sua obstrução. Isso pode levar a dores, dificuldade de locomoção e motora, necrose, úlceras e até mesmo amputação do membro acometido, pela isquemia dos órgãos afetados (RAMOS *et al.*, 2016). Os principais fatores de risco da DAPMI são colesterol elevado, diabetes, doença arterial coronária, hipertensão arterial, doença renal dialítica, tabagismo, doença cerebrovascular, histórico familiar, sedentarismo, obesidade e idade avançada (CONTE *et al.*, 2015).

PATOGENIA

A fração do colesterol de baixa densidade (LDL) se adere ao endotélio devido à sua baixa densidade intrínseca, sendo o precursor da formação da placa de ateroma. Com a deposição de LDL, há agregação plaquetária, liberação de citocinas inflamatórias pelo tecido adiposo, atração de leucócitos e formação de tecido fibroso, dando origem à aterosclerose. A placa de ateroma é o acúmulo de todas essas substâncias e é consequência da aterosclerose, podendo ocluir artérias e arteríolas (CASEY *et al.*, 2019).

FISIOPATOLOGIA

As placas de ateroma geralmente são formadas na parede posterior das artérias periféricas. Com a progressão do seu crescimento, pode avançar para o início das artérias ou suas ramificações, podendo atingir as artérias fibular comum, a artéria femoral superficial distal a nível do canal de Hunter e o tronco tibioperoneal. A estenose arterial

provocada por essas placas reduz o fluxo sanguíneo, levando ao desenvolvimento de hipóxia tecidual. Trombos também podem ser formados e agravar a oclusão arterial simultaneamente às placas de ateroma (BLAGOV *et al.*, 2023).

Com essa obstrução das artérias e arteríolas periféricas, indivíduos saudáveis conseguem produzir uma resposta de angiogênese e arteriogênese numa tentativa de recuperar a perfusão normal dos membros isquêmicos. No entanto, em pacientes com comorbidades ou com isquemia crítica, o remodelamento vascular, vias inflamatórias e apoptóticas não são o suficiente para retomar a perfusão normal do membro. Dessa forma, há uma progressão para inflamação crônica, geração de radicais livres, lesão mitocondrial, lesão muscular e fibrose do membro, que se manifestam como uma gangrena (CRIQUI *et al.*, 2021).

QUADRO CLÍNICO

O quadro clínico dos pacientes com DAOP varia conforme o caso, alguns indivíduos são assintomáticos (cerca de 40% dos pacientes), enquanto outros podem apresentar um quadro bastante grave. Dentre os diversos sintomas característicos da patologia, aquele que se destaca é claudicação intermitente (CI) (10% dos pacientes) (BOMBIG *et al.*, 2020; FIRNHABER *et al.*, 2019). Segundo estudos, a prevalência da manifestação parece variar conforme o gênero do indivíduo: a CI é mais prevalente em pessoas do sexo masculino e quadros assintomáticos são mais comuns em pessoas do sexo feminino (CRIQUI *et al.*, 2021).

A CI é decorrente da estenose arterial observada em pacientes com DAPMI, a qual prejudica o suprimento de sangue do membro inferior e, conseqüentemente, a chegada do

oxigênio aos músculos. Ela é caracterizada por dor muscular, câibras, desconforto e sensação de fadiga nos membros inferiores, mais especificamente no grupo muscular distal à oclusão arterial da DAOP (geralmente panturrilha, coxa ou região glútea) e está associada à redução da capacidade funcional e da qualidade de vida do paciente. Essa manifestação é induzida pelo exercício, sobretudo ao caminhar e desaparece após repouso. A CI acomete principalmente sexagenários, diabéticos e tabagistas. Ela primeiro se manifesta de forma leve e, portanto, muitas vezes é atribuída a outras doenças que não a DAOP, como a artrite (BOMBIG *et al.*, 2020; FIRNHABER *et al.*, 2019; ARAGÃO *et al.*, 2019).

Apesar da sua importância clínica, é importante ressaltar que a claudicação intermitente não é uma manifestação obrigatória entre os indivíduos com DAOP. Apenas 10% dos diagnosticados manifestam a claudicação, enquanto 40% são assintomáticos e 50% possuem outras apresentações clínicas (ABOYANS *et al.*, 2018).

Outra manifestação clínica da DAOP é uma variedade de sintomas nas pernas que não são associados a CI, ICM ou IA. Nesses casos (50% dos casos de DAOP), o paciente tem dor de esforço que não o impede de andar, não envolve as panturrilhas ou não desaparece dentro de 10 minutos de descanso (FIRNHABER *et al.*, 2019).

Ainda é importante ressaltar que mesmo indivíduos com DAOP assintomática têm desempenho funcional pior do que aqueles sem a doença. Os pacientes assintomáticos caminham mais lentamente, têm menor atividade física e pior resistência ao andar do que pessoas

sem DAOP que também não relataram sintomas de esforço nas pernas (CRIQUI *et al.*, 2021).

Acerca dos sítios mais comumente afetados pela doença, destaca-se: lesões aorto-iliacas, que irrigam os músculos glúteos e das coxas, e fêmoro-poplíteo, ocasionando a claudicação no músculo gastrocnêmio (ABOYANS *et al.*, 2018).

ESTÁGIOS

Para determinar os estágios da doença, são utilizadas as classificações de Fontaine ou Rutherford, que tem como base a sintomatologia da enfermidade. As classificações estão esquematizadas no **Quadro 13.1**.

A classificação de Rutherford é dividida em indivíduo assintomático, três categorias de CI e três categorias de ICM. Quando a doença está em grau II, o paciente apresenta isquemia crítica e pode, por exemplo, sentir dores no membro durante o repouso. Essas dores podem ser bastante resistentes a analgésicos e tipicamente aparecem ao dormir. Elas podem aliviar quando o paciente pendente o pé durante certo período de tempo e aumentar quando o indivíduo encontra-se em decúbito, pois, neste último caso, a gravidade quase não ajuda na irrigação do membro (FIRNHABER *et al.*, 2019).

Em casos em que a doença está em grau III, o indivíduo pode ser classificado na categoria 5 e 6. Na categoria 5, apresenta-se perda tissular menor, como úlceras que não cicatrizam, gangrena focal com isquemia difusa do pé. Na categoria 6, há perda tissular maior, que se estende acima do nível transmetatarsal, pé funcional e não recuperável (HARDMAN *et al.*, 2014).

Quadro 13.1 Classificações para DAOP, segundo Fontaine e Rutherford

Classificação de Fontaine				Classificação de Rutherford		
Estágio		Sintomas		Grau	Categoria	Sintomas
I		Assintomático	⇔	0	0	Assintomático
II	IIa	Claudicação intermitente não incapacitante	⇔	I	1	Claudicação leve
	IIb	Claudicação intermitente incapacitante		I	2	Claudicação moderada
				I	3	Claudicação severa
III		Dor isquêmica em repouso	⇔	II	4	Dor isquêmica em repouso
IV		Ulceração ou gangrena	⇔	III	5	Pequena perda tecidual
				III	6	Grande perda tecidual

Fonte: Adaptado de ABOYANS *et al.*, 2018.

COMPLICAÇÕES

As complicações mais comuns da doença são amputações maiores de extremidades inferiores, ICM e IA.

A ICM se desenvolve lentamente, muitas vezes sendo precedida por CI, e indica um quadro clínico mais grave do que aquele apresentado por pacientes que somente têm CI. Pacientes com ICM têm dor em repouso (mais de 2 semanas), ulceração isquêmica ou gangrena em uma ou ambas as pernas, correm alto risco de ter de amputar os membros afetados e sofrem com eventos vasculares fatais ou não fatais, tais como infarto do miocárdio e acidente encefálico cerebral. A dor alivia quando o membro está pendente e piora quando ele está elevado (BOMBIG *et al.*, 2020; FIRNHABER *et al.*, 2019).

Na IA, há interrupção abrupta do fluxo de sangue distalmente à oclusão, como em casos de embolia e trombose, por vezes sem sintomas anteriores. Isso causa dor intensa, fraqueza, comprometimento sensorial, palidez e diminuição ou ausência de pulso relatados no

membro. Como na IA a interrupção abrupta do fluxo sanguíneo é abrupta, pode haver prejuízo da circulação colateral do membro, comprometimento do membro e até mesmo a necessidade de amputação, o que ameaça a viabilidade do mesmo com mais urgência do que a ICM (FIRNHABER *et al.*, 2019).

Pode haver prejuízo da circulação colateral do membro, o que ameaça a viabilidade do mesmo com mais urgência do que a ICM (BOMBIG *et al.*, 2020). Nos casos de indivíduos com outros sintomas nas pernas, o que ocorre em 50% dos casos de DAOP, o paciente tem dor de esforço que não o impede de andar, não envolve as panturrilhas ou não desaparece dentro de 10 minutos de descanso (FIRNHABER *et al.*, 2019).

Apesar de o comprometimento cognitivo geralmente não ser considerado uma das complicações da doença, evidências indicam associação entre DAOP e sua gravidade com alterações cognitivas e demência, como a doença de Alzheimer. Indivíduos com DAOP e déficits cognitivos possuem padrões de com-

prometimento neuropsicológico semelhantes àqueles de indivíduos com história de ataque isquêmico transitório e isso possivelmente é resultado da disfunção vascular característica da DAOP (CRIQUI *et al.*, 2021).

Outro quadro clínico secundário associado à DAOP inclui ansiedade e depressão. Em um estudo feito na Universidade Federal de Sergipe em 2016 e 2017, a prevalência de ansiedade nos pacientes foi de 24,4%, enquanto que a prevalência de depressão foi de 27,6% (ARAGÃO *et al.*, 2019).

Também é possível apontar que indivíduos com baixo nível socioeconômico e que residem em áreas rurais apresentam maiores taxas de complicações, o que inclui amputação e emergência para cirurgia eletiva. Provavelmente esse cenário é decorrente das barreiras que esses pacientes encontram ao buscar atendimento (JAGER *et al.*, 2022).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico formulado acerca da DAP envolve, como praxe, uma anamnese e um exame físico capacitadamente bem realizados. À vista destes, é possível identificar fatores predisponentes, além de sinais e sintomas típicos da patologia, possibilitando, assim, a realização de exames complementares e testes específicos para a confirmação do diagnóstico.

Uma qualificada anamnese direciona o relato de desdobrados fatos e contextos com potenciais influências para o desenvolvimento e continuidade da DAP. O exame físico, por sua vez, funciona como um fator importante na descoberta de alterações que direcionam ao diagnóstico.

Por outro lado, apesar de muitas vezes o diagnóstico ser sugerido pela alteração dos pulsos e presença de lesões ulcerosas detectadas durante anamnese e exame físico, os exames

complementares propõem auxílio positivo para confirmação do diagnóstico, visto que avaliam o estado do fluxo hemodinâmico das doenças arteriais periféricas obstrutivas (KOCK *et al.*, 2019).

O índice tornozelo-braquial (ITB) é um exame complementar não invasivo amplamente utilizado na prática clínica para diagnóstico e mensuração do grau de gravidade de DAP devido ao seu baixo custo de realização e confiabilidade já validada (JEON *et al.*, 2012). Para o seu cálculo, são aferidas as pressões arteriais sistêmicas do braço na artéria braquial e do tornozelo na artéria tibial posterior ou artéria pediosa dorsal para comparação através da razão entre a maior PAS das artérias do tornozelo e a maior PAS da artéria braquial (CASEY *et al.*, 2019). Dessa maneira, quando há presença de uma DAP dos membros inferiores, o paciente apresenta uma pressão arterial sistólica do membro inferior acometido menor do que a medida no braço, resultando em um índice menor do que 0,9. Ainda, dentro desse contexto, é possível classificar que resultados acima de 1,30 ou abaixo de 0,91 indicam doença aterosclerótica difusa e apontam para um enrijecimento arterial (KOCK *et al.*, 2019).

Ademais, podem ser realizados os exames de angiotomografia, angiorressonância e duplex sonografia, visto que permitem um estudo mais detalhado do funcionamento arterial, permitindo avaliação morfológica e planejamento do tipo de revascularização (MINAR, 2017).

TRATAMENTO

No tratamento da DAP, é necessário que todos os pacientes, independente dos sintomas, façam uma mudança brusca em seu estilo de vida, visando aliviar os sintomas e reduzir os riscos de doenças cardiovasculares. Dentre os

fatores para a DAP, se destacam tabagismo, diabetes mellitus não controlada, hipertensão e hiperlipidemia. No conjunto de fatores de risco modificáveis, o tabagismo se destaca como o mais importante para o desenvolvimento da DAP devido aos efeitos vasoconstritores da nicotina e ao aumento da formação de coágulos que podem resultar no entupimento da circulação periférica. Em pacientes que param de fumar, além da restrição do progresso da doença, a gravidade das claudicações e a taxa de amputações do membro inferior são significativamente reduzidos.

Ademais, antiplaquetários também são utilizados como uma forma de tratamento para a DAP. O uso desses medicamentos impede a formação de coágulos sanguíneos nas artérias, o que reduz o risco de ocorrência de problemas como acidente vascular cerebral (AVC), além de atenuar os efeitos das claudicações intermitentes nos pacientes. Os antiplaquetários mais utilizados são aspirina e clopidogrel, fármacos capazes de gerar uma redução moderada dos sintomas e prevenir a ocorrência de episódios isquêmicos transitórios e de síndrome coronariana aguda (SCA). A administração de aspirina ocorre em uma dosagem que pode variar entre 75 e 325 mg por dia. Com relação ao clopidogrel, a sua utilização costuma ser prescrita em doses de 75 mg por dia, apresentando menor quantidade de efeitos colaterais, como hemorragia intra e pós-operatória, hematomas, epistaxe, sangramento urogenital e sangramento gengival. O uso de anti-hipertensivos é preconizado para pacientes hipertensos e que possuem DAP para reduzir o risco de infarto do miocárdio (IM), AVC, insuficiência cardíaca e colapso cardiovascular. Além disso, todos os pacientes com DAP também devem ser tratados com estatinas, para

controle de colesterol sérico (GERHARD-HERMAN *et al.*, 2016).

O cilostazol, por sua vez, é o fármaco indicado para o tratamento da claudicação, devido à melhora dos sintomas das pernas e do comprometimento da marcha. No entanto, alguns efeitos colaterais foram observados em ensaios clínicos, como cefaleia, diarreia, tonturas e palpitações, o que levou 20% dos pacientes a descontinuar o seu uso em até três meses. Ademais, não foi observado nenhum benefício ou eficácia no uso de pentoxifilina e medicamentos quelantes, como o ácido etileno-diaminotetracético (EDTA) e seus usos não são recomendados para tratamento da claudicação (GERHARD-HERMAN *et al.*, 2016).

Dentre os medicamentos recomendados para o alívio da claudicação, cabe também citar os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), sobretudo o ramipril, o qual é utilizado no tratamento da hipertensão. Têm sido associados com melhora no tempo de caminhada e redução da dor associada ao esforço, além de citados em estudos como capazes de reduzir o acometimento por eventos cardiovasculares mesmo em pacientes que não são hipertensos (CONTE *et al.*, 2015).

Outra opção para manejo do paciente com DAOP de membros inferiores envolve a revascularização, que é recomendada para pacientes que apresentam sintomas que não são aliviados por métodos não invasivos. A revascularização tem como objetivo minimizar a perda tecidual e garantir a integridade dos membros, por meio do desvio do fluxo sanguíneo para vasos onde não há obstrução. Pode ser realizada tanto de maneira endovascular quanto cirúrgica, com evidências de eficácia para ambos os métodos (GERHARD-HERMAN *et al.*, 2016).

A revascularização endovascular pode ser realizada por meio da dilatação com balões e *stents* ou por aterectomia. Essas técnicas envolvem a utilização de um cateter com o fim de reduzir a obstrução presente no vasos e, assim, promover melhora na circulação sanguínea no membro acometido. Elas só devem ser aplicadas em lesões hemodinamicamente significativas, as quais podem não estar presentes mesmo em vasos com estenoses de 50 a 75% de diâmetro, sendo necessário averiguar a pressão intravascular para determinar a necessidade do procedimento (GERHARD-HERMAN *et al.*, 2016).

Enquanto isso, a revascularização cirúrgica também é um método eficaz, porém, apresenta mais riscos a serem considerados. Nesse sentido, para que um paciente seja indicado para o tratamento cirúrgico, é recomendado que ele não tenha relatado melhora graças à terapia não invasiva, apresentando anatomia favorável e riscos aceitáveis para o procedimento. O procedimento cirúrgico de revascularização mais comum consiste no *bypass* fêmoro-poplíteo. Atualmente, o manejo inicial é direcionado para um cuidado endovascular, sendo a intervenção cirúrgica considerada apenas como última opção (GERHARD-HERMAN *et al.*, 2016).

CONCLUSÃO

A DAOP nos membros inferiores resulta no estreitamento ou na completa obstrução de vasos, prejudicando o transporte de linfa e sangue para as pernas. Devido ao aspecto lento do seu desenvolvimento e da ausência de sintomas na maioria dos casos, é necessário compreender o mecanismo de funcionamento da patologia para evitar a necessidade de tratamentos cirúrgicos ou amputações por isquemia tecidual. No caso de pacientes sintomáticos, o quadro clínico apresentado costuma ter a claudicação intermitente como sintoma mais presente, sendo caracterizado como dor muscular, queimação e câibra nos membros inferiores. O tratamento da DAOP, na maioria dos casos, consiste na administração de medicamentos que controlem comorbidades associadas à doença e na mudança brusca do estilo de vida do paciente. Contudo, em alguns casos, também se faz necessária a realização de cirurgia de revascularização para pacientes não responsivos a técnicas menos invasivas. Diante disso, o conhecimento fisiopatológico da DAOP e das estruturas anatômicas afetadas pela doença é fundamental na avaliação do quadro clínico e no correto manejo do paciente, a fim de realizar o diagnóstico e prevenir agravos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABOYANS, V. *et al.* 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries endorsed by the European Stroke Organization (ESO), The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European Society of Cardiology*, v. 39, p. 763, 2018. doi: 10.1093/eurheartj/ehx095.
- ARAGÃO, J.A. *et al.* Ansiedade e depressão em pacientes com doença arterial periférica internados em hospital terciário. *Jornal Vascular Brasileiro*, v. 18, 2019. doi: 10.1590/1677-5449.190002.
- BAUERSACHS, R. *et al.* Burden of coronary artery disease and peripheral artery disease: a literature review. *Cardiovascular Therapeutics*, v. 2019, 2019. doi: 10.1155/2019/8295054.
- BLAGOV, A.V. *et al.* The role of macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis. *Cells*, v. 12, p. 522, 2023. doi: 10.3390/cells12040522.
- BOMBIG, M.T.N. *et al.* Hipertensão arterial e doença arterial periférica. *Revista Brasileira de Hipertensão*, v. 27, p. 122, 2020. doi: 10.47870/1519-7522/20202704122-9.
- CASEY, S. *et al.* The reliability of the ankle brachial index: a systematic review. *Journal of Foot and Ankle Research*, v. 12, p. 39, 2019. doi: 10.1186/s13047-019-0350-1.
- CONTE, M.S. *et al.* Society for Vascular Surgery practice guidelines for atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities: management of asymptomatic disease and claudication. *Journal of Vascular Surgery*, v. 61, 2015. doi: 10.1016/j.jvs.2014.12.009.
- CRIQUI, M.H. & ABOYANS, V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circulation Research*, v. 116, p. 1509, 2015. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303849.
- CRIQUI, M.H. *et al.* Lower extremity peripheral artery disease: contemporary epidemiology, management gaps, and future directions: a scientific statement from the American Heart Association. *PMC*, v. 144, p. 171, 2021. doi: 10.1161/CIR.0000000000001005.
- FIRNHABER, J.M. *et al.* Lower extremity peripheral artery disease: diagnosis and treatment. *American Family Physician*, v. 99, p. 362, 2019.
- GERHARD-HERMAN, M.D. *et al.* 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 69, p. 71, 2017. doi: 10.1161/CIR.0000000000000471.
- HARDMAN, R.L. *et al.* Overview of classification systems in peripheral artery disease. *Seminars in Interventional Radiology*, v. 31, p. 378, 2014. doi: 10.1055/s-0034-1393976.
- JAGER, E. *et al.* Disparities in advanced peripheral arterial disease presentation by socioeconomic status. *World Journal of Surgery*, v. 46, p. 1500, 2022. doi: 10.1007/s00268-022-06513-0.
- JEON, C.H. *et al.* The validity of ankle-brachial index for the differential diagnosis of peripheral arterial disease and lumbar spinal stenosis in patients with atypical claudication. *European Spine Journal*, v. 21, p. 1165, 2012. doi: 10.1007/s00586-011-2072-3.
- KOCK, K.S. *et al.* Comparação do Índice tornozelo-braquial com parâmetros de rigidez e resistência arterial periférico avaliados por fotopletismografia em idosos. *Jornal Vascular Brasileiro*, v. 18, 2019. doi: 10.1590/1677-5449.180084.
- MINAR, E. Peripheral arterial occlusive disease. *Vasa*, v. 36, p. 155, 2007. doi: 10.1024/0301-1526.36.3.155.
- MOORE, K. L. *et al.* Anatomia orientada para a clínica. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.
- RAMOS, A.C.S. *et al.* Aspectos fisiopatológicos da doença arterial periférica de membros inferiores em pacientes diabéticos. 18ª Semana de Pesquisa e Extensão da Universidade Tiradentes-SEMPESq-SEMEX, 2016.

Capítulo 14

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: UMA ABORDAGEM INTEGRALIZADA

JOANNE CONCEIÇÃO MARTINS ARAGÃO COSTA DIAS¹
LAURA BEATRIZ RAMALHO FARO¹
MARCOS CAUÃ SENA DE ANDRADE¹
CLARA SILVA SAMPAIO¹
GUSTAVO HENRIQUE DE SOUZA MARANHÃO¹
HANNA VITÓRIA DA CRUZ CORREIA¹
JÚLIA MARIA DE OLIVEIRA SANTOS¹
LUANA ROCHA DE SOUZA¹
LUCAS GUIMARÃES DA ROCHA¹
MARÍLIA DE JESUS CUNHA¹
VICTÓRIA MARIA FONTES DOS REIS¹
CAROLINE GOUVEIA BORBA E SOUZA¹

1. Discente – Medicina na Universidade Tiradentes.

Palavras-chave
Insuficiência cardíaca; Manejo; Tratamento.

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica complexa de caráter sistêmico. Canesin *et al.* (2021) definiram IC como uma disfunção cardíaca que ocasiona inadequado fornecimento sanguíneo para suprir as necessidades metabólicas teciduais, ou que só consegue fazê-lo com elevadas pressões de enchimento. Essa condição pode ter origem em diversas causas, incluindo doenças coronarianas, hipertensão arterial, cardiomiopatias, valvulopatias e outras afecções cardíacas subjacentes.

Os sinais e sintomas são causados por uma anormalidade cardíaca estrutural e/ou funcional e corroborada na própria anamnese clínica e através de exames laboratoriais, como níveis elevados de peptídeo natriurético e/ou evidência objetiva de insuficiência pulmonar ou congestão sistêmica.

Embora as definições utilizadas nas diretrizes da prática atual difiram em alguns aspectos, todas identificam a IC como uma síndrome clínica, ou seja, um conjunto reconhecível de sinais e sintomas; requerem a presença dos sintomas cardinais, como dispneia, retenção/edema de líquidos, fadiga, intolerância à atividade e limitação ao exercício, e evidências de doença cardíaca estrutural ou funcional. Algumas diretrizes também especificam um débito cardíaco reduzido e/ou pressões intracardíacas elevadas em repouso ou durante o estresse.

Essa síndrome exige um diagnóstico cuidadoso com avaliação clínica completa. Para isso, Ponikowski *et al.* (2016) categorizam alguns critérios, como antecedentes médicos detalhados, exame físico e exames complementares, como ecocardiograma, eletrocardiograma e biomarcadores específicos, como o peptídeo natriurético tipo B.

Em seu tratamento, as diferentes intervenções farmacológicas são guiadas pela etiologia da doença, pela condição clínica do paciente, além da análise da fração de ejeção (FE). No entanto, medidas terapêuticas não medicamentosas com orientação multiprofissional são necessárias, já que a educação dos pacientes é um componente fundamental, com impacto positivo em desfechos clínicos.

Logo, o objetivo deste estudo foi reunir atualizações baseadas nas novas diretrizes da IC, a fim de uma melhor compreensão dessa condição clínica, otimizando o cuidado aos pacientes.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura realizada de julho a agosto de 2023 por meio de pesquisas nos periódicos de impacto indexados nas bases de dados PubMed, SciELO, Google Scholar e Medline. Para a busca, foram utilizados os descritores Insuficiência Cardíaca, Tratamento, Epidemiologia e Diagnóstico. Além disso, utilizou-se as versões mais recentes da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca e do Tratado de Cardiologia da Sociedade de Cardiologia de São Paulo (SOCEP), além de arquivos do Departamento de Insuficiência Cardíaca (DEIC) e as diretrizes da Sociedade Americana de Cardiologia (AHA).

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês e português, publicados no período de 2018 a 2023, que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão, meta-análise, coorte e epidemiológico, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e

que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Estudos que estavam fora do período proposto mas que apresentavam forte impacto científico também foram selecionados.

Após os critérios de seleção, restaram 23 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados, além do Tratado de Cardiologia da Sociedade de Cardiologia de São Paulo. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: etiologia, epidemiologia, fisiopatologia, quadro clínico, tratamento e atualizações sobre o tema.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Etiologia da insuficiência cardíaca

A IC, de acordo com as definições mais atuais, consiste em uma síndrome clínica com sinais e sintomas decorrentes de anormalidades funcionais e estruturais do coração. Esse estado fisiopatológico de incapacidade de bombeamento sanguíneo inicia-se, muitas vezes, com algum evento lesivo ao órgão, como morte ou disfunção dos miócitos, podendo evoluir na presença de outros fatores agravantes, tais como distúrbio neuro-hormonal e processos inadequados de utilização de energia.

A sua etiologia difere de acordo com a região do mundo. De acordo com a Sociedade Brasileira de Cardiologia, a identificação da causa da disfunção é de crucial importância no manejo clínico do paciente, haja vista que impacta de forma determinante não só na conduta terapêutica, mas também no prognóstico diante da particularidade de cada agente etiológico (SBC, 2018).

No Brasil, foi identificado, por meio de um estudo observacional transversal com seguimento longitudinal, o BREATHE, que a etiologia isquêmica foi predominante no

desenvolvimento da IC, acometendo 30,1% dos pacientes concentrados, principalmente, nas regiões Sul, Sudeste e Nordeste em que a isquemia provocou, respectivamente, 33,6%, 32,6% e 31,9% das insuficiências (SBC, 2015).

A hipertensão arterial sistêmica configura-se como a segunda etiologia determinante para o surgimento da IC, alcançando um percentual de 20,4% a nível nacional e maior incidência na região Norte, com 37,2% de acometimento, ainda segundo o registro BREATHE (SBC, 2015).

Ademais, a endemicidade brasileira da doença de Chagas é responsável por 42,4% das insuficiências cardíacas entre os pacientes da região Norte, com predominância em pacientes jovens com reduzida comorbidade, ocasionando disfunção ventricular direita e distúrbios no ritmo e apresentando, assim, pior prognóstico quando comparado às outras etiologias (FIGUEIREDO NETO, 2021).

A cardiomiopatia dilatada também apresenta significativo potencial promotor ao apresentar-se em 14,6% dos indivíduos portadores, seguida pelas valvulopatias, que estão presentes em 12,4% dos pacientes insuficientes. A IC secundária a quimioterápicos e resultante de miocardites contabiliza 1,2% dos casos. Além disso, 10,3% dos pacientes portadores de IC possuem etiologia não identificada (SBC, 2015).

Epidemiologia

Essa síndrome é uma das principais causas de mortalidade e morbidade no mundo e está associada a um alto uso de recursos e despesas com saúde. Sua prevalência tem crescido rapidamente devido ao envelhecimento da população e melhor assistência e tratamento (CESTARI *et al.*, 2022). É considerada um grande problema mundial, afetando > 20

milhões de indivíduos. Sua prevalência global na população adulta dos países desenvolvidos é de 2%. (JATENE *et al.*, 2022). No entanto, há fatores que promovem uma grande heterogeneidade na prevalência internacional, como diferenças no status socioeconômico, prevalência variável e manejo dos principais fatores de risco (doença isquêmica do coração, hipertensão, diabetes, obesidade, etc.) (SEFEROVIĆ *et al.*, 2021).

Nos Estados Unidos, um relatório da American Heart Association (AHA) mostra que, em 2010, aproximadamente 6,6 milhões (2,8%) dos adultos maiores de 18 anos tiveram essa forma de insuficiência. Estima-se que, em 2030, mais de 3 milhões de pessoas terão IC, o que representa um aumento de 25% na prevalência em relação a 2010 (JATENE *et al.*, 2022). Já no Brasil, a sua prevalência é de aproximadamente 2 milhões de pacientes, e sua incidência é de 240 mil novos casos por ano (CESTARI *et al.*, 2022). Além disso, dados do Ministério da Saúde mostram que, em 2007, quase 40% das internações hospitalares foram relacionadas à IC descompensada (JATENE *et al.*, 2022).

Com relação ao gênero, homens e mulheres sofrem da doença, mas, embora a incidência relativa seja menor nas mulheres do que nos homens, as mulheres constituem pelo menos metade dos casos em razão de sua maior expectativa de vida (JAMESON *et al.*, 2019). Dados do National Heart, Lung, and Blood Framingham Heart Study (FHS) indicam que a incidência se aproxima de 10 casos/1.000 habitantes após a idade de 65 anos, sendo que 75% dos pacientes têm antecedente de hipertensão. Aos 40 anos, o risco de morrer sendo portador da síndrome para quem não tem antecedente de infarto é de 1:9 para homens e 1:6 para mulheres (JATENE *et al.*, 2022).

Fisiopatologia

A fisiopatologia da IC envolve uma série de alterações complexas no funcionamento do coração e dos sistemas circulatórios. A sua principal causa é a disfunção do miocárdio, o músculo cardíaco, como dito anteriormente. Geralmente, essa disfunção resulta de danos ao músculo por condições como infarto do miocárdio, hipertensão arterial, cardiomiopatias ou doenças valvares. Essas condições levam a um enfraquecimento muscular, resultando em uma redução da capacidade de contração do coração e, conseqüentemente, na diminuição do débito cardíaco (BENJAMIN *et al.*, 2019).

Outro mecanismo envolvido na fisiopatologia da IC é a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. O baixo débito cardíaco leva à redução do fluxo sanguíneo nos rins, desencadeando uma resposta hormonal que resulta na vasoconstrição periférica e na retenção de sódio e água pelos rins. Isso aumenta o volume sanguíneo circulante, mas sobrecarrega o coração, exacerbando a insuficiência (MOZAFFARIAN *et al.*, 2016).

Além disso, o sistema nervoso simpático também desempenha um papel na fisiopatologia desta síndrome. A baixa perfusão sanguínea detectada pelos barorreceptores no corpo leva à ativação do sistema simpático, aumentando a liberação de catecolaminas, como a adrenalina. Isso leva a maior frequência cardíaca e aumento da contratilidade do coração, inicialmente com um caráter compensatório, mas em longo prazo, pode agravar o problema, levando à remodelação e disfunção cardíaca (YANCY *et al.*, 2017).

A resposta inflamatória também está envolvida na IC crônica. A inflamação persistente, muitas vezes causada pelo estresse oxidativo e pelo dano miocárdico, leva à degradação do

tecido cardíaco e ao aumento da fibrose, prejudicando ainda mais a função cardíaca. Em resumo, a fisiopatologia da insuficiência cardíaca envolve uma complexa interação entre a disfunção miocárdica e a ativação de sistemas hormonais e nervosos, além de processos inflamatórios. Compreender esses mecanismos é essencial para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas eficazes para melhorar o tratamento e o prognóstico dessa condição debilitante (PONIKOWSKI *et al.*, 2016).

Quadro clínico e diagnóstico

Na IC, os sintomas estão intimamente ligados à etiologia. Dito isso, existe uma variedade de sinais e sintomas que não são específicos, mas que são de necessária presença para o diagnóstico da doença (MCDONAUGH *et al.*, 2021).

Nesse contexto, alguns fatores podem alterar o quadro clínico da doença como sexo e raça. Isto posto, as mulheres têm mais chance de

desenvolver hipertensão devido a uma vasculatura em menor escala, tendo como consequência hipertrofia de ventrículo esquerdo (HVE). Além disso, europeus tendem a desenvolver com mais frequência quadros hipertensivos, podendo levar ao mesmo desfecho (TERAMOTO *et al.*, 2022).

No âmbito psíquico, nos últimos anos, a taxa de suicídio de pacientes com IC tem aumentado. Devido à vulnerabilidade a qual esses pacientes são submetidos é comum que, devido à progressão da doença, haja remodelação de algumas zonas cerebrais deixando os pacientes mais suscetíveis a quadros de depressão e ansiedade (O'CONNOR *et al.*, 2020).

Para maior padronização de sinais e sintomas, a European Society of Cardiology (ESC) elaborou uma divisão entre sintomas típicos e menos típicos; sinais específicos e menos específicos, conforme disposto no **Quadro 14.1**.

Quadro 14.1 Sinais da insuficiência cardíaca

Sintomas	Sinais
Típicos	Específicos
Dispneia	Pressão venosa jugular aumentada
Ortopneia	Refluxo hepatojugular
Dispneia paroxística noturna	Ritmo em galope
Redução de tolerância a exercícios físicos	Ictus cordis aumentado ou deslocado
Fadiga após exercícios físicos	
Edema de tornozelo	
Menos típicos	Menos específicos
Tosse noturna	Ganho de peso (> 2 kg/semana)
Chiado	Perda de peso (comum em IC avançada)
Sensação de inchaço	Caquexia
Perda de apetite	Sopros cardíacos
Confusão	Edema periférico (tornozelo, escroto)
Depressão	Creptos pulmonares
Palpitação	Derrame pleural
Vertigem	Taquicardia
Síncope	Pulso irregular e fino

Bendopneia	Ritmo de Cheyne-Stokes
	Hepatomegalia
	Ascite
	Extremidades frias e úmidas
	Oligúria

Fonte: BOZKURT *et al.*, 2021.

Em relação a suspeita clínica de IC aguda, tem-se como base a identificação da presença de congestão pulmonar ou sistêmica por meio da história clínica e do exame físico. A congestão está presente em cerca de 90% dos pacientes, e o baixo débito cardíaco em 10%.

Os achados clínicos, ao serem analisados de forma agrupada pelos critérios diagnósticos de Framingham, apresentam maior acurácia diagnóstica, podendo chegar a 75% (SBC, 2018), conforme indicado no **Quadro 14.2**.

Quadro 14.2 Sinais da insuficiência cardíaca

Sinais e sintomas de congestão	Sinais e sintomas de baixo débito cardíaco
Dispneia progressiva aos esforços	PAS < 90 mmHg
Dispneia paroxística noturna	PAS < 110 mmHg em pacientes previamente hipertensos
Ortopneia	Fadiga
Taquicardia (FR > 22 irpm)	Extremidades frias com perfusão reduzida
Esforço respiratório	Sudorese fria
Edema pulmonar agudo	Pressão arterial com largura de pulso < 25%
Turgência jugular a 45°	Desorientação
Refluxo hepatojugular	Lactato elevado
Galope de terceira bulha	
Estertores pulmonares crepitantes	
Edema de membros inferiores	
Ascite	
Cardiomegalia ao raio X de tórax	
Hipertensão venocapilar ou derrame pleural ao raio X de tórax	

Fonte: SBC, 2018.

Tratamento farmacológico da IC com fração de ejeção reduzida

No caso de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER), a

abordagem inicial, segundo o Departamento de Insuficiência Cardíaca, deve ser feita com a conduta terapêutica otimizada, sendo essa composta pelo trio: inibidores da enzima

conversora de angiotensina (IECA) ou bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA), betabloqueadores (BB) e antagonistas mineralocorticoides. De acordo com a Sociedade Europeia de Cardiologia, os inibidores de SGLT2 são recomendados, em conjunto com a terapia tripla, para pacientes com ICFER, sendo diabéticos ou não. As propriedades diuréticas e natriuréticas dessa classe podem oferecer benefícios na redução de congestão e na necessidade do uso de diuréticos de alça.

O IECA é a classe terapêutica primária na conduta medicamentosa para IC (SBC, 2018). Esses medicamentos devem ser titulados até a dose máxima tolerada e recomendada (BOZKURT *et al.*, 2021). Os BRA estão associados a uma incidência muito menor de tosse e angioedema. Pacientes intolerantes ao IECA devido a tosse ou angioedema devem iniciar um BRA. Os bloqueadores dos receptores de angiotensina devem ser iniciados em doses baixas e titulado para cima, com uma tentativa de usar doses que comprovadamente reduzem o risco de eventos cardiovasculares em ensaios clínicos (HEIDENREICH *et al.*, 2022). O uso simultâneo de IECA e BRA deve ser evitado, especialmente nos pacientes que já utilizam antagonistas mineralocorticoides, devido ao risco intensificado de hipercalemia e efeitos adversos (SBC, 2018).

Diante da similaridade, essas classes funcionais obtêm efeitos adversos comuns, como hipercalemia, hipotensão e piora da função renal. Nesses casos, o uso de IECA/BRA deve ser suspenso e sugere-se utilizar vasodiladores, sendo a combinação hidralazina e nitrato a mais aplicada. A suspensão também deve ser feita nos casos em que o potássio sérico ultrapassar 5 mEq/L, a creatinina basal ultrapassar 3,5 mg/dL ou o clearance da creatinina estiver menor que 20 ml/min/m² (SBC, 2018).

Segundo a American Heart Association, os IECA não devem ser administrados a pacientes com histórico de angioedema, mas os BRA não interferem tão diretamente no metabolismo da bradicinina e têm sido associados a baixas taxas de angioedema.

Os betabloqueadores (BB) também são considerados fármacos de primeira linha no tratamento da ICFER, pois determinam benefícios clínicos na mortalidade global, na morte por IC e por morte súbita, além de melhorarem sintomas e reduzirem taxas de re-hospitalizações por IC em inúmeros estudos clínicos. Estes resultados foram demonstrados de forma consistente com o uso de carvedilol, bisoprolol e succinato de metoprolol. O nebivolol, um BB com propriedades vasodilatadoras, foi testado em pacientes com IC, acima de 70 anos e com ICFEP, ICFEI e ICFER. O nebivolol reduziu o desfecho clínico primário (mortalidade total e hospitalização cardiovascular), porém, sem impacto estatisticamente significativo em mortalidade total isoladamente, conforme estudos divulgados pela Sociedade Brasileira de Cardiologia.

Conforme recomendado pela Sociedade Europeia de Cardiologia, o uso de antagonistas mineralocorticoides deve ser realizado concomitantemente ao uso de IECA e BB para todos os pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, com o intuito de diminuir mortalidade e risco de hospitalização. A espironolactona e a eplerenona diminuem a excreção renal de potássio, aumentando o risco de hipercalemia, particularmente quando a ARM é iniciada com potássio sérico $\geq 5,0$ mEq/L e continuada $\geq 5,5$ mEq/L (HEIDENREICH *et al.*, 2022). O uso desses medicamentos em pacientes com insuficiência renal ou com nível de potássio acima de 5 mmol/L deve ser feito com cautela (BOZKURT *et al.*, 2021).

Para melhor padronização das doses funcionais, a ESC apresentou um quadro baseado em evidências de estudos randomizados (**Quadro 14.3**).

Quadro 14.3 Doses medicamentosas baseadas em evidências de estudos randomizados para pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida

	Starting dose	Target dose
ACE-I		
Captopril ^a	6.25 mg <i>t.i.d.</i>	50 mg <i>t.i.d.</i>
Enalapril	2.5 mg <i>b.i.d.</i>	10–20 mg <i>b.i.d.</i>
Lisinopril ^b	2.5–5 mg <i>o.d.</i>	20–35 mg <i>o.d.</i>
Ramipril	2.5 mg <i>b.i.d.</i>	5 mg <i>b.i.d.</i>
Trandolapril ^a	0.5 mg <i>o.d.</i>	4 mg <i>o.d.</i>
ARNI		
Sacubitril/valsartan	49/51 mg <i>b.i.d.</i> ^c	97/103 mg <i>b.i.d.</i>
Beta-blockers		
Bisoprolol	1.25 mg <i>o.d.</i>	10 mg <i>o.d.</i>
Carvedilol	3.125 mg <i>b.i.d.</i>	25 mg <i>b.i.d.</i> ^e
Metoprolol succinate (CR/XL)	12.5–25 mg <i>o.d.</i>	200 mg <i>o.d.</i>
Nebivolol ^d	1.25 mg <i>o.d.</i>	10 mg <i>o.d.</i>
MRA		
Eplerenone	25 mg <i>o.d.</i>	50 mg <i>o.d.</i>
Spironolactone	25 mg <i>o.d.</i> ^f	50 mg <i>o.d.</i>
SGLT2 inhibitor		
Dapagliflozin	10 mg <i>o.d.</i>	10 mg <i>o.d.</i>
Empagliflozin	10 mg <i>o.d.</i>	10 mg <i>o.d.</i>

Fonte: BOZKURT *et al.*, 2021.

De acordo com o Departamento de Insuficiência Cardíaca da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), as diversas classes são abordadas como terapias adicionais para o manejo de pacientes que seguem apresentando sintomas ou disfunção ventricular grave mesmo após o uso da terapêutica tripla otimizada. São essas classes: inibidores da neprilisina e dos receptores da angiotensina, ivabradina, digitálicos, vasodilatadores e diuréticos.

O tratamento farmacológico com os inibidores do co-transportador 2 da glicose sódica (SGLT2) é contemplado como 4ª classe fundamental no tratamento de todos os pacientes com FER sintomáticos, sendo diabéticos ou não. Sua classificação foi evidenciada a nível I, em conjunto com betabloqueador, espiro-

nolactona, IECA/BRA/INRA, reduzindo, dessa forma, desfechos cardiovasculares e progressão da disfunção renal. O uso do SGLT2 foi ampliado também para pacientes com FER e TFG ≥ 20 ml/min/1,73m², sendo fator preventivo para piora da função renal, além da sua recomendação em portadores de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) com impacto positivo na redução da hospitalização devido à IC, contribuindo também com o tratamento da DM2 ao reduzir eventos cardiovasculares e renais.

Para pacientes com ICFeR, o uso de sacubitril-valsartana, que na Diretriz de 2018 contava com nível de evidência I para uso de terapia com três medicamentos, hodiernamente após estudos, como o PIONEER-HF e TRANSITION, está com nível de evidência IIa. Outro ponto a ser levado em conta é o seu uso no início da IC crônica sintomática em substituição ao IECA/BRA em pacientes virgens dessas duas medicações.

O antagonista dos receptores mineralocorticoide era associado ao tratamento padrão com IECA/BRA/INRA e BB, entretanto, novos estudos apontaram que no IECA/BRA e INRA é justificado o uso de antagonista dos receptores mineralocorticoide na disfunção de VE sintomática.

Diuréticos devem ser prescritos para pacientes que apresentam evidência de congestão ou retenção de líquidos. Em qualquer paciente com histórico de congestão, diuréticos de manutenção devem ser considerados para evitar sintomas recorrentes. O objetivo do tratamento com o uso de diuréticos é eliminar as evidências clínicas de retenção hídrica, utilizando a menor dose possível para manter a euvolemia. A bumetanida, a furosemida e a torsemida são diuréticos que inibem a reabsorção de sódio ou cloreto na alça de Henle, enquanto os diuréticos tiazídicos agem no

túbulo contorcido distal e os diuréticos poupadores de potássio, como espironolactona, no ducto coletor. Os diuréticos de alça são os agentes preferidos para uso na maioria dos pacientes com IC (HEIDENREICH *et al.*, 2022).

Tratamento farmacológico da IC com fração de preservada

Segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia, a síndrome de ICFEP apresenta dois paradigmas fisiopatológicos, os quais devem ser compreendidos: a elevada pressão de enchimento do VE, associada ou não ao débito cardíaco deprimido em repouso, ou aos exercícios somados a um contexto de FEVE assumida como preservada ($\geq 50\%$ para a maioria dos autores). Entretanto, a etiologia e a fisiopatologia subjacentes à síndrome determinam um espectro fenotípico bastante variado, fato que também dificulta uma uniformização dos critérios diagnósticos para a ICFEP.

Simultaneamente ao tratamento farmacológico, há a terapêutica não farmacológica. Inserida através da limitação do consumo de cloreto de sódio, que deve ser ingerido a, no máximo, 4 g diários, e da introdução de exercícios físicos, os quais devem ser estimulados nos portadores de IC, pois observa-se melhora na perfusão miocárdica, na capacidade vasodilatadora, na diminuição da disfunção endotelial e no aumento do tônus vagal. Recomenda-se aos pacientes atividade física de moderada intensidade, praticada de modo regular (no mínimo três vezes por semana) e com aumento gradual, sempre interrompida ao surgimento de sintomas. A desestimulação do tabagismo, quando presente, a estipulação de um limite no consumo alcoólico e o controle do peso também são medidas eficazes. A vacinação anual contra a gripe (influenza) e a

cada 3 anos contra o pneumococo também é recomendada (OLIVEIRA JR *et al.*, 2021).

Novas diretrizes: visão geral

A Diretriz de Insuficiência Cardíaca, criada para responder questões julgadas essenciais para o atendimento do paciente portador da enfermidade, tanto em manejo, prevenção e novos debates acerca dela, conta com a participação de diversas sociedades acerca da temática, a exemplo do Departamento em Estudo de Insuficiência Cardíaca da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Em conjunto, novas atualizações lançadas no ano de 2021 enfatizaram relações farmacológicas com seu custo-efetividade além de novos níveis de evidência.

Ferro intravenoso

Aos pacientes com ICFEr, recomendou-se a carboximaltose férrica EV em pacientes com diminuição em nível sérico sem ou com anemia (ferritina sérica < 100 ou entre 100-299 com saturação de transferrina $< 20\%$) em nível de evidência IIa.

Uso de biomarcadores

Classe I para uso de BNP ou NT-proBNP para estratificação prognóstica na IC.

Manejo de pacientes com IC avançada

A orientação atual reflete que monitorar invasivamente o paciente com IC avançada remota da congestão, a partir de dados de estudos randomizados pequenos e estudos de vida real, reduz a incidência de hospitalizações e de mortalidade.

Outras temáticas

Medidas de BNP ou NT-proBNP como auxiliar no exame físico em resposta ao tratamento em pacientes portadores de IC se

houver indagações acerca do status clínico. Ademais, medidas seriadas de BNP ou NT-proBNP são importantes para guiar tratamento, pela justificativa do alvo do biomarcador a ser atingido.

Sobre a questão da imunização, a vacina contra a influenza reduz a mortalidade e fatores que agravam a IC, como internação ou morte cardiovascular.

A genética molecular avança cada dia mais, logo, seus avanços na cardiologia envolvem o reconhecimento precoce das miocardiopatias hereditárias. Isso favorece a subclassificação de doenças clínicas e, a partir do diagnóstico, a individualização do tratamento.

CONCLUSÃO

Portanto, a IC caracteriza-se como uma síndrome clínica de caráter sistêmico com sinais e sintomas causados por anormalidades estruturais e/ou funcionais, o que contribui para níveis elevados de peptídeo natriurético atrial e/ou insuficiência pulmonar ou congestão sistêmica. Seguindo essa linha de raciocínio, os eventos apresentados nesta patologia têm origem na incapacidade de bombeamento sanguíneo, a qual pode iniciar-se com eventos lesivos ao órgão, como morte ou disfunção dos miócitos e distúrbios neuro-hormonais. No Brasil, destacam-se as etiologias isquêmicas e a hipertensão arterial sistêmica como as mais prevalentes nacionalmente. Além disso, é importante destacar a endemicidade da doença de Chagas como fator causador da IC entre os pacientes da região Norte.

Ademais, é possível observar que a IC é um grande problema mundial, afetando mais de 20 milhões de indivíduos, com incidência relativamente menor em mulheres do que em homens, mas, por conta da maior expectativa de

vida feminina, elas constituem, pelo menos, metade dos casos de IC.

Em relação aos sinais e sintomas, estes estão diretamente relacionados à etiologia da IC e pode ser dividida pela padronização da European Society of Cardiology (ESC) entre sintomas típicos e menos típicos e sinais específicos e menos específicos. Dentre esses sintomas, destacam-se alterações nos sistemas respiratórios, como congestão de líquido, circulatórios, a exemplo de edema de membros inferiores, e desregulações gerais e psíquicas.

Fisiopatologicamente, a principal causa de IC envolve disfunção do miocárdio que resulta de danos causados por condições como infarto do miocárdio, hipertensão arterial, cardiomiopatias ou doenças valvares, as quais enfraquecem a musculatura cardíaca e reduzem sua capacidade contrátil, diminuindo o débito cardíaco. Adicionado a isso, há a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, o que causa o aumento do volume sanguíneo circulante através da vasoconstrição periférica e retenção de sódio e água pelos rins. Também é importante destacar o papel do sistema nervoso simpático, o qual aumenta a liberação de catecolaminas, que, a longo prazo, pode levar à remodelação cardíaca. Por fim, deve-se destacar o papel da resposta inflamatória crônica envolvida na IC crônica, a qual danifica o miocárdio e promove a fibrose através do estresse oxidativo.

Outrossim, o tratamento da IC deve ser decidido de acordo com a fração de ejeção do paciente. No caso da IC de FER, a abordagem inicial deve ser composta pelo trio IECA/BRA, preferivelmente IECA, BB e antagonistas mineralocorticoides. Além disso, as novas diretrizes terapêuticas destacam o tratamento farmacológico com o medicamento SGLT-2 como 4ª classe fundamental para paciente com

FER sintomáticos, sendo capaz de reduzir desfechos cardiovasculares e progressão da disfunção renal. Para a IC com fração de ejeção preservada, o tratamento é fundamental para o combate a alterações fisiológicas que levam ao aumento da pressão de enchimento ventricular e a seu déficit de relaxamento, como limitação do consumo de cloreto de sódio, introdução de exercícios físico, desestimulação do tabagismo e vacinação anual contra a influenza e a cada três anos contra o pneumococo. Além disso, medidas de BNP ou NT-proBNP podem auxiliar como guias para o tratamento, pela

justificativa do alvo do biomarcador a ser atingido.

Em pacientes com ICFeR, o uso de sacubitril-valsartana está com nível de evidência IIa após estudos como PIONEER-HF e TRANSITION. Outro ponto é a recomendação do uso da carboximaltose férrica EV em pacientes com diminuição em nível sérico de ferritina com ou sem anemia, em evidência IIa.

Por fim, é notável que a IC é uma doença que necessita de ampla investigação sobre sua sintomatologia e etiologia, a qual é fundamental para a escolha do tratamento terapêutico e o melhor prognóstico do paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BENJAMIN, E.J. *et al.* Heart disease and stroke statistics 2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, v. 139, e56, 2019. doi: 10.1161/CIR.0000000000000659.
- BOZKURT, B. *et al.* Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *European Journal of Heart Failure*, v. 23, p. 352, 2021. doi: 10.1002/ejhf.2115.
- CANESIN, M.F. *et al.* Suporte avançado de vida em criança cardíaca: SAVIC. 5. ed. Santana de Parnaíba: Manole, 2021.
- CESTARI, V.R.F. *et al.* Distribuição espacial de mortalidade por insuficiência cardíaca no Brasil, 1996-2017. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 118, p. 41, 2022. doi: 10.36660/abc.20201325.
- FIGUEIREDO NETO, J.A. Insuficiência cardíaca DEIC-SBC. Santana de Parnaíba: Manole, 2021.
- HEIDENREICH, P.A. *et al.* 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, v. 145, 2022. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063.
- JAMESON, J.L. *et al.* Medicina interna de Harrison. Porto Alegre: Grupo A, 2019.
- JATENE, I.B. *et al.* Tratado de cardiologia SOCESP. Santana de Parnaíba: Manole, 2022.
- MCDONAUGH, A. *et al.* 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*, v. 42, p. 3599, 2021. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
- MOZAFFARIAN, D. *et al.* Heart disease and stroke statistics 2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, v. 133, e38, 2016. doi: 10.1161/CIR.0000000000000350.
- O'CONNOR, C. *et al.* Suicide in HF patients. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 3, p. 243, 2020. doi: 10.1016/j.jchf.2020.01.008.
- OLIVEIRA JR, M.T. *et al.* Suporte avançado de vida em insuficiência cardíaca crônica: consultório. 3. ed. Santana de Parnaíba: Manole, 2021.
- PONIKOWSKI, P. *et al.* 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*, v. 37, p. 2129, 2016. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
- SEFEROVIĆ, P.M. *et al.* The heart failure association atlas: heart failure epidemiology and management statistics 2019. *European Journal of Heart Failure*, v. 23, p. 906, 2021. doi: 10.1002/ejhf.2143.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA - SBC. I Registro Brasileiro de Insuficiência Cardíaca: aspectos clínicos, qualidade assistencial e desfechos hospitalares. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 104, 2015. doi: 10.5935/abc.20150031.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA - SBC. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 111, p. 436, 2018. doi: 10.5935/abc.20180190.
- TERAMOTO, K. *et al.* Epidemiology and clinical features of heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiac Failure Review*, v. 8, e27, 2022. doi: 10.15420/cfr.2022.06.
- YANCY, C.W. *et al.* 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 70, p. 776, 2017. doi: 10.1161/CIR.0000000000000509.

Capítulo 15

CARDIOPATIA CONGÊNITA CIANÓTICA EM RECÉM-NASCIDOS

FERNANDA DE QUEIROZ ALBUQUERQUE¹
RITA DE CASSIA SOARES DE PAULA CUNHA²
FERNANDA MOURA FERREIRA¹
SOFIA HERCULANO LOBATO DE MIRANDA¹
AILTON SIMPLICIO DE PAULA NETO²
MARIA CECÍLIA MARANHÃO RIBEIRO¹
PEDRO SANTIAGO MADRUGA FERREIRA¹
RAQUEL DOS SANTOS VIEIRA¹
EMANUELLE VASCONCELOS MARINHO¹
RITA DE CÁSSIA ARANHA DA SILVA²
IRONILDO SEGUNDO SANTIAGO DE BRITO SILVESTRE QUIRINO²
MARÍLIA PEREIRA DE MEDEIROS ALVES²
JOÃO VITOR VIEIRA PONTES¹
MARIA DANIELY DA SILVA TORRES³
GUILHERME GUSMÃO PEÑA¹

1. Discente – Graduação na Faculdade de Medicina Nova Esperança.
2. Discente – Graduação em Centro Universitário de João Pessoa- UNIPÊ.
3. Discente – Graduação em Faculdade de Tecnologia e Ciências - FTC.

Palavras-chave

Cardiopatía congênita cianótica; Neonatais; Patologias cardíacas.

INTRODUÇÃO

As cardiopatias congênitas (CC) representam causa importante de morbimortalidade, sendo responsáveis por cerca de 8% da mortalidade infantil. Destes, aproximadamente 30% dos óbitos ocorrem no período neonatal precoce. Os recém-nascidos (RN) prematuros, com baixo peso e presença de comorbidades apresentam maior risco de mortalidade (PEDRA *et al.*, 2019).

Globalmente, estima-se que 130 milhões de neonatos são afetados todos os anos. No Brasil, dados revelam que a incidência seja de dois a 10 casos por cada 1.000 nascidos vivos (SOARES *et al.*, 2022).

Cerca de 1 a 2 de cada 1.000 recém-nascidos vivos apresentam cardiopatia congênita crítica. Aproximadamente 30% desses recém-nascidos recebem alta hospitalar sem o diagnóstico e evoluem para choque, hipóxia ou óbito precoce, antes de receber tratamento adequado (BRASIL, 2014). Outro 1/3 dos pacientes diagnosticados precisam ser submetidos ainda no primeiro ano de vida a intervenções clínicas ou cirúrgicas (SALIBA *et al.*, 2020).

Segundo Cappellesso e Aguiar (2017), “as cardiopatias congênitas são definidas como anormalidades na estrutura e na função cardio-circulatória, presentes desde o nascimento, causadas pela alteração no desenvolvimento embrionário do coração, que surge nas primeiras oito semanas de gestação, pois é quando há a formação da estrutura cardíaca e pode ter influência infecciosa, genética, nutricional, ambiental e até mesmo em fatores desconhecidos”.

As CC são classificadas em: cardiopatias congênitas cianóticas, as mais graves e as principais são: Tetralogia de Fallot, Anomalia de Ebstein e Atresia Pulmonar; e cardiopatias congênitas acianóticas, mais brandas e as

principais são: CIA (Comunicação Interatrial), CIV (Comunicação Interventricular), PCA (Persistência do Canal Arterial) e DAVA (Defeito no Septo Atrioventricular). “O RN pode apresentar sinais/sintomas como: cianose nas extremidades ou nos lábios, sudorese, palidez, irritação, baixo peso, dispneia e entre outros” (SOARES *et al.*, 2022).

“O progresso terapêutico e os avanços tecnológicos têm colaborado para que diagnósticos precoces intrauterinos sejam possíveis, resultando em melhorias satisfatórias das condições de assistência aos portadores de cardiopatia aumentando sua sobrevida significativamente” (BERKES *et al.*, 2010).

A complexidade das doenças cardíacas era um cenário desfavorável para quase 70% das crianças há cinco décadas devido à falta de tratamento adequado. Com as melhorias na assistência de saúde, houve um aumento na sobrevida desses pacientes (SOARES, 2018).

MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática realizada no período de junho, por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed e Medline. Foram utilizados os descritores “cardiopatia congênita cianótica”, “neonatais” e “patologias cardíacas”. Desta busca foram encontrados 548 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português e inglês, publicados nos últimos 5 anos, que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão e disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após aplicação dos critérios de seleção, restaram 42 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O exame ultrassonográfico pré-natal e o ecocardiograma fetal são propostos rotineiramente como teste de triagem fetal. Geralmente, “O exame é [...] baseado na visualização das câmaras do coração (4CV), com visualização adicional dos grandes vasos e arco aórtico, no segundo trimestre da gestação, entre 18 e 20 semanas” (PEDRA *et al.*, 2019).

Segundo Pedra *et al.* (2019), “embora a ecocardiografia fetal seja indicada tradicionalmente para gestantes de alto risco, a maioria dos recém-nascidos cardiopatas ainda nascem sem diagnóstico”. Isto porque muitos casos de cardiopatias congênitas ocorrem em grupos de baixo risco e não são detectados pelo rastreamento no momento da ultrassonografia pré-natal.

A realização da ultrassonografia precoce e o aumento da realização da ecocardiografia fetal têm contribuído para um aumento do diagnóstico intraútero das cardiopatias congênitas e consequente melhor evolução perinatal. Com isso, um dos grandes objetivos deste diagnóstico pré-natal é identificar as cardiopatias congênitas graves, sendo possível realizar um planejamento de parto adequado em um centro de referência especializado (PINTO JUNIOR *et al.*, 2009).

Sendo assim, “a ecocardiografia fetal deve ser indicada para todas as gestantes, uma vez que, em mãos experientes, pode detectar próximo de 100% de todas as anomalias cardíacas na vida fetal, sendo considerada o padrão-ouro de diagnóstico cardíaco fetal” (PEDRA *et al.*, 2019).

“No período fetal há três comunicações importantes entre as circulações: forame oval, ducto arterial e ducto venoso. A placenta funciona como fístula arteriovenosa, o que determina uma baixa resistência sistêmica” (GARDINER, 2005).

Por outro lado, o preenchimento do parênquima pulmonar com líquido, portanto, a falta de aeração, causa uma resistência pulmonar alta. O ventrículo direito recebe a maior porção do sangue venoso que chega ao átrio direito, fundamentalmente, o sangue da porção superior do corpo e pequena parte do sangue oxigenado que vem pela veia umbilical e ducto venoso. Esse volume sanguíneo, após ser bombeado para artéria pulmonar, direciona-se quase que integralmente para aorta descendente através do canal arterial e em seguida para a placenta e parte inferior do corpo. Esse direcionamento é facilitado pela alta resistência vascular pulmonar (GARDINER, 2005).

A mudança maior ocorre ao nascimento, com aumento da resistência vascular sistêmica e diminuição da resistência vascular pulmonar. Esta diminuição é decorrente da remoção da circulação placentária, do aumento do fluxo pulmonar, do aumento na pressão do átrio esquerdo e do fechamento funcional do forame oval e do ducto arterial (NEVES *et al.*, 2020).

Esse novo arranjo na circulação demanda adaptação nos dois ventrículos, sendo necessário receber e ejetar todo o débito cardíaco que previamente era dividido entre eles.

Os RNs com cardiopatia congênita cianótica irão apresentar manifestações, em sua maioria, nas primeiras semanas de vida. “Com a transição da circulação fetal para a circulação extrauterina e o fechamento do canal arterial, há a redução do fluxo sanguíneo para o leito vascular pulmonar, o seu fechamento provocará piora drástica do quadro clínico e a intervenção

torna-se necessária imediatamente” (SILVA & SILVA, 2000).

A cianose refere-se à cor azulada da pele e das mucosas devido ao aumento da carboxihemoglobina ou de seus derivados acima do normal. Em geral, é detectada quando a saturação arterial do oxigênio se reduz a 85%, o que corresponde à concentração de hemoglobina reduzida nos capilares superior a 5 g/dl. Pode se apresentar de forma leve, moderada ou severa, dependendo do grau de hemoglobina insaturada na circulação sistêmica (AMARAL *et al.*, 2002).

É possível diferenciar a cianose de causa cardíaca e pulmonar da seguinte forma:

- Ofertar oxigênio a 100% para o RN afetado por 10 minutos;
- Coletar gasometria arterial pré-ductal antes e após a oferta de oxigênio;
- Quando a pressão parcial de oxigênio se encontra acima de 250 mmHg nas extremidades superiores e inferiores praticamente elimina a possibilidade de doença cardíaca congênita cianogênica crítica no neonato.
- Quando a pressão parcial de oxigênio se encontra abaixo de 100 mmHg, na ausência documentada de doença pulmonar, a possibilidade da presença de *shunt* fixo intracardíaco é elevada e o diagnóstico de cardiopatia congênita cianogênica deve ser considerado.

- Níveis entre 100 e 250 mmHg podem ser encontrados em pacientes com cardiopatias congênitas cianogênicas com mistura intracardíaca completa e hiperfluxo pulmonar (PEDRA & ARRIETA, 2002).

As cardiopatias cianogênicas podem ser agrupadas da seguinte forma: fluxo pulmonar dependente de canal arterial, fluxo sistêmico dependente de canal arterial, circulação em paralelo e *shunt* misto. A gravidade e a persistência da hipóxia, decorrente do tipo de

cardiopatia, podem levar a graves situações clínicas, com cianose intensa e ocorrência de acidose metabólica, além da observação de poliglobulia nos casos de maior tempo de evolução clínica (JATENE, 2002).

A avaliação inicial do neonato com suspeita de doença cardíaca congênita deve seguir os seguintes passos: exame físico completo, aferição da pressão sanguínea nos quatro membros, raio-x de tórax, eletrocardiograma e teste da hiperóxia. “Com base nessa avaliação inicial, um neonato com suspeita de cardiopatia congênita tem que ser estabilizado, avaliado por um cardiologista pediátrico e, se necessário, encaminhado para um centro de tratamento específico” (AMARAL *et al.*, 2002).

A oximetria de pulso arterial é um bom método de triagem, podendo ser realizada de rotina em RNs aparentemente saudáveis com idade gestacional maior que 34 semanas, o que mostra elevada sensibilidade e especificidade para detecção precoce das cardiopatias, apesar de não ter a capacidade de excluir ou confirmar a presença da doença e nem de orientar a conduta inicial frente a um caso positivo (BRASIL, 2017).

“A avaliação física deve ser minuciosa, com palpação dos pulsos em busca de patologias do arco aórtico associadas. O sopro cardíaco pode estar presente, mas sua ausência não afasta o diagnóstico de cardiopatia. A radiografia de tórax fornece dados como o padrão da trama vascular pulmonar, posição do arco aórtico, tamanho da área cardíaca, forma da silhueta cardíaca, contorno do tronco da artéria pulmonar e posição do coração no tórax” (AMARAL *et al.*, 2002). O eletrocardiograma pode apresentar alterações sutis, porém, as principais variações em relação ao normal devem ser identificadas. A gasometria arterial auxilia no diagnóstico principalmente das

cardiopatias cianóticas através do teste de hiperóxia.

O ecocardiograma bidimensional é fundamental, pois, além de confirmar as hipóteses diagnósticas, auxilia nos procedimentos de urgência, em indicações cirúrgicas e no estudo hemodinâmico, contribuindo de forma benéfica para o prognóstico em diversas cardiopatias (SILVA & SILVA, 2000).

Portanto, é de extrema importância a confirmação diagnóstica rápida, principalmente em pacientes cianóticos, independentemente do quadro clínico. Crianças portadoras de cardiopatia cianótica canal-dependente podem evoluir desfavoravelmente e de maneira rápida após o fechamento do canal arterial. Com isso, o paciente precisará ser prontamente estabilizado do ponto de vista hemodinâmico, metabólico e respiratório.

“Com base na avaliação inicial do paciente, um neonato com suspeita ou confirmação de cardiopatia congênita cianótica deve ser estabilizado prontamente. De preferência, esses pacientes devem ser encaminhados a uma unidade de terapia intensiva para monitorização” (KEMPER *et al.*, 2011).

Segundo Pedra e Arrieta (2002), “várias medidas gerais são necessárias como: manutenção da temperatura corporal, instalação de acesso venoso adequado, correção de distúrbios metabólicos e hidroeletrólíticos, correção de hipoglicemia, tratamento de possível infecção com antibioticoterapia adequada, tratamento de distúrbios de coagulação, infusão de líquidos adequado, níveis de hematócrito ($> 45\%$) e hemoglobina (> 15 g/dl), oxigenoterapia e inotrópicos se necessário”.

A oxigenoterapia deve ser realizada com atenção, pois algumas cardiopatias podem apresentar piora clínica com essa oferta exagerada. A ventilação mecânica reduz muito o trabalho

respiratório, por conseguinte, diminuindo o consumo de oxigênio e favorecendo a entrega tecidual. Está indicada quando a hipoxemia for acentuada ou menor que 60%, no entanto, devemos lembrar que “não é aconselhável esperar que um neonato gravemente enfermo com situação hemodinâmica já comprometida entre em fadiga respiratória para a intubação ser realizada” (PEDRA & ARRIETA, 2002).

O uso de prostaglandina E1 permite a estabilização do RN e ajuda a ganhar tempo para a confirmação diagnóstica da cardiopatia, sendo recomendado precocemente na suspeita de doença cardíaca canal dependente. Deve ser iniciada a PEG1 antes do diagnóstico em duas situações: cianose acentuada que não melhora com oxigênio e choque sem resposta ao tratamento habitual. “Seu principal efeito colateral é a apneia, podendo ocorrer outros relativamente comuns como vasodilatação com necessidade de aumento do aporte hídrico, síndrome do extravasamento capilar com edema, febre, mioclonias, rigidez muscular e irritabilidade” (PEDRA & ARRIETA, 2002).

O cateterismo cardíaco é um procedimento diagnóstico e terapêutico muito utilizado para realizar ampliação da comunicação interatrial (atriosseptostomia), muitas vezes necessária para a manutenção da vida de RNs que pouco ou não melhoram com prostaglandina. Agentes inotrópicos (aminas simpaticomiméticas) melhoram o desempenho miocárdico, assim como a perfusão tecidual. A escolha da droga dependerá da apresentação clínica. “A dopamina e a dobutamina apresentam efeito menos evidente que em adultos. A epinefrina tem efeito inotrópico mais pronunciado em doses adequadas e é comumente empregada no pós-operatório complexo. A milrinona é uma droga com ação inotrópica e vasodilatadora sistêmica

e pulmonar. Situações críticas exigirão a combinação de drogas” (AMARAL *et al.*, 2002).

O objetivo do manejo terapêutico farmacológico é melhorar a qualidade de vida, prorrogá-la e preparar, da melhor forma possível, o paciente para intervenção cirúrgica, além de possibilitar balanceamento hemodinâmico mais apropriado.

CONCLUSÃO

Mediante o que foi apresentado, as cardiopatias congênitas ainda apresentam alta taxa de morbimortalidade e mortalidade infantil. No entanto, nos últimos anos, estudos demonstraram como os avanços tecnológicos e as medidas farmacológicas têm interferido di-

retamente na qualidade de vida dos pacientes cardiopatas. Assim, o exame ultrassonográfico pré-natal e o ecocardiograma realizado rotineiramente, possibilitam o diagnóstico intraútero, resultando em uma queda no número de RNs que vão a óbito. Contudo, a oximetria de pulso arterial também apresenta relevância para ser realizado como exame de rotina, pois possibilita o diagnóstico em pacientes aparentemente saudáveis que podem estar acometidos pela patologia, e quanto mais cedo diagnosticar, melhores são os resultados. Dessa forma, é imprescindível que sejam realizados mais estudos relacionados ao tema, além de avaliar a inclusão da oximetria como exame de rotina.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMARAL, F. *et al.* Quando suspeitar de cardiopatia congênita no recém-nascido. *Medicina*, v. 35, p. 192, 2002. doi: 10.11606/issn.2176-7262.v35i2p192-197.
- BERKES, A. *et al.* Measuring health-related quality of life in Hungarian children attending a cardiology clinic with the Pediatric Quality of Life Inventory. *European Journal of Pediatrics*, v. 169, p. 333, 2010. doi: 10.1007/s00431-009-1059-0.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Teste do coraçãozinho (oximetria de pulso) na triagem neonatal: relatório nº 115. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Síntese de evidências para políticas de saúde: diagnóstico precoce de cardiopatias congênitas. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.
- CAPPELLESSO, V.R. & AGUIAR, A.P. Cardiopatias congênitas em crianças e adolescentes: caracterização clínico-epidemiológica em um hospital infantil de Manaus-AM. *Mundo Saúde*, v. 41, p. 144, 2017. doi: 10.15343/0104-7809.20174102144153.
- GARDINER, H.M. Response of the fetal heart to changes in load: from hyperplasia to heart failure. *Heart*, v. 91, p. 871, 2005. doi: 10.1136/hrt.2004.047399
- JATENE, M.B. Tratamento cirúrgico das cardiopatias congênitas acianogênicas e cianogênicas. *Revista Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo*, v. 5, p. 763, 2002.
- KEMPER, A.R. *et al.* Strategies for implementing screening for critical congenital heart disease. *Pediatrics*, v. 128, p. 1259, 2011. doi: 10.1542/peds.2011-1317.
- NEVES, R.A.M.D.S. *et al.* Cardiopatias congênitas: manifestações clínicas e tratamento. *Revista Científica Online UniAtenas*, v. 12, 2020.
- PEDRA, C.A.C. & ARRIETA, S.R. Estabilização e manejo clínico inicial das cardiopatias congênitas cianogênicas no neonato. *Revista Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo*, v. 5, p. 734, 2002..
- PEDRA, S.R.F.F. *et al.* Brazilian fetal cardiology guidelines 2019. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 112, 2019. doi: 10.5935/abc.20190075.
- PINTO JUNIOR, V.C. *et al.* Reflexions about formulation of politics for attention to cardiovascular pediatrics in Brazil. *Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular: Órgão Oficial da Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular*, v. 24, p. 73, 2009. doi: 10.1590/S0102-76382009000100014.
- SALIBA, A. *et al.* Genética e genômica na cardiopatia congênita: uma revisão clínica. *Jornal de Pediatria*, v. 96, p. 279, 2020. doi: 10.1016/j.jped.2019.07.004.
- SILVA, V.T. & SILVA, J.A. Avaliação cardiovascular do neonato. *Revista SOCERJ*, v. 12, p. 13, 2000.
- SOARES, A.M. Mortality for critical congenital heart diseases and associated risk factors in newborns: a cohort study. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 111, p. 674, 2018. doi: 10.5935/abc.20180203.
- SOARES, T.N. *et al.* Percepção do enfermeiro em relação a assistência de enfermagem ao recém-nascido cardiopata: revisão integrativa da literatura. *Research, Society and Development*, v. 11, e25611629007, 2022. doi: 10.33448/rsd-v11i6.29007.

Capítulo 16

PRINCIPAIS DOENÇAS CARDIOVASCULARES NO ADULTO

LUIZ CARLOS GONÇALVES FILHO¹
DENES SILVA MENDES¹
ANA CLARA MAGALHÃES COSTA¹
MARIA EDUARDA MAGALHÃES COSTA¹
WIVIANE APARECIDA DIAS LOPES¹
MATEUS BARBOSA MENEZES¹
ANA BEATRIZ DANTAS SILVA¹
FABIO ANDRADE MOTA¹
NADINY NATALIA SILVA DAS NEVES¹
ALEX JESUS DA COSTA¹
LUANA CRISTINA DA COSTA MENDES¹
WILLIAN FELIX DE OLIVEIRA PACHECO¹
THAIS MARIA DE SENA ARAUJO NOGUEIRA¹
RENATA DA SILVA SODRÉ¹
PEDRO FELIPE REZENDE MARTINS¹
ISADORA BUENO MORAES BOAVENTURA¹
HUGO VINICIUS CORREIA DE FARIA¹
MARIANA SANTOS GUIMARÃES¹
PEDRO HENRIQUE LUIZ SALGADO¹
GUDIENE JOISSE NAZARÉ CUNHA¹

1. Discente – Curso de medicina, Centro Universitário Alfredo Nasser, Aparecida de Goiânia.

Palavras-chave

Doenças cardiovasculares; Epidemiologia; Tratamento.

INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS, 2022) “as doenças cardiovasculares são as principais causas de mortes no mundo: mais pessoas morrem anualmente por essas enfermidades do que por qualquer outra causa”. Estima-se que 17,9 milhões de pessoas morreram por doenças cardiovasculares em 2016, representando 31% de todas as mortes em nível global. Destes óbitos, estima-se que 85% ocorrem devido a ataques cardíacos e acidentes vasculares cerebrais (AVC). Mais de três quartos das mortes por doenças cardiovasculares ocorrem em países de baixa e média renda. Das 17 milhões de mortes prematuras (pessoas com menos de 70 anos) por doenças crônicas não transmissíveis, 82% acontecem em países de baixa e média renda e 37% são causadas por doenças cardiovasculares (OMS, 2022).

De acordo com o Ministério da Saúde e a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS, 2009), “as doenças do aparelho circulatório e as neoplasias foram responsáveis por 48% dos óbitos na população brasileira”. Sabe-se que as doenças cardiovasculares que mais matam são: doença isquêmica do coração, doença cerebrovascular e cardiopatia hipertensiva (OPAS, 2016).

Aproximadamente 82% das mortes prematuras por doenças não transmissíveis ocorrem em países de baixa e média renda, o que pode ser, em grande parte, evitado. Estatísticas mostram que aproximadamente metade destas mortes ocorre durante a vida produtiva dos indivíduos e as DCV são responsáveis pela maior parte delas, correspondendo a 37% (WHO, 2014).

As doenças cardiovasculares constituem um grupo de doenças do coração e dos vasos sanguíneos que inclui: Doença coronariana,

doença dos vasos sanguíneos que irrigam o músculo cardíaco; Doença cerebrovascular, doença dos vasos sanguíneos que irrigam o cérebro; Doença arterial periférica, doença dos vasos sanguíneos que irrigam os membros superiores e inferiores; Doença cardíaca reumática, danos no músculo do coração e válvulas cardíacas devido à febre reumática causada por bactérias estreptocócicas; Cardiopatia congênita, malformações na estrutura do coração existentes desde o momento do nascimento; e Trombose venosa profunda e embolia pulmonar, coágulos sanguíneos nas veias das pernas que podem se desalojar e se mover para o coração e pulmões (BRASIL, 2014).

O objetivo deste estudo foi identificar as principais doenças cardiovasculares no Brasil e analisar seus acometimentos, além de epidemiologia e tratamento.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão da literatura, do tipo narrativa, que objetiva descrever as características e a situação epidemiológica provocada pelas doenças cardiovasculares no adulto no Brasil, sob o ponto de vista teórico, através de materiais já publicados sobre o tema em questão, mediante análise e interpretação da literatura.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas em português e inglês, publicados no período de 2000 a 2022, que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

A revisão foi realizada no período de julho a agosto de 2023, por meio de pesquisas nas

bases de dados Biblioteca Virtual em saúde (BVS), Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências de Saúde (LILACS), *National Institutes of Health's Library of Medicine* (PubMed) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). Foram utilizados os seguintes descritores “doenças cardiovasculares”, “aspecto epidemiológico”, “diagnóstico”, “tratamento” e “prevenção”, a fim de encontrar os artigos pertinentes ao assunto abordado.

Após os critérios de seleção, restaram oito artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados em de forma descritiva, divididos em categorias temáticas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) são a causa número 1 de morte em todo o mundo (MATHERS *et al.*, 2001; MURRAY & LOPEZ 1996; OMS, 2002). Ela abrange uma ampla gama de distúrbios, incluindo doenças do músculo cardíaco e do sistema vascular que irriga o coração, o cérebro e outros órgãos vitais.

Epidemiologia

As doenças cardiovasculares já foram responsáveis por menos de 10% de todas as mortes em todo o mundo. Em 2001, esse número era de 30%, e cerca de 80% do fardo global de mortes por DCV ocorre em países de baixo e médio rendimento. Murray e Lopez (1996) previram que “as DCV serão a principal causa de morte e incapacidade em todo o mundo até 2020, principalmente porque aumentarão em países de baixo e médio rendimento”. Em 2001, as DCV tornaram-se a principal causa de morte em países em desenvolvimento, tal como tem sido em nações

desenvolvidas desde meados da década de 1900 (MATHERS *et al.*, 2001; OMS, 2002). Quase 50% de todas as mortes em países de rendimento elevado e cerca de 28% das mortes em países de rendimento baixo e médio são resultado de DCV (MATHERS *et al.*, 2001).

Outras causas de morte, tais como lesões, infecções respiratórias, deficiências nutricionais e VIH/SIDA, ainda desempenham um papel coletivo predominante em certas regiões, mas, atualmente, mesmo nessas áreas, a DCV é uma causa significativa de mortalidade.

Morbidade e mortalidade por doenças cardiovasculares

As causas mais comuns de morbidade e mortalidade por doenças cardiovasculares são doença cardíaca isquêmica (DCI), acidente vascular cerebral (AVC) e insuficiência cardíaca congestiva (ICC).

Estas doenças representam pelo menos 80% do fardo das DCV em todas as regiões de rendimento, que partilham muitos dos mesmos fatores de risco comuns; consequentemente, intervenções semelhantes são apropriadas. A doença cardíaca reumática (DRC), uma quarta manifestação, é responsável por 3% de todos os anos de vida ajustados por incapacidade perdidos como resultado de DCV.

A doença cardíaca isquêmica (DCI) é a maior causa de morte nos países desenvolvidos e é um dos principais contribuintes para o fardo da doença nos países em desenvolvimento. As duas principais manifestações da DCI são a angina e o infarto agudo do miocárdio. Segundo a OMS (2002), “a DCI foi responsável por 7,3 milhões de mortes e 58 milhões de dólares perdidos em todo o mundo”.

O AVC é causado por uma interrupção no fluxo de sangue para uma parte do cérebro devido à oclusão de um vaso sanguíneo (AVC

isquêmico) ou à ruptura de um vaso sanguíneo (AVC hemorrágico). Muitos dos mesmos fatores de risco para DCI aplicam-se ao AVC; além disso, a fibrilação atrial é um importante fator de risco para acidente vascular cerebral. O risco anual de acidente vascular cerebral em pacientes com fibrilação atrial não valvular é de 3 a 5%, sendo 50% dos acidentes vasculares cerebrais tromboembólicos atribuíveis à fibrilação atrial (WOLF *et al.*, 1991).

A doença cardíaca reumática (DCR) é a consequência de uma febre reumática aguda, isto é, uma resposta autoimune mal adaptada aos estreptococos hemolíticos do grupo A. Afeta o tecido conjuntivo, principalmente as articulações e as válvulas cardíacas. As complicações mais graves são estenose valvular, regurgitação após a valvulite, ou ambas (EPHREM *et al.*, 1990). A CR também é um fator predisponente para endocardite infecciosa, uma doença de adultos jovens, predominantemente do sexo masculino (KOEGELENBERG *et al.*, 2003).

A insuficiência cardíaca congestiva (ICC) é o estágio final de muitas doenças cardíacas. É caracterizada por anormalidades na função miocárdica e na regulação neuro-hormonal, resultando em fadiga, retenção de líquidos e redução da longevidade. A ICC é causada por processos patológicos que afetam o coração.

A DCI e as doenças cardíacas relacionadas à hipertensão são as etiologias mais comuns. O risco de desenvolver ICC é duas vezes maior em homens hipertensos e três vezes maior em mulheres hipertensas em comparação com aquelas que são normotensas. A ICC é cinco vezes mais comum naqueles que tiveram um IAM do que naqueles que não tiveram. O prognóstico para aqueles com ICC estabelecida geralmente é ruim e pior do que para aqueles com a maioria das doenças malignas

(McMURRAY & STEWART, 2000) ou AIDS, com uma taxa de mortalidade em um ano tão alta quanto 40% e uma mortalidade em cinco anos entre 26 e 75%.

Fatores de risco

O risco de desenvolver DCV depende, em grande medida, da presença de vários fatores. Os principais fatores de risco para DCV incluem uso de tabaco, hipertensão arterial, glicemia elevada, anormalidades lipídicas, obesidade e inatividade física. As variações globais nas taxas de DCV estão relacionadas com variações temporais e regionais nestes fatores de risco conhecidos. Embora alguns fatores de risco, como idade, etnia e gênero, não possam obviamente ser modificados, a maior parte do risco é atribuível ao estilo de vida e aos padrões de comportamento, que podem ser alterados (OMS, 2002).

Intervenções farmacológicas

As intervenções farmacológicas previnem a trombose, como faz a aspirina, ou atacam os fatores de risco individuais, como fazem os anti-hipertensivos (diuréticos, betabloqueadores e inibidores da ECA) ou as estatinas, que têm como alvo o colesterol. Além disso, esses agentes podem possivelmente ter propriedades adicionais de redução do risco de arritmias fatais, melhorando o reparo após IAM (remodelação) ou estabilizando a placa aterosclerótica.

O tratamento do IAM envolve terapias médicas que reduzem a demanda miocárdica de oxigênio e as arritmias fatais, como os betabloqueadores, que restauram o fluxo sanguíneo inibindo a agregação plaquetária, e a aspirina, ou que dissolvem o trombo que oclui o lúmen arterial, como os trombolíticos ou uma

intervenção invasiva com terapia cardíaca, cateterismo e angioplastia.

Intervenções não farmacológicas

A cessação do tabagismo e as modificações dietéticas são objetivos importantes da prevenção secundária de DCV. A reabilitação cardíaca, incluindo exercícios, é útil para uma ampla gama de pacientes com DCI e reduz eventos vasculares futuros em cerca de 15%. O exercício por si só reduz a mortalidade vascular em 24% e os desfechos vasculares em 15% (JOLLIFFE *et al.*, 2000). Os resultados dos ensaios sobre intervenções psicológicas dirigidas ao estresse, à depressão, ao baixo apoio social, etc., têm sido contraditórios.

CONCLUSÃO

Atualmente, ocorrem duas vezes mais mortes por DCV nos países em desenvolvimento do que nos países desenvolvidos. A grande maioria das DCV pode ser atribuída a fatores de risco convencionais. A pressão arterial elevada, o

colesterol elevado, o uso extensivo de tabaco e álcool e o baixo consumo de vegetais e frutas estão entre os principais fatores de risco de doenças.

Devido ao intervalo de tempo associado aos fatores de risco de DCV, especialmente em crianças, o efeito total da exposição a estes fatores só será observado no futuro. Informações provenientes de mais de 100 países mostram que mais jovens entre 13 e 15 anos de idade fumam mais do que nunca. Estudos mostram que os níveis de obesidade nas crianças estão aumentando acentuadamente em países diversos, como Brasil, China e Índia (LEEDER *et al.*, 2004).

Os esforços atuais de toda a população para reduzir os fatores de risco através de múltiplas políticas e programas econômicos e educacionais permitirão poupanças em custos médicos e outros custos diretos, bem como, indiretamente, melhorias na qualidade de vida e na produtividade econômica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BRASIL. Ministério da Saúde. Estratégia de saúde cardiovascular na atenção primária à saúde: instrutivo para profissionais e gestores. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.
- EPHREM, D.B. *et al.* Profile of cardiac diseases in ethiopian children. *East African Medical Journal*, v. 67, p. 113, 1990.
- JOLLIFFE, J.A. *et al.* Exercise-based rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 4, 2000. doi: 10.1002/14651858.CD001800.
- KOEGELENBERG, C.F. *et al.* Infective endocarditis in the western cape province of South Africa: a three-year prospective study. *QJM*, v. 96, p. 217, 2003. doi: 10.1093/qjmed/hcg028.
- LEEDER, S. *et al.* A race against Time: the challenge of cardiovascular disease in developing countries. New York: Trustees of Columbia University, 2004.
- MATHERS, C.D. *et al.* Deaths and disease burden by cause: global burden of disease estimates for 2001 by World Bank Country Groups. Bethesda, 2001.
- MURRAY, C.J. & LOPEZ, A.D. Global comparative assessments in the health sector: disease burden, expenditures, and intervention packages. Geneva: World Health Organization, 1994.
- McMURRAY, J.J. & STEWART, S. Heart failure: epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart*, v. 83, p. 596, 2000. doi: 10.1136/heart.83.5.596.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE – OMS. Doenças cardiovasculares. OMS, 2002. Disponível em: [https://www.paho.org/pt/topicos/doencas-cardiovascular es](https://www.paho.org/pt/topicos/doencas-cardiovascular%20es). Acesso em: 30 ago. 2023.
- WOLF, P.A. *et al.* Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study. *Stroke*, v. 22, p. 983, 1991. doi: 10.1161/01.str.22.8.983.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Global status report on noncommunicable disease 2014. Geneva: WHO, 2014.

Capítulo 17

PERFIL CLÍNICO- EPIDEMIOLÓGICO, PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA FEBRE REUMÁTICA

THAMIRES MENDES VELOSO¹
NIKHOLE OLIVEIRA¹
EMILY NOGUEIRA KÜSTER¹
EDIMAR JÚNIOR CATROLI VARGAS²
GABRIELLA ASSUNÇÃO ALVARINHO SEPULBEDA³
GERALDO ZANOTELLI NETO¹
MATHEUS RUBEM OLIVEIRA DO NASCIMENTO¹
MILENA LOUREIRO GIOVANELLI⁴
VANESSA MARIA PEREIRA COSTA³
LARA ALTOÉ BIZZI⁵

1. Discente – Medicina do Centro Universitário do Espírito Santo – Espírito Santo.
2. Discente – Medicina da Faculdade de Minas (FAMINAS) – Minas Gerais.
3. Discente – Medicina da Universidade Nove de Julho – São Paulo.
4. Discente – Medicina da Faculdade Metropolitana São Carlos – Rio de Janeiro.
5. Médica – Hospital Sívio Avidos de Colatina – Espírito Santo.

Palavras-chave

Febre reumática; Streptococcus pyogenes; Cardiopatia reumática.

INTRODUÇÃO

A febre reumática aguda (FRA) é definida como uma doença inflamatória desencadeada pela infecção faríngea pelo estreptococo beta-hemolítico do grupo A (EBGA) em indivíduos geneticamente predispostos. A patologia apresenta acometimento de articulações, cérebro, coração e pele. A FRA possui maior incidência em indivíduos com idade entre 5 e 14 anos e ausência de prevalência entre os sexos (MARINO *et al.*, 2021).

O diagnóstico do primeiro surto de FRA é considerado clínico, baseado na realização da avaliação dos critérios de Jones, na qual os critérios maiores incluem: cardite, artrite, coreia de Sydenham, eritema marginado e nódulos subcutâneos. Referente aos critérios menores, estes são: aumento de marcadores inflamatórios, como VHS e/ou PCR, além de artralgia, febre e intervalo PR prolongado no eletrocardiograma. Observa-se também uma maximização da probabilidade de diagnóstico de FRA conforme a presença das sintomatologias listadas nos critérios de Jones, isto é, a manifestação de dois critérios maiores ou um critério maior e dois menores. Ademais, a evidência prévia de infecção pelo EBGA, por meio de cultura de orofaringe e ou títulos aumentados de anticorpos estreptocócicos, também é necessária para a confirmação do quadro abordado (ARVIND & RAMAKRISHNAN, 2020; MARINO *et al.*, 2021).

Em relação ao tratamento da FRA, é preconizado o controle da atividade inflamatória e a erradicação do *streptococcus pyogenes* da orofaringe. Além disso, as complicações clínicas descritas nos critérios de Jones requerem um manejo terapêutico específico (RALPH & CURRIE, 2022).

Os sintomas da febre reumática aguda tendem a ser autolimitados, durando cerca de 4 semanas e podendo se estender até 8 semanas, mesmo sem tratamento, porém, quanto mais tecido cardíaco é acometido, maior a probabilidade de complicações fatais nesse período, sendo o choque cardiogênico e/ou a ocorrência de edema agudo de pulmão os agravos mais expressivos nesse cenário. Outrossim, a chance de progressão para a cardiopatia reumática crônica está diretamente relacionada com a história de recorrência da FRA e o tratamento inadequado (SBC, 2009; PEIXOTO *et al.*, 2011).

Diante do exposto, com o intuito de prevenir as complicações listadas, sobretudo, o acometimento cardiológico, é indicada a realização da profilaxia primária que consiste na administração de antibiótico, precocemente, a fim de reduzir a exposição ao estreptococo, tratando a faringoamigdalite em pacientes sem histórico pregresso de FRA. Tem-se como objetivo principal da prevenção primária a intervenção e a erradicação da infecção estreptocócica antes do desenvolvimento do primeiro episódio de FRA (RALPH *et al.*, 2020; WYBER *et al.*, 2021).

Em relação aos casos de exposição prévia ao EBGA, a profilaxia secundária deve ser implementada, a fim de evitar novos quadros da FRA, sendo individualizada de acordo com o grau de acometimento cardíaco, a idade e a presença de valvopatia persistente (OETZEL *et al.*, 2019).

O objetivo deste capítulo foi levantar dados bibliográficos atuais sobre a febre reumática (FR), analisando de forma ampla seu perfil clínico-epidemiológico, além de descrever as principais formas de prevenção e o manejo terapêutico adequado para a patologia em questão.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão bibliográfica do tipo integrativa, de caráter qualitativo e abordagem exploratória, realizada no período de julho a setembro de 2023, através do levantamento bibliográfico nas bases de dados Pubmed e Google Acadêmico. Foram utilizados os descritores no idioma inglês: *rheumatic fever clinical profile, clinical features of rheumatic fever, rheumatic fever treatment, management of rheumatic fever, rheumatic fever prophylaxis, rheumatic fever prevention*.

Dessa busca, foram recuperados 25 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção. Os critérios de inclusão para este estudo foram: artigos nos idiomas português e inglês, publicados no período de 2019 a 2023 e que abordavam a temática proposta para essa pesquisa, sendo incluídos epidemiologia, perfil clínico, prevenção e tratamento da febre reumática. Foram excluídos estudos que não atendiam aos critérios de inclusão citados.

Após análise dos títulos e conteúdo dos respectivos estudos, restaram 14 artigos, os quais compõem esta revisão de literatura. Os artigos obtidos neste processo foram avaliados de forma criteriosa a fim de selecionar as informações mais relevantes e recentes para a temática desta revisão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Perfil clínico-epidemiológico da febre reumática

Segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia, a faringoamigdalite causada pelo estreptococo beta-hemolítico do grupo A (EBGA) é uma infecção que acomete, predominantemente, países em desenvolvimento. A febre reumática é considerada um agravamento da infecção de faringoamigdalite, sem tratamento adequado, em um grupo

populacional geneticamente predisposto. Nesse sentido, os pacientes desenvolvem uma reação não supurativa frente a uma resposta do sistema imunológico tardia à contaminação pelo *streptococcus pyogenes*. Estimativas da Organização Mundial de Saúde (OMS) em conjunto com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) perfazem 30 mil novos casos de FR por ano no Brasil, dos quais aproximadamente 15 mil evoluem com acometimento cardíaco.

A FR afeta principalmente indivíduos entre 5 a 18 anos de idade, frequentemente expostos a fatores sociais e ambientais de pobreza e condições adversas. Tal cenário justifica sua maior taxa de incidência em países em desenvolvimento, como o Brasil, além de apresentar um problema de saúde pública. É decorrente das sequelas graves e incapacitantes proporcionadas pela infecção estreptocócica não tratada adequadamente. Observa-se também a manifestação da cardite, como fator de alto custo econômico e social para o país (SBC, 2009; ERDEM *et al.*, 2020).

Seu perfil clínico é caracterizado pelos Critérios Maiores e Menores de Jones (**Quadro 17.1**), sendo o sintoma mais comum a artrite, acometendo cerca de 75% da população diagnosticada com a patologia abordada. Vale ressaltar, ainda, que o paciente que manifestar dois critérios maiores ou um critério maior e dois menores têm alta probabilidade de possuir FR (TANZ *et al.*, 2020; SCHOENFUSS, 2022).

Referente à duração da artrite, trata-se de uma manifestação geralmente dolorosa que dura cerca de um mês, caracterizada por ser um quadro autolimitado e sem sequelas nos pacientes. Possui surgimento típico composto por forma migratória e assimétrica, acometendo preferencialmente grandes articulações dos membros inferiores (SBC, 2009; LINDHOLM *et al.*, 2022).

Quadro 17.1 Critérios de Jones modificados para o diagnóstico de febre reumática (1992)

Critérios maiores	Critérios menores
Cardite	Febre
Artrite	Artralgia
Coreia de Sydenham	Elevação dos reagentes de fase aguda (VHS, PCR)
Eritema Marginado	Intervalo PR prolongado no ECG
Nódulos Subcutâneos	

Fonte: Adaptado de SBC, 2009.

Acerca do quadro de cardite, observa-se um acometimento do endocárdio, com envolvimento das valvas aórtica e mitral. Durante a fase aguda, nota-se maior ocorrência de regurgitamento em valva mitral, ao longo do acometimento cardíaco crônico pelo EBGA. A valva aórtica também é lesionada, gerando refluxo reverso da aorta para o ventrículo esquerdo durante o processo de diástole. Por sua vez, a estenose mitral é a lesão mais frequente na fase crônica da FR.

Ademais, nota-se que a cardite é a manifestação mais grave da FR em virtude do risco de sequelas incapacitantes e altas taxas de evolução do quadro clínico para óbito (SBC, 2009; LINDHOLM *et al.*, 2022).

A coreia de Sydenham (CS) é considerada a principal desordem neurológica do quadro infeccioso citado. Geralmente acomete pacientes pediátricos e adolescentes, em especial até os 20 anos de idade. Nota-se uma predominância de ocorrência no sexo feminino. Tipicamente ocorrem movimentos involuntários, rápidos e incoordenados, sendo as situações de estresse fatores colaborativos para a piora da CS. Além disso, a sintomatologia em questão pode estar associada à disartria. Importante destacar que a CS pode apresentar manifestação isolada na FR, no entanto, é frequentemente associada à cardite leve, além do aparecimento tardio de até 7 meses após a

vigência da infecção pelo EBGA (SBC, 2009; LINDHOLM *et al.*, 2022).

No tocante ao eritema marginado, este é considerado uma lesão rara em indivíduos com FR. Normalmente ocorre uma fase inicial da doença. É caracterizado por múltiplas lesões, exantema indolor, com coloração clara no centro da erupção cutânea, bordas nítidas e arredondadas e não pruriginosa, acometendo principalmente tronco, membros superiores e inferiores. Outrossim, está, geralmente, associado à cardite. Os nódulos subcutâneos estão associados principalmente à cardite grave, e são considerados manifestação rara. Acomete coluna, punhos, cotovelos, tornozelos, joelhos, tendão de aquiles e região occipital, apresentando-se de forma múltipla, móvel, firme, indolor e sem sinais inflamatórios. Os nódulos em questão possuem aparecimento em fase tardia da FR e regride com o início do tratamento da cardite (SBC, 2009; LINDHOLM *et al.*, 2022).

Prevenção da febre reumática

Conforme Ralph *et al.* (2022), a profilaxia primária para a febre reumática aguda (IRA) engloba a redução dos seguintes fatores de risco: habitação precária, falta de saneamento básico, difícil acesso à saúde, dentre outros determinantes sociais. No cenário abordado, medidas de vida saudável são consideradas essenciais na redução da transmissão do estreptococo do grupo A, por exemplo, lavagem de

mãos e minimização das repercussões negativas da superlotação. Além disso, a antibioticoprofilaxia empírica é indicada em pacientes com faringite e elevado fator predisponente de IRA, sendo a penicilina G benzatina o antibiótico de primeira linha. O diagnóstico e o manejo terapêutico de impetigo também são apontados como práticas de redução da exposição antigênica do indivíduo ao estreptococo, o uso de penicilina G benzatina por via intramuscular, em dose única, é recomendado nessas circunstâncias.

Reafirmando o uso da penicilina G benzatina como profilaxia primária para o quadro infeccioso de faringoamigdalite estreptocócica, Lins *et al.* (2021) acrescentam que, embora o antibiótico citado apresente baixo custo, o maior desafio na atualidade é referente a indicação do fármaco em questão. Isto é, a manifestação de faringoamigdalite apresenta agentes etiológicos diversos, incluindo a origem viral. Desse modo, a diferenciação entre a etiologia bacteriana e viral é fundamental para indicação de profilaxia, sendo baseada, sobretudo, nas manifestações clínicas do paciente, as quais incluem febre, vômitos, edema de orofaringe, petéquias e exsudato purulento, além de linfonodomegalia cervical dolorosa nos quadros bacterianos. O teste rápido para o EBGA pode ser realizado pelas amostras de cultura de *swab* de orofaringe e amígdalas auxiliando no diagnóstico, sendo útil, principalmente, em casos de dúvida na etiologia do quadro infeccioso. Ademais, a coleta da amostra pode ser utilizada para cultura do *Streptococcus pyogenes*, considerado o método de padrão-ouro para a confirmação da etiologia estreptocócica. Outros exames laboratoriais também podem auxiliar no diagnóstico, como os testes sorológicos antriestreptolisina O (ASLO) e antidesoxirribonuclease B (anti-

DNase). A partir da confirmação diagnóstica, a antibioticoprofilaxia deve ser prescrita em até nove dias após início da sintomatologia.

Em relação a profilaxia secundária de febre reumática, o uso de penicilina G benzatina se mantém como primeira escolha empírica, sendo realizado regularmente com o intuito de evitar uma nova exposição ao EBGA e episódios de recorrência da IRA. Nos casos listados, a antibioticoprofilaxia é indicada a cada 28 dias na Austrália, com duração de pelo menos 10 anos após o primeiro episódio de febre reumática ou até o paciente completar 21 anos de idade nos casos de cardite associada. A escolha da duração de profilaxia secundária é conforme o maior período de uso do antibiótico (QUINN *et al.*, 2019). Na ausência de cardite evidenciada no eletrocardiograma ou ecocardiograma durante o quadro infeccioso, é recomendado o uso do antibiótico por 5 anos após o último surto ou até 21 anos de idade, considerando o período mais longo de profilaxia para o paciente (OETZEL *et al.*, 2019).

Além disso, é importante destacar que uma única infecção estreptocócica ou a recidiva da febre reumática sem vigência de tratamento pode acarretar um processo inflamatório de acometimento dos órgãos, como coração, pele e cérebro. Em específico ao comprometimento cardiológico, a doença cardíaca reumática (DRC) apresenta efeito lesivo na funcionalidade de uma ou mais válvulas cardíacas diante ao estiramento e processo de cicatrização. Em virtude disso, a necessidade de tratamento cirúrgico com substituição de válvulas cardíacas deve ser considerada e avaliada, principalmente devido ao alto índice de mortalidade prematura nos casos da valvopatia reumática. Diante do cenário exposto, foi realizado na Nova Zelândia um programa para incentivar a administração de injeções de profilaxia

secundária, contendo abordagens por ligações telefônicas e mensagens de texto realizadas pela equipe de enfermagem, com o objetivo de estimular e informar a data da aplicação do antibiótico. Após um ano da duração do programa em questão, evidenciaram maiores taxas de administração da droga, minimização do desperdício do fármaco e aumento na taxa de adesão ao cuidado pelos pacientes (OETZEL *et al.*, 2019).

Segundo as Diretrizes Brasileiras para o Diagnóstico, Tratamento e Prevenção da Febre

Reumática, a profilaxia secundária é um método de cuidado fundamental no controle de agravos das valvopatias severas, contribuindo para a redução do índice de mortalidade nesse grupo populacional. A antibioticoprofilaxia indicada nesses casos considera o uso de 21 em 21 dias de penicilina G benzatina, com duração variável segundo alguns fatores (**Quadro 17.2**), como, por exemplo, idade, acometimento cardíaco e histórico de tratamento cirúrgico valvar (LINS *et al.*, 2021).

Quadro 17.2 Profilaxia secundária da febre reumática

Passado de febre reumática aguda sem cardite	5 anos do último surto ou até os 21 anos (o que for mais longo)
Passado de febre reumática aguda com cardite mas sem sequelas	10 anos do último surto ou até os 21 anos (o que for mais longo)
Passado de febre reumática aguda com cardite e com valvopatia persistente	10 anos do último surto ou até os 40 anos (o que for mais longo) Considerar por toda vida

Fonte: Adaptado de SBC, 2009.

Manejo terapêutico da febre reumática

O tratamento da febre reumática envolve uma combinação de abordagens medicamentosas e monitoramento regular para garantir o controle da inflamação, alívio dos sintomas, prevenção de danos cardíacos permanentes e redução da recorrência da doença (RALPH & CURRIE, 2022).

O tratamento geralmente começa com antibioticoterapia para eliminação da infecção estreptocócica que pode estar presente no organismo. O protocolo sugerido envolve a administração, em dose única, de injeção intramuscular de benzilpenicilina G benzatina, antibiótico mais comumente utilizado, servindo como introdução à profilaxia secundária (RALPH & CURRIE, 2022). Apesar do uso de penicilina parenteral ser respaldada por ensaios clínicos, alguns países em desenvolvimento mostram-se relutantes à utilização desta forma de aplicação, devido à percepção, não justificada, de um aumento do potencial anafilático

(ROBERTSON *et al.*, 2005). Na ausência ou resistência à penicilina injetada, pode-se cursar fenoximetilpenicilina oral 500 mg, a cada 12 horas, durante 10 dias, apesar de poucos estudos demonstrarem sua eficácia no tratamento da febre reumática aguda (ROBERTSON *et al.*, 2005).

Para pacientes com reações adversas à penicilina, a terapêutica indica a utilização de antibióticos macrólidos e cefalosporinas. Assim, na hipersensibilidade não grave, administra-se cefalexina 1 g, via oral, a cada 12 horas, por um período de 10 dias. Já na hipersensibilidade imediata, como em casos de anafilaxia, utiliza-se azitromicina 500 mg, via oral, por 5 dias (RALPH & CURRIE, 2022).

Referente a analgesia inicial, é indicado o uso de paracetamol, em cerca de 1000 mg, via oral, a cada 4 horas, ou a prescrição de dipirona, em caso de diagnóstico ainda não confirmado para infecção estreptocócica (PEIXOTO *et al.*, 2011).

Ao tratar as complicações da fase aguda da febre reumática, as mais proeminentes são artrite, cardite e coreia. No tratamento da artrite, a duração depende da gravidade do quadro. Os analgésicos anti-inflamatórios de primeira linha, incluem o ibuprofeno e o naproxeno (15 a 20 mg/kg/dia), sendo recomendados para alívio da dor, inchaço e rigidez nas articulações. Em segunda linha, utiliza-se a aspirina (80 a 100 mg/kg por dia) acrescida da prescrição de inibidores da bomba de prótons, com o intuito de evitar efeitos colaterais no trato gastrointestinal (KARTHIKEYAN & GUILHERME, 2018).

No caso de ocorrência de cardite, aconselha-se a restrição da ingestão de líquidos e o uso de medicamentos diuréticos, como os inibidores da enzima conversora de angiotensina, para auxiliar na gestão da insuficiência cardíaca. O uso de vasodilatadores intravenosos, como nitroprussiato de sódio, pode contribuir para redução de edemas pulmonares desencadeados pela regurgitação mitral severa (KARTHIKEYAN & GUILHERME, 2018).

Os episódios de coreia, geralmente, apresentam resolução espontânea, sem necessidade de intervenção terapêutica. Quando as manifestações clínicas de CS não são autolimitadas, alguns medicamentos podem auxiliar em seu controle, como os antagonistas da dopamina, por exemplo haloperidol, pimozida e clorpromazina, além de drogas antiepilépticas, que incluem a carbamazepina e o valproato de sódio. A prednisolona oral, 2 mg/kg/dia, durante aproximadamente duas semanas, também pode ser administrada a fim de limitar a sintomatologia citada. Contudo, as opções terapêuticas mais adequadas e que possuem menores taxas de efeitos colaterais são a carbamazepina ou o valproato de sódio (KARTHIKEYAN & GUILHERME, 2018).

CONCLUSÃO

A febre reumática apresenta-se como uma doença de alto impacto na morbidade e mortalidade entre grupos populacionais desfavorecidos social e economicamente no mundo.

Referente ao perfil clínico epidemiológico, observa-se maior incidência em crianças e adultos jovens, acometendo ambos os sexos em uma taxa semelhante. Ademais, a exposição ao *Streptococcus pyogenes*, sem tratamento adequado, afeta temporariamente o cérebro, as articulações e a pele.

Destaca-se também o acometimento cardíaco, com desenvolvimento de lesões e sequelas irreversíveis de valvas cardíacas na fase crônica da doença. Dentre as principais manifestações da FR, nota-se: cardite em quadro leve a moderado, poliartrite, coreia de Sydenham, eritema marginado e nódulo subcutâneo na fase aguda da patologia.

Em virtude do impacto na saúde do paciente, principalmente, do ponto de vista cardiológico, a profilaxia primária e secundária da FR são de suma importância. Diferencia-se a prevenção primária como o método de identificar e tratar infecções estreptocócicas do grupo A precocemente, antes do desenvolvimento da FR, enquanto na prevenção secundária a antibioticoprofilaxia é indicada em pacientes que apresentam história patológica pregressa de FR ou cardiopatia reumática diagnosticada.

No tocante à primeira linha de antibiótico, a penicilina G benzatina é prescrita em até 9 dias após início dos sintomas, em dose única, na profilaxia primária. A antibioticoprofilaxia secundária considera o uso de 21 em 21 dias de penicilina G benzatina, com duração variável segundo fatores que incluem idade, acometimento cardíaco e histórico de tratamento cirúrgico valvar.

Acerca do tratamento implementado em vigência de FR, nota-se a indicação de repouso relativo, no ambiente domiciliar ou hospitalar, e monitoramento associado a internação do paciente em casos de maior gravidade. Além disso, o rastreio de cardite reumática durante o período de internação hospitalar em indivíduos com suspeita ou confirmação diagnóstica de FR deve ser implementado.

O manejo terapêutico inicial para o caso engloba o uso de penicilina G benzatina, sendo a medicação administrada em dose única, com a finalidade de erradicação do agente etiológico da FRA. O cuidado referente às complicações mais prevalentes na FR também são fundamentais, como o manejo da artrite, sendo os anti-inflamatórios não esteroides, sobretudo

ibuprofeno e naproxeno, indicados para controle do comprometimento articular.

Em relação aos cuidados da cardite reumática, observa-se a restrição hídrica e o uso de diuréticos e de inibidores da enzima conversora de angiotensina como medidas de controle da insuficiência cardíaca. Simultaneamente, a avaliação do tratamento cirúrgico deve ser efetuada em casos refratários à abordagem clínica e devido à lesão valvar grave.

Outrossim, acerca do manejo de episódios de coreia, nota-se a ausência de implementação de medidas farmacológicas devido a predominância de uma evolução autolimitada do quadro clínico em questão. No entanto, nos casos de permanência da CS, o seu controle é efetuado pelo uso de antagonistas da dopamina e corticosteroides.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARVIND, B. & RAMAKRISHNAN, S. Rheumatic fever and rheumatic heart disease in children. *Indian Journal of Pediatrics*, v. 87, p. 305, 2020. doi: 10.1007/s12098-019-03128-7.
- ERDEM, S. *et al.* Acute rheumatic fever in south-east of Turkey: clinical features and epidemiological evaluation of the patients over the last 25 years. *Cardiology in the Young*, v. 30, p. 1086, 2020. doi: 10.1017/S1047951120001596.
- KARTHIKEYAN, G. & GUILHERME, L. Acute rheumatic fever. *The Lancet*, v. 392, p. 161, 2018. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30999-1.
- LINDHOLM, D.E. *et al.* Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease in children and adolescents in Victoria, Australia. *Journal of Paediatrics and Child Health*, v. 59, p. 352, 2022. doi: 10.1111/jpc.16305.
- LINS, A.M.V. *et al.* Prevenção de febre reumática: perspectivas atuais e futuras. *Brazilian Journal of Development*, v. 7, p. 64060, 2021. doi: 10.34117/bjdv7n6-675.
- MARINO, A. *et al.* Acute rheumatic fever: where do we stand?: an epidemiological study in northern Italy. *Frontiers in Medicine*, v. 8, 2021. doi: 10.3389/fmed.2021.621668.
- OETZEL, J.G. *et al.* Efficacy of an incentive intervention on secondary prophylaxis for young people with rheumatic fever: a multiple baseline study. *BMC Public Health*, v. 19, 2019. doi: 10.1186/s12889-019-6695-3.
- PEIXOTO, A. *et al.* Febre reumática: revisão sistemática. *Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica*, v. 9, p. 234, 2011.
- QUINN, E. *et al.* Clinic factors associated with better delivery of secondary prophylaxis in acute rheumatic fever management. *Australian Journal of General Practice*, v. 48, p. 859, 2019. doi: 10.31128/AJGP-07-19-4987.
- RALPH, A.P. & CURRIE, B.J. Therapeutics for rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Australian Prescriber*, v. 45, p. 104, 2022. doi: 10.18773/austprescr.2022.034
- RALPH, A.P. *et al.* The 2020 Australian guideline for prevention, diagnosis and management of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *The Medical Journal of Australia*, v. 214, 2020. doi: 10.5694/mja2.50851.
- RALPH, A.P. *et al.* Evaluation of a community-led program for primordial and primary prevention of rheumatic fever in remote northern Australia. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 19, p. 10215, 2022. doi: 10.3390/ijerph191610215.
- ROBERTSON, K.A. *et al.* Antibiotics for the primary prevention of acute rheumatic fever: a meta-analysis. *BMC Cardiovascular Disorders*, v. 5, 2005. doi: 10.1186/1471-2261-5-11.
- SCHOENFUSS, E.S. Diagnosis, management, and prevention of acute rheumatic fever in the United States. *JAAPA*, v. 35, p. 21, 2022. doi: 10.1097/01.JAA.0000824960.82938.15.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA - SBC. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico, tratamento e prevenção da febre reumática. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 93, 2009.
- TANZ, R.R. *et al.* Stay the course: targeted evaluation, accurate diagnosis, and treatment of streptococcal pharyngitis prevent acute rheumatic fever. *The Journal of Pediatrics*, v. 216, p. 208, 2020. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.08.042.
- WYBER, R. *et al.* Primary prevention of acute rheumatic fever. *Australian Journal of General Practice*, v. 50, p. 265, 2021. doi: 10.31128/AJGP-02-21-5852.

Capítulo 18

ANGIOSSARCOMA CARDÍACO: O DIAGNÓSTICO DESAFIADOR DE UM TUMOR RARO

VINÍCIUS GRASSELLI OMIZZOLO¹
RONEI MARQUEZAN DE OLIVEIRA²
JÚLIA BREITENBACH DINIZ¹
JÚLIA PERNONCINI LAGO¹
EDUARDA SCHELEDER¹
HELENA BERNIERI LIZOTT¹
JÚLIA CATHARINA PEDROLO HENICKA¹
JULIA KREFTA ZANIN¹
JULIA SCALCO MARCOLINA¹
LARISSA TAÍS ZORZO¹
LAURA RIGON RINALDI¹
LUIZA SOLDATELLI TREVISAN¹
LUIZA SOUZA¹
MARIANA TAINÁ KAYSER¹
PEDRO HENRIQUE GRIGOLO NECKEL¹

1. Discente – Universidade de Passo Fundo.
2. Docente – Universidade de Passo Fundo.

Palavras-chave

Angiossarcoma cardíaco; Tumor cardíaco; Neoplasia cardíaca.

INTRODUÇÃO

Tumores primários no coração são considerados extremamente raros, além de serem benignos na maioria dos casos. No entanto, apesar de serem minoria, os tumores primários malignos desse órgão são muito invasivos e metastatizam precocemente, apresentando uma sobrevida média de cerca de 6 meses. Entre esses tumores malignos, o tipo histológico de maior prevalência é o angiossarcoma (IGLÉZIAS *et al.*, 2000), o qual é derivado dos tecidos mesenquimais e não é tão incidente no coração quanto é na pele e nos tecidos moles, como vasos sanguíneos e músculos, por exemplo. Quanto às suas formas clínico-patológicas, a mais prevalente localiza-se no pericárdio ou no epicárdio, representada por lesões semelhantes ao sarcoma de Kaposi, enquanto a outra forma é mais localizada nos átrios cardíacos (principalmente no direito), cujas lesões são maiores em tamanho e sintomatologia (BALDINI & HORNICK, 2023).

Costuma afetar adultos jovens, com uma faixa etária média entre 30 e 50 anos, não existindo diferença de acometimento entre os sexos. Além disso, os angiossarcomas cardíacos (ACs) primários localizam-se no átrio direito em 93% dos casos, com invasão precoce de veias cavas, valva tricúspide ou pericárdio (BRUNA & LOCKWOOD, 1998). A metastatização, geralmente precoce e disseminada, ocorre em aproximadamente 89% dos casos, acometendo principalmente pulmões, fígado e linfonodos. Em cerca de 75% dos pacientes já existem metástases à distância no momento do diagnóstico (SALM, 2023). Radiologicamente, os ACs se apresentam, de forma geral, como massas nodulares irregulares, invasivas e de baixa atenuação à tomografia computadorizada (RASHED *et al.*, 2017).

MÉTODO

O presente trabalho caracteriza-se por uma revisão integrativa de literatura, com intuito de sintetizar dados e informações atualizadas acerca do angiossarcoma cardíaco e seu processo de diagnóstico e tratamento. As pesquisas foram realizadas durante o mês de agosto de 2023, utilizando as bases de dados PubMed, SciELO e UpToDate, nas quais foram empregados os seguintes descritores, sendo esses corretamente traduzidos e adaptados conforme especificações de cada base de dados: “angiossarcoma cardíaco”, “tumor cardíaco” e “neoplasia cardíaca”.

Sendo realizadas as buscas, os artigos encontrados passaram pelos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos pelos presentes autores. Como critérios de inclusão, consideraram-se artigos originais e relatos de caso que retratam o diagnóstico, com ênfase nas manifestações clínicas e exames complementares. Em contrapartida, definiu-se como critérios de exclusão ser publicado apenas em formato de resumo, artigos duplicados e trabalhos que escapassem à temática de diagnóstico do angiossarcoma cardíaco ou relatos de caso sem inovações diagnósticas.

Após o refinamento da seleção dos trabalhos, resultou em um total de 18 artigos que se encaixavam nos critérios pré-estabelecidos. Os materiais selecionados foram então estudados e analisados minuciosamente pelos autores dessa revisão, e seus dados utilizados para a composição do trabalho.

Dada a dificuldade do diagnóstico dessa doença, o objetivo deste trabalho foi abordar e comparar os atuais métodos diagnósticos do angiossarcoma cardíaco, com foco nas manifestações clínicas e nos exames de imagem, através de uma revisão integrativa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiopatologia

Angiossarcomas são um subtipo histológico de sarcomas que se originam do tecido subcutâneo, que evoluem espontaneamente a partir do epitélio, não possuindo lesão preexistente. Alguns fatores de risco foram documentados, como síndrome de Li-Fraumeni, neurofibromatose do tipo 1, retinoblastoma, linfedema e exposição a carcinógenos, como quimioterapia e radioterapia (BALDINI & HORNICK, 2023).

O angiossarcoma ocorre tipicamente após a realização de radioterapia. O padrão de crescimento varia de acordo com a agressividade do tumor, sendo o crescimento ao longo do plano do tecido o mais comum, além de serem tumores formadores de pseudocápsulas que invadem os tecidos adjacentes. No coração, a lesão de angiossarcoma pode atuar através de diferentes mecanismos fisiopatológicos, que variam principalmente de acordo com o local de surgimento. Dentre os mecanismos envolvidos, estão: embolização, obstrução da circulação, disfunção valvar, invasão do miocárdio e sintomas constitucionais (HERRMANN *et al.*, 1992).

O AC ocorre mais frequentemente no átrio direito, gerando sintomas de insuficiência cardíaca direita, e sua metastatização ocorre principalmente de forma hematogênica (SALM, 2023). Os linfonodos regionais nos sarcomas de partes moles são raramente acometidos, porém, o angiossarcoma possui maior risco de fazer metástase linfonodal, sendo esse acometimento um sinal de mau prognóstico.

Quadro clínico

O quadro clínico apresentado por pacientes acometidos pelo angiossarcoma cardíaco tem uma variedade de sintomas que incluem dispneia (mais relatado), dor torácica (relatada por

até 46% dos pacientes como queixa principal), perda ponderal, mal-estar, tosse e fadiga associada à anemia (SALM, 2023). Quanto ao exame físico, vários casos relatados indicam a ocorrência de bulhas hipofonéticas na ausculta cardíaca como única alteração.

Entretanto, mesmo com a variada gama de sintomas e queixas apresentadas por pacientes com AC, é importante destacar que a maioria dos casos é assintomática até que o tumor alcance um tamanho considerável, se infiltre em áreas próximas à lesão inicial ou entre em fase de metástase. Apenas depois disso é comum que apareçam sintomas mais específicos, como os previamente citados.

Ademais, complicações como necrose, tamponamento cardíaco, efusão pericárdica (presente em até 56% dos casos), falência cardíaca direita e obstruções valvares podem, se acompanhadas de estenose, obstrução do fluxo sanguíneo, embolias e arritmias supraventriculares, deixar o quadro clínico da doença ainda mais complexo em decorrência do aparecimento de sintomas inespecíficos que podem ter múltiplas origens (PATEL *et al.*, 2014).

Levando em consideração a grande variedade de sintomas envolvidos neste tipo de angiossarcoma, associados à frequente apresentação assintomática em estágios iniciais e possíveis complicações ao longo do curso da doença, o diagnóstico de AC torna-se difícil e é, muitas vezes, feito de forma tardia.

Exames complementares

O angiossarcoma cardíaco é diagnosticado através da associação do quadro clínico do paciente com os exames de imagem e a biópsia da massa cardíaca. A biópsia transtorácica com análise do líquido pericárdico e a biópsia pericárdica podem diferenciar os tumores cardíacos benignos dos malignos. No entanto, na

maioria dos casos, os exames de imagem são suficientes para diagnosticar o tumor.

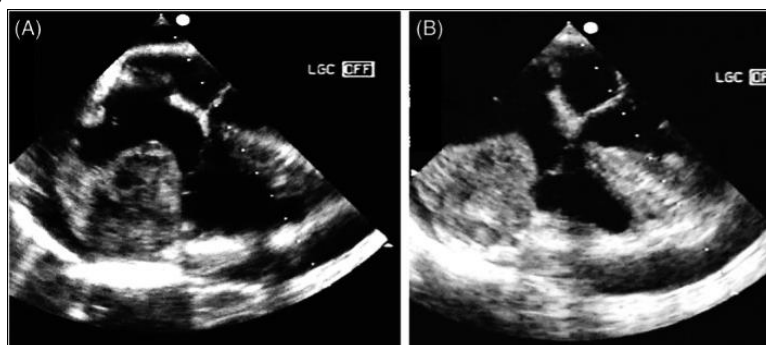
Assim como nos outros tipos de tumores cardíacos, o AC pode ser confirmado através de exames de imagem. Inicialmente, é realizado o ecocardiograma, interpretado juntamente com as manifestações clínicas do paciente (PINO *et al.*, 2022). O ecocardiograma pode identificar a presença de massas tumorais, além de prováveis obstruções e fontes de embolia provocadas pelos tumores. Devido à proximidade do esôfago com o átrio esquerdo, o qual é um dos locais mais acometidos pelo AC, o ecocardiograma transesofágico é preferível ao ecocardiograma transtorácico em casos de suspeita desse tipo de tumor (MUGGE *et al.*, 1991).

Em adição ao ecocardiograma, a ressonância magnética cardíaca (RMC) com contraste à base de gadolínio é o método de escolha para

avaliação detalhada da anatomia do coração, além de conseguir caracterizar o tumor e estabelecer diagnósticos diferenciais (KAMINAGA *et al.*, 2023). Caso a RMC esteja contraindicada ou indisponível, a tomografia computadorizada cardíaca (TCC) também é um bom método para avaliação da morfologia cardíaca.

A tomografia por emissão de pósitrons (PET-Scan) pode ser útil para identificar envolvimento cardíaco em pacientes com tumores metastáticos, juntamente com todo o contexto clínico do paciente (GARCÍA *et al.*, 2006). Em casos de necessidade de cirurgia, a angiografia coronária pode contribuir para o sucesso do procedimento, por sua capacidade de localizar tanto a vascularização quanto as artérias acometidas pelo AC.

Figura 18.1 Ecocardiograma mostrando câmaras cardíacas em sístole



Legenda: Presença de massa irregular e heterogênea de 60x45 mm infiltrando a valva tricúspide e protundindo ao átrio direito. **Fonte:** PINO *et al.*, 2022.

Diagnóstico diferencial

O angiossarcoma cardíaco possui diversos diagnósticos diferenciais devido à sua similaridade com outras patologias cardíacas, incluindo neoplasias, doenças vasculares, infecções e metástases. Na maioria dos casos, o AC é um diagnóstico de exclusão. O diagnóstico global é estabelecido com base no perfil epidemiológico, achados radiológicos das lesões e análise histológica da amostra. Em

contrapartida, há muitos pacientes nos quais o diagnóstico de AC não é estabelecido até a conclusão do exame patológico da peça cirúrgica (ORTIZ *et al.*, 2019).

Dentre os diagnósticos diferenciais, destaca-se tanto tumores benignos, como hemangioma, mixoma, lipoma e fibroma, quanto tumores malignos, como mixossarcoma, fibrossarcoma, neurofibrossarcoma, sarcoma sinovial, rabdomiossarcoma, leiomiiossarcoma, osteossarcoma

e linfoma. As metástases do AC são caracterizadas por serem disseminadas pela via hematogênica de forma precoce, geralmente sendo diagnosticadas antes mesmo do tumor primário ser descoberto.

Tratamento

Diretrizes de tratamento para o angiossarcoma cardíaco ainda não foram estabelecidas devido à raridade, mas terapias multidisciplinares, incluindo cirurgia, radioterapia e quimioterapia, são mais comumente empregadas (LINFENG *et al.*, 2019). Dentre elas, a melhor alternativa é a ressecção cirúrgica, sendo a doença localizada ou disseminada. Porém, a localização do tumor pode interferir com o planejamento terapêutico, visto que tumores direitos são mais propensos a desenvolverem metástases e assumirem maiores tamanhos. Nesses casos, pode ser necessária quimioterapia neoadjuvante, com agentes como cisplatina e ciclofosfamida, visando diminuição da massa tumoral (RYAN & MEYER, 2023). A imunoterapia é outra modalidade que vem sendo explorada nos últimos anos. Em pacientes mais jovens e sem outras oportunidades de tratamento, o transplante cardíaco pode ser uma opção (UBERFUHR *et al.*, 2022).

Geralmente, o AC apresenta um prognóstico ruim, com uma sobrevida média de poucos meses sem intervenção cirúrgica. Por ser uma

patologia pouco conhecida pela comunidade científica, não há muitas evidências a seu respeito. Todavia, estudos mostraram que a extensão da disseminação regional do tumor está relacionada ao tempo de sobrevivência do paciente (DICHEK *et al.*, 1988). Além disso, sugere-se que a combinação de diversos tratamentos aumenta o tempo de vida, ao passo que a literatura reportou casos de sobrevida variando de 12 a 30 meses com terapia variada e agressiva.

CONCLUSÃO

O angiossarcoma cardíaco, embora seja raro e tenha sintomatologia variada, é uma patologia geralmente grave, possuindo alta taxa de mortalidade devido à tendência à recidiva local e incidência de metástases sistêmicas (CUNHA-SILVA *et al.*, 2018). Seu diagnóstico depende da associação das manifestações clínicas com a biópsia da massa cardíaca e os achados evidentes no ecocardiograma e, posteriormente, na RMC ou na TCC. Quanto à metastatização, avaliada por PET-Scan, essa confere valor prognóstico negativo, predizendo o tipo de tratamento a ser instituído (DHULL *et al.*, 2015). Em relação ao tratamento, é preciso avaliar certas condições que determinarão se este será composto por ressecção cirúrgica (a principal escolha), quimioterapia neoadjuvante ou imunoterapia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BALDINI, E.H. & HORNICK, J.L. Pathogenetic factors in soft tissue and bone sarcomas. UpToDate, 2023. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/pathogenetic-factors-in-soft-tissue-and-bone-sarcomas?search=angiossarcoma%20card%C3%ADaco&topicRef=14259&source=see_link. Acesso em: 12 ago. 2023.
- BRUNA, J. & LOCKWOOD, M. Primary heart angiosarcoma detected by computed tomography and magnetic resonance imaging. *European Radiology*, v. 8, p. 66, 1998. doi: 10.1007/s003300050341.
- CUNHA-SILVA, M. *et al.* Multiple hepatic metastases of cardiac angiosarcoma. *Autopsy and Case Reports*, v. 8, e2018048, 2018. doi: 10.4322/acr.2018.048.
- DHULL, V.S. *et al.* 18F-FDG PET-CT for evaluation of cardiac angiosarcoma: a case report and review of literature. *Molecular Imaging and Radionuclide Therapy*, v. 24, p. 32, 2015. doi: 10.4274/mirt.02486.
- DICHEK, D.A. *et al.* Angiosarcoma of the heart: three-year survival and follow-up by nuclear resonance imaging. *American Heart Journal*, v. 115, p. 1323, 1988. doi: 10.1016/0002-8703(88)90034-8.
- GARCÍA, J.R. *et al.* Usefulness of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of tumor cardiac thrombus from renal cell carcinoma. *Clinical and Translational Oncology*, v. 8, p. 124, 2006. doi: 10.1007/s12094-006-0169-7.
- HERRMANN, M.A. *et al.* Primary cardiac angiosarcoma: a clinicopathologic study of six cases. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, v. 103, p. 655, 1992.
- IGLÉZIAS, J.C.R. *et al.* Angiossarcoma de átrio direito. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*, v. 15, p. 186, 2000. doi: 10.1590/S0102-76382000000200013.
- KAMINAGA, T. *et al.* Role of magnetic resonance imaging for evaluation of tumors in the cardiac region. *European Radiology*, v. 13, 2003. doi: 10.1007/s00330-002-1789-0.
- LINFENG, Q. *et al.* Cardiac angiosarcoma: a case report and review of current treatment. *Medicine*, v. 98, e18193, 2019. doi: 10.1097/MD.00000000000018193.
- MUGGE, A. *et al.* Diagnosis of noninfective cardiac mass lesions by two-dimensional echocardiography: comparison of the transthoracic and transesophageal approaches. *Circulation*, v. 83, p. 70, 1991. doi: 10.1161/01.cir.83.1.70.
- ORTIZ, B. *et al.* A radiological and clinical description of metastatic angiosarcoma simulating a hydatid cyst. *Biomedica*, v. 39, p. 440, 2019. doi: 10.7705/biomedica.4335.
- PATEL, S.D. *et al.* Primary cardiac angiosarcoma: a review. *Medical Science Monitor*, v. 20, p. 103, 2014. doi: 10.12659/MSM.889875.
- PINO, P.G. *et al.* Differential diagnosis of cardiac tumors: General consideration and echocardiographic approach. *Journal of Clinical Ultrasound*, v. 50, p. 1177, 2022. doi: 10.1002/jcu.23309.
- RYAN, C.W. & MEYER, J. Clinical presentation, histopathology, diagnostic evaluation, and staging of soft tissue sarcoma. UpToDate, 2023. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-histopathology-diagnostic-evaluation-and-staging-of-soft-tissue-sarcoma?search=angiossarcoma%20card%C3%ADaco&source=search_result&selectedTitle=1~5&usage_type=default&display_rank=1#H12227079. Acesso em: 12 ago. 2023.
- SALM, T.J.V. Cardiac tumors. UpToDate, 2023. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/cardiac-tumors?search=angiossarcoma%20card%C3%ADaco&source=search_result&selectedTitle=2~5&usage_type=default&display_rank=2. Acesso em: 12 ago. 2023.
- UBERFUHR P. *et al.* Heart transplantation: an approach to treating primary cardiac sarcoma? *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, v. 21, p. 1135, 2002. doi: 10.1016/s1053-2498(02)00409-6.

Capítulo 19

ATUALIZAÇÕES SOBRE O USO DOS INIBIDORES DA SGLT-2 NO CONTEXTO DOS QUADROS DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

GABRIEL LEAL DANTAS FERRAZ BEZERRA¹
PAULA MOURA MACHADO¹
LORENA MOURA DE CASTRO¹
EDUARDO DUARTE CARVALHO¹
PÂMELA BANGER FIGUEIRA¹
BERNADETE SOARES DO NASCIMENTO²
THAYSSA TAVARES DA SILVA CUNHA²
MAYARA DA COSTA CHAMBELA²
PRISCILLA RODRIGUES DE OLIVEIRA FEIJÓ²

1. Discente – Medicina da Faculdade de Medicina de Petrópolis.
2. Docente – Medicina da Faculdade de Medicina de Petrópolis.

Palavras-chave

Insuficiência cardíaca; Inibidores da SGLT-2; Abordagem terapêutica.

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica caracterizada pela dificuldade miocárdica em bombear sangue suficiente para suprir a demanda metabólica de oxigênio dos tecidos e órgãos corporais. Comumente, nesta condição, há eventos de descompensação aguda que exigem hospitalizações e são de causa multifatorial, como a ingestão excessiva de sódio ou de líquido, a não adesão do paciente ao tratamento e a presença de doença adjacente (GOLAN *et al.*, 2014).

Pacientes com IC podem apresentar fração de ejeção (FE) reduzida (ICFER: FE < 40%; também chamada insuficiência cardíaca sistólica) ou fração de ejeção preservada (ICFEP: FE > 50%; também chamada insuficiência cardíaca diastólica). Pacientes com ICFER apresentam-se mais frequentemente com doença coronariana (infarto do miocárdio), doença valvar (estenose aórtica, regurgitação mitral) ou hipertensão arterial não controlada. Essas doenças subjacentes definidas com mais precisão na ICFER devem ser tratadas de forma eficaz por meio de medicamentos, cirurgia ou intervenção. Por outro lado, pacientes com ICFEP são mais frequentemente idosos, do sexo feminino, obesos, com história de hipertensão e/ou fibrilação atrial (SCHWINGER, 2021).

A principal alteração estrutural na ICFER é a remodelação excêntrica com excesso de tecido fibrótico acompanhada de dilatação das câmaras e frequentemente sobrecarga de volume levando à falha anterior tipicamente como consequência de grande infarto anterior do miocárdio. A ICFEP envolve relaxamento e/ou enchimento ventricular prejudicado, rigidez ventricular aumentada e, portanto, pressão de enchimento elevada acompanhada de sobrecarga de pressão (SCHWINGER, 2021).

Os cotransportadores de sódio-glicose (SGLT) são subdivididos em SGLT-1 e SGLT-2, ambos membros da família de genes SLC5, uma subdivisão de uma antiga superfamília de cotransportadores de sódio. O SGLT-1 (SLC5A1) é predominantemente expresso no intestino delgado e, em menor extensão, no córtex renal, enquanto o SGLT-2 (SLC5A2) é virtualmente restrito ao córtex renal. Os SGLT-2 são encontrados na membrana luminal do túbulo proximal, onde reabsorvem cerca de 180 g (1 mol) de glicose do filtrado glomerular a cada dia (WRIGHT, 2021).

Os iSGLT-2 orais são rapidamente absorvidos pela corrente sanguínea, onde apresentam um tempo de meia vida de 10 a 12 horas (KATZUNG & TREVOR, 2017). Após o processo de filtração glomerular, eles se ligam especificamente ao SGLT-2 na membrana luminal do túbulo proximal inicial, onde reduzem a reabsorção de glicose em 50 a 60% do filtrado. Devido à excreção de glicose, esses fármacos diminuem os níveis séricos de glicose e hemoglobina glicosilada em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (WRIGHT, 2021).

Os iSGLT-2 foram inicialmente desenvolvidos e aprovados como medicamentos hipoglicemiantes com o mecanismo único de induzir glicosúria em pacientes com DM2 (TSAI *et al.*, 2022). Entretanto, estudos evidenciaram a capacidade destes fármacos em promover efeitos benéficos ao coração insuficiente, os quais, por meio da avaliação dos índices de função cardíaca, puderam ser observados por ecocardiografia ou ressonância magnética (THEOFILIS *et al.*, 2022). Seus mecanismos, embora não totalmente elucidados, foram descritos. Dentre eles, pode-se citar a inibição da ação do trocador cardíaco de sódio-hidrogênio (NHE1), localizado nas células do

miocárdio, o qual está suprarregulado, tanto na DM2 quanto na IC, promovendo proteção cardíaca contra o excessivo e tóxico aporte de cálcio intracelular, diminuição do estresse oxidativo, produzindo efeito vantajoso para o metabolismo miocárdico. Além disso, conseguem preservar a função cardíaca por meio da alteração do metabolismo cardíaco de ácidos graxos livres para oxidação de glicose, o que produz maior quantidade de adenosina trifosfato (ATP) (AZIRI *et al.*, 2023).

Somado a isso, sabe-se que os iSGLT-2 aumentam a diurese e a natriurese, reduzem discretamente a pressão arterial sistólica e promovem a perda de massa corporal, o que pode explicar alguns outros benefícios cardiovasculares (WANG *et al.*, 2022). Ainda é importante ressaltar a redução da ativação do sistema nervoso simpático, a maior utilização de corpos cetônicos, que melhora a eficiência do metabolismo miocárdico, o aumento da produção de eritropoetina (EPO), a redução da inflamação sistêmica e, por fim, a redução da remodelação cardíaca desfavorável (fibrose e hipertrofia) que poderia ser explicada a partir da inibição dos NHE1 dos miócitos cardíacos (RAZUK *et al.*, 2022). Todos estes fatores apontam para a relevância desses fármacos no quadro descrito, já que ele cursa com falência progressiva dos miócitos, decorrente de uma sobrecarga volumétrica também responsável pela hipertrofia e fibrose do miocárdio.

O objetivo deste estudo é contextualizar a eficácia dos iSGLT2 no contexto dos quadros de IC e elucidar as atualizações do uso desses fármacos na abordagem terapêutica dessa síndrome clínica.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão bibliográfica. Estudo qualitativo realizado no período de

junho a agosto de 2023, onde foram analisados artigos em língua inglesa recuperados na plataforma *Published Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (PubMed) publicados entre 2022 e junho de 2023. Na busca, utilizou-se as palavras-chave, em inglês, “SGLT-2 inhibitors” e “Cardiac insufficiency” como fonte de busca na plataforma. Dos 113 estudos encontrados, 16 foram selecionados, visto que compreendiam os seguintes critérios de inclusão: revisão sistemática e meta-análise. Foram excluídos os artigos que não abrangiam o tema proposto para o capítulo, trabalhos que não eram disponibilizados na íntegra, que não realizaram estudos em humanos e que estavam em outros idiomas que não o inglês.

O livro-texto Golan *et al.* (2014) e os artigos Braunwald (2013), Schiwinger (2021), Wright (2021) e Bavry (2022) foram utilizados como fontes adicionais de pesquisa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiopatologia

A IC apresenta uma ampla variedade de fatores causais, tais como danos ao músculo cardíaco, doenças das válvulas cardíacas, hipertensão arterial não controlada e coronariopatias. A fisiopatologia da IC envolve disfunção contrátil, perda da capacidade de bombeamento do sangue de maneira adequada, remodelamento cardíaco, ativação neurohumoral, processo inflamatório e descompensação do sistema circulatório. Esses mecanismos são interligados e amplificam-se mutuamente, resultando na progressão da doença (BRAUNWALD, 2013).

O remodelamento cardíaco é um mecanismo fundamental para o desenvolvimento e progressão de IC, sendo definido como alterações na geometria e/ou função cardíaca que podem ser medidas através de alterações das câmaras

cardíacas, dimensões, volumes, massa e funções, principalmente por ecocardiografia ou ressonância magnética cardíaca.

Os mecanismos subjacentes do remodelamento cardíaco são complexos, envolvendo eventos moleculares dentro das células e do interstício, que agem juntos para alterar a forma, tamanho e massa do coração após uma injúria. Em resposta a algumas lesões cardíacas, como sobrecarga de pressão e volume, isquemia, infarto do miocárdio e ativação neuroendócrina, as complexas cascatas de remodelação são desencadeadas, incluindo inflamação, estresse oxidativo, anormalidades metabólicas, disfunção mitocondrial, autofagia e apoptose, resultando em perda de miócitos, hipertrofia cardíaca e fibrose intersticial. Além disso, alterações epigenéticas, incluindo metilação do DNA, remodelamento da cromatina dependente de ATP, modificações de histonas e mecanismos não codificantes relacionados ao RNA também são considerados fatores importantes que contribuem para o quadro (ZHANG *et al.*, 2021).

A resposta do organismo à IC inclui a hiperativação de sistemas neuro-humorais, como o sistema renina-angiotensina-aldosterona e o sistema nervoso simpático, que, a longo prazo, podem aumentar a retenção de líquido, provocando o aumento da resistência vascular e a sobrecarga do coração. Ademais, a descompensação do sistema circulatório corresponde a um desequilíbrio cardiovascular provocado por uma diminuição do débito cardíaco - volume de sangue bombeado pelo coração por minuto - resultando em um acúmulo de fluidos nos pulmões (edema pulmonar) e nos tecidos periféricos (BRAUNWALD, 2013).

Em suma, a fisiopatologia da IC abrange mecanismos interligados e multifatoriais que

desafiam a saúde cardiovascular. O entendimento desses elementos proporciona maior conhecimento para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas que visam mitigar os sintomas e melhorar a qualidade de vida dos pacientes afetados com tal condição.

Resultados

Em 2021, as diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia (*European Society of Cardiology*, ESC) foram atualizadas para o tratamento da IC e incluíram os iSGLT-2 como parte da terapia farmacológica direcionada para pacientes com ICFER. Com base nos resultados preliminares do estudo EMPULSE (BAVRY, 2022), os médicos em breve poderão considerar o início de iSGLT-2 em pacientes hospitalizados por IC aguda descompensada, independentemente do histórico de DM2 (RAZUK *et al.*, 2022).

Pacientes com ICFER tratados com iSGLT-2 tiveram uma redução significativa no risco de hospitalização por IC ou morte cardiovascular em comparação com placebo. Entre os pacientes com ICFEP, os iSGLT-2 foram associados a um risco reduzido de mortalidade por todas as causas, hospitalização por IC, morte cardiovascular e desfecho composto de hospitalização por IC ou morte cardiovascular independente da história de IC (RAZUK *et al.*, 2022). A mortalidade e as taxas de readmissão de pacientes com ICFEP são mais altas em comparação com os pacientes com ICFER devido à heterogeneidade fisiopatológica da ICFEP (LIN *et al.*, 2022). Entretanto, mais estudos são necessários para avaliar a possibilidade de administração rotineira de iSGLT-2 para prevenção de doença cardiovascular secundária entre pacientes sem IC.

O tratamento com iSGLT-2 melhorou significativamente a função sistólica e diastólica do

ventrículo esquerdo (VE), incluindo fração de ejeção e massa do ventrículo esquerdo, além de volumes sistólico e diastólico finais do ventrículo esquerdo. Essa classe farmacológica promove efeitos notavelmente benéficos na reversão do remodelamento cardíaco, promovendo melhor qualidade de vida para o paciente e reduzindo o risco de hospitalização ou morte. Além disso, são capazes de inibir a inflamação vascular, reduzir o estresse oxidativo, reverter a disfunção endotelial, reduzir a formação de células espumosas, prevenir a ativação plaquetária e diminuir a atividade simpática e as catecolaminas (HE *et al.*, 2023).

Em primeiro lugar, foi demonstrado que os iSGLT-2 reduzem a pré-carga cardíaca devido ao efeito diurético e natriurético, sendo capaz de atenuar o estiramento do VE e o estresse da parede com posterior redução do volume do VE. Ao diminuir a rigidez arterial e a pressão arterial, os iSGLT-2 também foram associados a uma redução da pós-carga cardíaca. Em segundo lugar, os iSGLT-2 podem reduzir a inflamação cardíaca por meio da inibição da ativação do inflamassoma da proteína 3 do receptor semelhante ao domínio de ligação ao nucleotídeo (NLRP3). Por fim, os iSGLT-2 podem ter efeitos epigenéticos a jusante nas células cardíacas para atenuar o remodelamento (ZHANG *et al.*, 2021; PANDEY *et al.*, 2022).

Deve-se evidenciar que a administração de dapagliflozina (iSGLT-2), em comparação com grupo placebo, apresentou resultados consistentes em pacientes que apresentavam IC concomitantemente com a doença arterial periférica, diminuindo significativamente os desfechos de agravamento da IC ou morte cardiovascular. Importante ressaltar que ocorreu redução de tais desfechos em pacientes com doença arterial periférica. Além disso, não foi observado o aumento de eventos adversos

significativos com o uso de dapagliflozina, tendo a mesma taxa de ocorrência desses eventos que o grupo placebo (BUTT *et al.*, 2023).

A sotagliflozina, outro fármaco desta mesma classe e também objeto de estudo em eventos cardiovasculares em pacientes com DM2 pós-agravamento da IC, inibe, além de SGLT-2, o receptor SGLT-1. Não foram coletadas informações robustas acerca desse fármaco devido ao término precoce do estudo, mas sabe-se que, em consonância aos resultados obtidos com empagliflozina e dapagliflozina, a sotagliflozina pode ser benéfica para pacientes hospitalizados por descompensação de IC e seu mecanismo principal de melhora dos desfechos cardiovasculares ocorre pela inibição de SGLT-2 (AHMAD *et al.*, 2022).

A empagliflozina foi capaz de aumentar o tempo até a primeira internação por IC e de reduzir o número de internações totais, além de diminuir em 21% o risco relativo de morte cardiovascular e hospitalizações em pacientes com ICfEP (AZIRI *et al.*, 2023). Além disso, nos resultados do estudo EMPEROR-Reduced, foi observada menor incidência de desfecho com morte cardíaca ou reinternação em pacientes com ICfEP tratados com o fármaco, em comparação àqueles que utilizaram placebo (ZHAO *et al.*, 2022). Tais achados ocorreram, provavelmente, pela capacidade do fármaco de atenuar a fibrose cardíaca para prevenir a remodelação adversa e mudar a utilização de combustível do miocárdio, melhorando assim a energia miocárdica, aumentando a função sistólica do VE e melhorando o remodelamento adverso do VE (AZIRI *et al.*, 2023). Tendo em vista seus benefícios e as evidências recentes que os sustentam, o uso foi recomendado em diretrizes pela ESC em 2021 para pacientes que apresentam IC com FE reduzida, bem como a

dapagliflozina (AHMAD *et al.*, 2022; YEONG *et al.*, 2022).

Nesse contexto, foi evidenciado que, dentre os quatro medicamentos da classe, a empagliflozina demonstrou papel predominante na reversão do remodelamento cardíaco. Farmacologicamente, a empagliflozina tem maior seletividade (2.500 vezes) para SGLT-2 sobre SGLT-1 em comparação com canagliflozina (250 vezes), dapagliflozina (1.200 vezes) e luseogliflozina (1.650 vezes) (ZHANG *et al.*, 2021).

Além disso, o efeito glicosúrico do iSGLT-2 foi consistentemente associado a um peso corporal inferior de 2 a 3 kg, o que pode ter impacto benéfico nos fatores de risco cardiovascular e contribuir para uma redução geral da PA. Um estudo mencionou que a perda de peso de 2 kg contribuiu para uma redução geral de 28% na pressão arterial sistólica (PAS) e uma redução geral de 24% na pressão arterial diastólica (PAD). Embora a perda de líquidos possa contribuir para a perda de peso inicial, a maior parte da perda de peso no estado estacionário que ocorre nos iSGLT-2 parece resultar da perda de gordura. Descobriu-se que os iSGLT-2 podem reduzir significativamente o peso corporal, o que está de acordo com descobertas anteriores. No entanto, nenhuma correlação foi demonstrada entre o peso corporal e a PAS em análise de subgrupo; a PAS basal em pacientes com IC foi baixa e a quantidade de redução foi pequena, enfraquecendo assim a relação entre peso corporal e PAS (LI *et al.*, 2022).

Insuficiência cardíaca na população negra

É de extrema relevância chamar atenção para o fato de que pacientes negros têm uma

incidência desproporcionalmente alta de IC, apresentando o quadro em idades mais precoces e piores resultados quando comparados com pacientes não negros, como demonstrado por Pandey *et al.* (2023).

O estudo que abordou essa questão demonstrou que pacientes negros nos braços placebo/tratamento padrão de cinco ensaios tiveram uma taxa significativamente maior de hospitalização por IC/morte cardiovascular em comparação com pacientes não negros/brancos (25,4% contra 19,5%) e IC com pacientes levemente reduzidos e preservados. Quando inserida a terapia farmacológica com os iSGLT-2, observou-se uma redução no componente de morte cardiovascular/hospitalização por IC num grau semelhante em doentes negros. Em contrapartida, quando considerados os pacientes negros com IC com FE reduzida, os estudos demonstraram maior benefício dos iSGLT-2 nesse grupo quando comparado aos pacientes não negros (PANDEY *et al.*, 2023).

Quando consideradas as razões para tal disparidade, é preciso mencionar o contexto socioeconômico secular que desfavorece as oportunidades, principalmente, de diagnóstico, dentro da população negra. Já que o principal componente da mortalidade por IC envolve agravos e hospitalizações (WOLFF *et al.*, 2022), compreende-se o motivo pelo qual a incidência de insuficiência cardíaca predomina entre a população em foco. Vale ressaltar a necessidade de aumentar a representação de pacientes negros em estudos de IC, já que, além da possibilidade de confundimento, o pequeno número de pacientes incluídos nesses estudos configura uma limitação para explorar as razões e o panorama geral da IC na população negra (PANDEY *et al.*, 2023).

CONCLUSÃO

Em virtude dos iSGLT-2 apresentarem vantagens significativas em diversos estudos clínicos realizados, estão progressivamente sendo integrados nas diretrizes de tratamento da IC, o que se demonstra um avanço, visto que oferecem uma inovadora abordagem terapêutica, além dos medicamentos consagrados para tal condição.

Nesse sentido, constituem grande importância e relevância para o benefício não só de

pacientes portadores de ICFER, mas também para os que possuem ICFEP, para os quais não havia tratamento promissor devido à heterogeneidade fisiopatológica dos quadros.

Sendo assim, o benefício para a fração de ejeção e a redução dos agravos e hospitalizações tornam a classe dos iSGLT-2 a grande aposta terapêutica da abordagem atual para os quadros de IC.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AHMAD, Y. *et al.* Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Quality of Care & Clinical Outcomes*, v. 8, p. 383, 2022. doi: 10.1093/ehjqcco/qcab072.
- AZIRI, B. *et al.* Systematic review of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: a hopeful prospect in tackling heart failure-related events. *ESC Heart Failure*, v. 10, p. 1499, 2023. doi: 10.1002/ehf2.14355.
- BAVRY, A.A. Empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure. *American College of Cardiology*, 2022.
- BRAUNWALD, E. Heart failure. *JACC - Heart Failure*, v. 1, 2013. doi: 10.1016/j.jchf.2012.10.002.
- BUTT, J.H. *et al.* Heart failure, peripheral artery disease, and dapagliflozin: a patient-level meta-analysis of dapagliflozin and delivery. *European Heart Journal*, v. 44, p. 2170, 2023. doi: 10.1093/eurheartj/ehad276.
- GOLAN, D.E. *et al.* Princípios da farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.
- HE, G. *et al.* SGLT2 inhibitors for prevention of primary and secondary cardiovascular outcomes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart & Lung*, v. 59, p. 109, 2023. doi: 10.1016/j.hrtlng.2023.02.009.
- KATZUNG, B.G. & TREVOR, A.J. *Farmacologia básica e clínica*. Porto Alegre: McGraw-Hill, 2017.
- LI, M. *et al.* Effect of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on blood pressure in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovascular Diabetology*, v. 21, p. 139, 2022. doi: 10.1186/s12933-022-01574-w.
- LIN, Y. *et al.* Effect of pharmacological treatment on outcomes of heart failure with preserved ejection fraction: an updated systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovascular Diabetology*, v. 21, p. 237, 2022. doi: 10.1186/s12933-022-01679-2.
- PANDEY, A. *et al.* Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in heart failure with reduced or preserved ejection fraction: a meta-analysis. *ESC Heart Failure*, v. 9, p. 942, 2022. doi: 10.1002/ehf2.13805.
- PANDEY, A. *et al.* Efficacy of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and angiotensin receptor-neprilysin inhibitors for heart failure in black patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *European Journal of Heart Failure*, v. 25, p. 591, 2023. doi: 10.1002/ejhf.2825.
- RAZUK, V. *et al.* SGLT-2 inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with and without a history of heart failure: a systematic review and meta-analysis. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*, v. 8, p. 557, 2022. doi: 10.1093/ehjcvp/pvac001.
- SCHWINGER, R.H.G. Pathophysiology of heart failure. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*, v. 11, p. 263, 2021. doi: 10.21037/cdt-20-302.
- THEOFILIS, P. *et al.* The impact of SGLT2 inhibition on imaging markers of cardiac function: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacological Research*, v. 180, p. 106243, 2022. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106243.
- TSAI, W.C. *et al.* Cardiovascular and renal efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients without diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *BMJ Open*, v. 12, e060655, 2022. doi: 10.1136/bmjopen-2021-060655.
- WANG, Y. *et al.* Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: an updated systematic review and meta-analysis. *European Journal of Medical Research*, v. 27, p. 314, 2022. doi: 10.1186/s40001-022-00945-z.
- WOLFF, G. *et al.* Meta-analysed numbers needed to treat of novel antidiabetic drugs for cardiovascular outcomes. *ESC Heart Failure*, v. 10, p. 552, 2022. doi: 10.1002/ehf2.14213.
- WRIGHT, E.M. SGLT2 inhibitors: physiology and pharmacology. *Kidney360*, v. 2, p. 2027, 2021. doi: 10.34067/KID.0002772021.
- YEONG, T. *et al.* Can glucose-lowering medications improve outcomes in non-diabetic heart failure patients?: a bayesian network meta-analysis. *ESC Heart Failure*, v. 9, p. 1338, 2022. doi: 10.1002/ehf2.13822.
- ZHANG, N. *et al.* Effect of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiac remodelling: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Preventive Cardiology*, v. 28, p. 1961, 2021. doi: 10.1093/eurjpc/zwab173.
- ZHAO, L. *et al.* Benefit of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on survival outcome is related to the type of heart failure: a meta-analysis. *Diabetes Research And Clinical Practice*, v. 187, p. 109871, 2022. doi: 10.1016/j.diabres.2022.109871.

Capítulo 20

SÍNDROME DE BRUGADA E O DESAFIO DIAGNÓSTICO EM PACIENTES PEDIÁTRICOS

CRISTIANO DO AMARAL DE LEON¹
EDUARDA PASINI DEIN²
GEÓRGIA SAVICKI SCHNEIDER²
ISADORA MUNARETTO REOLON³
LETIANE MONTAGNER IFARRAGUIRRE²

1. Docente - Curso de Medicina, Disciplina de Pediatria, Universidade Luterana do Brasil (ULBRA), Canoas – RS e Coordenador das Unidades Pediátricas do Hospital Universitário (HU) de Canoas-RS.
2. Discente - Curso de Medicina, Universidade Luterana do Brasil (ULBRA), Canoas - RS.
3. Discente - Residente de Pediatria, Hospital Universitário (HU) de Canoas-RS.

Palavras-chave

Síndrome de Brugada; Pediatria; Tratamento.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Brugada (SB) é caracterizada pelo achado eletrocardiográfico característico de supradesnivelamento do segmento ST com inversão da onda T nas derivações precordiais direitas (KRAHN *et al.*, 2022), em corações estruturalmente normais. O diagnóstico ainda é um desafio e pode ser realizado na infância até o final da vida adulta, sendo mais comum a identificação em homens entre a quarta e quinta década de vida (MICHOWITZ *et al.*, 2019).

A prevalência é extremamente rara na população pediátrica, com casos descritos em crianças maiores de 2 anos (JANNETH *et al.*, 2020). Tal condição é herdada geneticamente de forma autossômica dominante e está fortemente associada às síndromes de morte súbita infantil e de morte noturna súbita inesperada. Além disso, outros fatores causais não genéticos já foram relatados na literatura como possíveis indutores do padrão Brugada no eletrocardiograma (ECG), como febre (principalmente em crianças), distúrbios eletrolíticos, uso de drogas (álcool e cocaína) e medicamentos que agem bloqueando os canais de sódio, tais quais antiarrítmicos, anestésicos e antidepressivos tricíclicos (GAZZONI *et al.*, 2013).

O objetivo deste estudo é abordar uma revisão sistemática a partir do relato de caso de uma criança de 11 anos, do sexo masculino, com história prévia de síncope, que foi diagnosticada com Síndrome de Brugada após uma parada cardiorrespiratória (PCR), sendo necessária a implantação de um cardioversor desfibrilador implantável (CDI).

MÉTODO

Trata-se de um relato de caso com revisão de literatura realizada no período de junho a julho de 2023 por meio de pesquisas na base de dados

PubMed. Foram utilizados os descritores: “*Brugada Syndrome*”, “*Pediatric*”, “*Review*”.

Os critérios de inclusão foram: artigos no idioma inglês, publicados no período de 2019-2023 (5 anos) e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram cinco artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva baseada na revisão da literatura.

DESCRIÇÃO DO CASO CLÍNICO

Paciente B.I.D.S, sexo masculino, 11 anos de idade, com história prévia de dois episódios de síncope ao longo da vida, sendo que após a última síncope realizou investigação cardiológica completa (ecocardiograma, Holter e teste ergométrico) sem achados. Aproximadamente 1 ano após este fato, o paciente apresentou uma PCR na escola após queda ao solo com tempo estimado de PCR de 15 minutos. Foi atendido inicialmente por uma Unidade do Corpo de Bombeiros, tendo um posto avançado na frente da escola, seguido pelo Serviço de Atendimento Móvel de Urgência (SAMU), o qual identificou fibrilação ventricular e prosseguiu com desfibrilação 2 J/kg. O paciente retornou à circulação espontânea e foi entubado ainda na cena. Após dar entrada em serviço terciário, evoluiu clinicamente bem aos cuidados intensivos pós-parada cardíaca, sendo extubado cerca de 12 horas após o ocorrido. Ao despertar, o paciente apresentou amnésia importante, com melhora gradual ao longo da internação em Unidade

Pediátrica. Foi realizada uma ressonância magnética de crânio (RNM), sem alterações, e um estudo eletrofisiológico que evidenciou ECG basal em ritmo sinusal, sem alterações da repolarização ventricular, porém 10 minutos após a administração de Ajmalina observou-se uma alteração compatível com a SB tipo 1. O paciente evolui de maneira satisfatória durante a internação, sem apresentar arritmia ou quaisquer alterações hemodinâmicas desde a admissão hospitalar. Ainda, foi elucidado na história que o pai faleceu de morte súbita aos 33 anos. Por fim, o paciente foi transferido para o Instituto de Cardiologia - Fundação Universitária de Cardiologia (IC-FUC), em Porto Alegre, para a colocação de um CDI.

DISCUSSÃO

Sabe-se que a prevalência da SB é rara na população pediátrica, porém, tal condição é responsável por cerca de 12% de todas as causas de morte súbita cardíaca (JANNETH *et al.*, 2020). Neste contexto, esta patologia deve ser suspeitada em indivíduos que tenham qualquer um dos seguintes achados, atuais ou prévios, de: síncope recorrente, fibrilação ventricular, taquicardia ventricular polimórfica autodeterminada, parada cardíaca, história familiar de morte súbita cardíaca, além de alterações específicas para a síndrome no ECG de 12 derivações, com padrão de bloqueio de ramo direito completo ou incompleto e elevação do segmento ST em V1, V2 e V3. A síncope ocorre caracteristicamente em repouso durante a noite (JANNETH *et al.*, 2020). Frequentemente causada por febre, e a parada cardíaca apresenta-se como manifestação inicial da doença em cerca de 84% de todos os casos (MICHOWITZ *et al.*, 2019).

Em relação a SB, o diagnóstico pode não ser evidenciado na primeira avaliação médica,

devido ao seu padrão eletrocardiográfico típico não ser identificado em derivações convencionais, sendo necessária a avaliação de derivações precordiais altas para a correta elucidação diagnóstica. Assim, recomenda-se que, para um diagnóstico adequado, seja realizada uma avaliação minuciosa da história clínica, associada a realização de um ECG de 12 derivações durante episódios de febre em crianças com história familiar da SB (incluindo relato de morte súbita) e em todas as crianças com convulsões febris, já que a febre é o principal fator precipitante de eventos arrítmicos malignos em crianças (JANNETH *et al.*, 2020). Ademais, visto que a SB é uma síndrome arrítmica hereditária, testes genéticos moleculares estão indicados em todos os pacientes para auxiliar no diagnóstico definitivo. Entretanto, não são indicados em pacientes portadores apenas do padrão eletrocardiográfico de Brugada, sem a síndrome. Caso seja detectado um padrão genético de mutação patogênica no gene de suscetibilidade SCN5A, deve-se proceder o teste nos familiares de primeiro grau.

Na vigência de dúvida diagnóstica ou em pacientes portadores de outros padrões eletrocardiográficos de Brugada além do tipo 1 ou espontâneo, recomenda-se a realização de um estudo eletrofisiológico com teste provocativo medicamentoso com Ajmalina, Flecaïnida ou Procainamida. Estes fármacos bloqueiam os canais de sódio de classe IA ou IC e o teste tem como objetivo transformar os padrões de ECG dos tipos 2 e 3 em padrão tipo 1 para confirmar a doença.

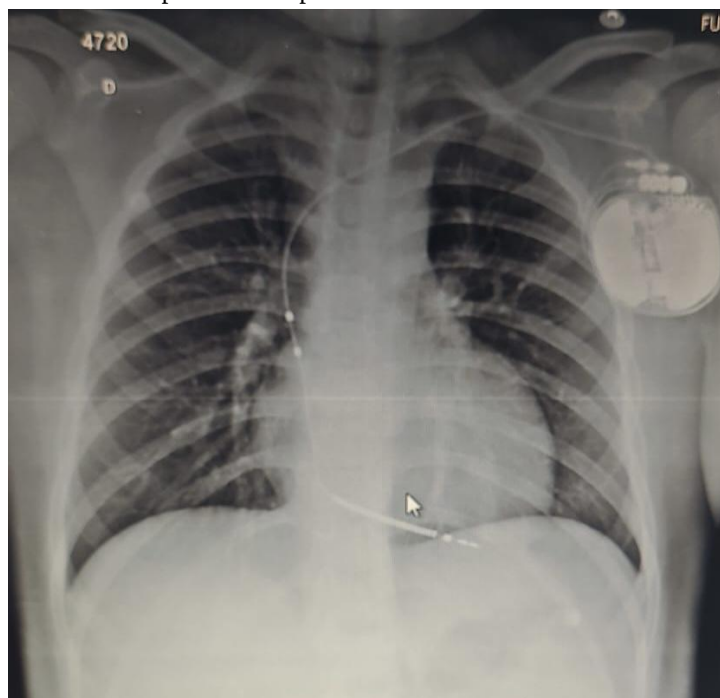
A intervenção atual envolve medidas conservadoras em pacientes assintomáticos, o que inclui o manejo da febre e a suspensão do uso de medicamentos contraindicados. Em pacientes sintomáticos, geralmente há sub-

missão da terapia medicamentosa, com o uso de Quinidina e seus compostos relacionados ou de Amiodarona. A Quinidina inibe os canais rápidos de sódio, deprime a fase zero da despolarização e prolonga a duração do potencial de ação no miocárdio. Sua eficácia, no entanto, tem limitações devido à dificuldade de acesso e aos efeitos colaterais, o que leva à interrupção do tratamento em aproximadamente um terço dos pacientes. Conforme a literatura, o uso de Quinidina em baixas doses (200-600 mg/d de Sulfato de Quinidina) pode melhorar a tolerância ao tratamento, ao mesmo tempo em que proporciona benefício antiarritmico razoável (KRAHN *et al.*, 2022). Portanto, até que estudos confirmatórios sobre a eficácia e a dosagem da Quinidina em vários grupos etários estejam disponíveis, os pacientes jovens em tratamento com este fármaco devem ser acompanhados de forma adjacente com medições repetidas do nível sérico de Quinidina (MICHOWITZ *et al.*, 2019). Outra possível opção terapêutica farmacológica parece ser o

uso de betabloqueadores, porém, seu uso ainda é pouco elucidado na prática clínica atual.

Em situações não resolutivas com o manejo conservador, uma condição terapêutica é a inserção de um CDI, como no presente caso (**Figura 20.1**), o qual parece ser a única medida terapêutica capaz de manejar arritmias ventriculares e prevenir morte súbita em pacientes sintomáticos com SB (JANNETH *et al.*, 2020). No entanto, medidas invasivas como esta exigem uma avaliação de risco absoluto de morte súbita cardíaca em relação ao risco absoluto da implantação do dispositivo para obter o melhor prognóstico clínico. Autores recomendam um CDI de prevenção primária para pacientes com SB (espontânea ou provocada) e história de síncope cardiogênica (KRAHN *et al.*, 2022). Em pacientes com ECG tipo 1 espontâneo de Brugada que são assintomáticos, evita-se um método invasivo como prevenção primária visto que pode gerar complicações e descargas inadequadas.

Figura 20.1 Cardioversor desfibrilador implantável do paciente B.I.D.S



O implante de CDI parece ser obrigatório para evitar danos decorrentes de eventos recorrentes (MICHOWITZ *et al.*, 2019), mas, além da sua implantação, medidas urgentes e prudentes devem ser tomadas para prevenir a recorrência em pacientes que exibem qualquer um dos fatores de risco, pois o CDI sem tratamento adicional em pacientes de alto risco pode não ser suficiente.

Apesar das medidas intervencionistas e farmacológicas otimizadas, há pacientes com arritmia recorrente intolerantes aos medicamentos propostos. Como alternativa, a ablação epicárdica por radiofrequência (RF) torna-se uma escolha terapêutica viável. Dados publicados sobre ablação por RF direcionada a crianças e adolescentes com SB e eventos arrítmicos são limitados, mas há breves estudos evidenciando este método como sucesso terapêutico. A ablação, atualmente, é reservada para pacientes com choques recorrentes do CDI que não podem ser tratados com terapia medicamentosa ou para aqueles nos quais um CDI é indicado, mas não foi implantado (NABESHIMA *et al.*, 2020).

Em relação ao prognóstico da SB, foi demonstrado que a doença febril desmascara a manifestação fenotípica da SB e precipita morte súbita cardíaca em pacientes com a doença. A população pediátrica parece ser particularmente suscetível a eventos arrítmicos graves no contexto de febre. Portanto, é imperativo que estas crianças iniciem precocemente a terapia antitérmica durante a doença febril e, se necessário, sejam admitidas em uma unidade de cuidados intensivos para observação e tratamento. A monitorização ativa durante futuros episódios de febre, como pode ocorrer nas imunizações, associada a medidas antitérmicas, pode prevenir eventos arrítmicos recorrentes e salvar vidas (MICHOWITZ *et al.*, 2019).

Outrossim, a recorrência do evento arrítmico parece ocorrer em mais de 60% dos pacientes, sendo que o fator de risco mais importante para recorrência é um evento arrítmico prévio associado à febre em crianças, e à presença de mutação SCN5A em adolescentes (MICHOWITZ *et al.*, 2019). Além disso, podem ser citados outros fatores de risco eletrocardiográficos para recorrência como: atraso na condução interventricular, presença de onda S na derivação 1 do ECG, disfunção do nó sinusal e arritmias atriais. O tempo médio de recorrência em pacientes pediátricos com um ou mais fatores de risco é cerca de 2 meses, e em pacientes adolescentes varia de 4 a 105 meses, conforme a presença ou não de mutação gênica.

CONCLUSÃO

A SB é um risco potencial de morte súbita cardíaca na população pediátrica. Dessa forma, é fundamental que profissionais da área da Saúde sejam capazes de suspeitar, diagnosticar e intervir, mesmo sendo uma condição rara e desafiadora. A análise clínica e eletrocardiográfica minuciosa torna-se necessária tanto para o diagnóstico quanto para a estratificação de risco e prognóstico da doença. Este relato observou que a população pediátrica é mais vulnerável a apresentar eventos de arritmias cardíacas graves quando associadas a picos febris, sendo imprescindível o início de um tratamento previamente à conclusão diagnóstica. É indispensável a avaliação de derivações precordiais altas para identificar a síndrome e confirmar precocemente um diagnóstico, em virtude da possibilidade de mascaramento em um padrão eletrocardiográfico normal.

Medidas intervencionistas incluem terapia medicamentosa (Quinidina ou Amiodarona), ablação por RF e/ou inserir CDI, sendo a última a melhor alternativa atual.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

GAZZONI, G.F. *et al.* Alterações eletrocardiográficas com padrão de brugada induzidas por hipocalemia. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 100, e35, 2013. doi: 10.5935/abc.20130073.

JANNETH, M.C. *et al.* Diagnostic challenges of Brugada Syndrome in pediatric patients. *Journal of Electrocardiology*, v. 60, p. 72, 2020. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2020.03.012.

KRAHN, A.D. *et al.* Brugada Syndrome. *JACC: Clinical Electrophysiology*, v. 8, p. 386, 2022. doi: 10.1016/j.jacep.2021.12.001.

MICHOWITZ, Y. *et al.* Characterization and management of arrhythmic events in young patients with Brugada Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 73, p. 1756, 2019. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.048.

NABESHIMA, T. *et al.* Successful endocardial catheter ablation of a drug-resistant monomorphic ventricular tachycardia in a child with Brugada syndrome. *HeartRhythm Case Reports*, v. 6, p. 641, 2020. doi: 10.1016/j.hrcr.2020.06.011.

Capítulo 21

REPERCUSSÕES CARDIOVASCULARES PÓS-COVID-19

TÂNIA MARIA GONÇALVES QUINTÃO SANTANA¹
PEDRO SOARES DIAS²
ROBSON JOSÉ CALICCHIO²
STÁRLEY AUGUSTO DE SOUZA LOPES²

1. Docente – Faculdade de Medicina de Barbacena.
2. Bacharel em Medicina – Faculdade de Medicina de Barbacena.

Palavras-chave
Insuficiência cardíaca; Miocardite; Covid-19.

INTRODUÇÃO

Covid-19 é a manifestação clínica da infecção pelo coronavírus-2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) e apresenta-se mais frequentemente com sintomas respiratórios que podem progredir para pneumonia e, em casos graves, síndrome do desconforto respiratório agudo e choque. No entanto, há uma conscientização crescente sobre as manifestações cardiovasculares da Covid-19 e o impacto adverso que o envolvimento cardiovascular tem no prognóstico (FRIED *et al.*, 2020).

Aqueles com Covid-19 e doença cardiovascular preexistente têm um risco aumentado de doença grave e morte. Ademais, a infecção também tem sido associada a múltiplas complicações cardiovasculares diretas e indiretas, incluindo lesão miocárdica aguda, miocardite, arritmias e tromboembolismo venoso (DRIGGIN *et al.*, 2020). Mais de 7% dos pacientes apresentam lesão miocárdica decorrente da infecção (22% dos pacientes gravemente enfermos). Embora a enzima conversora da angiotensina 2 sirva como porta de entrada para a infecção, a patogenia relacionada aos inibidores da enzima conversora de angiotensina ou dos bloqueadores dos receptores de angiotensina requer mais investigação (CLERKIN *et al.*, 2020). A endotelite e a microangiopatia foram identificadas como características-chave da fisiopatologia da doença grave por coronavírus 2019 (Covid-19). Além disso, uma síndrome inflamatória multissistêmica (SIM) semelhante à doença de Kawasaki foi relatada em associação com a Covid-19 em crianças e adultos jovens (FOX *et al.*, 2020).

O acúmulo de dados observacionais sugere que esses pacientes podem apresentar uma ampla gama de sintomas após a recuperação da

doença aguda, referidos por vários termos, incluindo “Covid longo”, “condições pós-covid” e “sequelas pós-agudas da infecção por SARS-CoV-2”. Alguns aspectos dessa recuperação podem ser exclusivos do Covid-19, mas muitos parecem ser semelhantes à recuperação de outras doenças virais, doenças críticas e/ou sepse (MIKKELSEN & ABRAMOFF, 2020). Ao lado dos pacientes hospitalizados com doença de coronavírus “grave” 2019 (Covid-19), milhões de pessoas provavelmente foram infectadas com SARS-CoV-2 sem teste formal de Covid-19 e/ou tratamento médico no hospital. De fato, a capacidade de teste de Covid-19 não estava disponível para pacientes que inicialmente foram considerados com sinais e sintomas leves. Esses pacientes são classificados como tendo Covid-19 “leve”, pois requerem apenas atendimento domiciliar e espera-se que a infecção seja resolvida. Por outro lado, os pacientes com o chamado Covid-19 “leve” ainda podem reclamar de sintomas persistentes, mesmo semanas após o início dos sintomas (GOERTZ *et al.*, 2020).

O objetivo deste estudo foi aprofundar nas repercussões cardiovasculares precoces ou tardias em pacientes acometidos pela Covid-19, em especial naqueles que desenvolveram formas moderadas a graves da doença e que necessitaram de internação hospitalar. Buscou-se compreender os desfechos desses pacientes, bem como o processo de reabilitação pós-Covid-19 e o seguimento ambulatorial em casos de injúria miocárdica irreversível.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática realizada no período de março de 2020 a junho de 2023, por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed e SciELO. Foram utilizados os descritores: Cardiovascular, Síndrome pós-Covid-

19 Aguda, Miocardite, Insuficiência Cardíaca e Covid-19. Desta busca foram encontrados 246 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português e inglês, publicados no período de 2020 a 2023, que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão e disponibilizados com conteúdo integral. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados apenas na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e/ou que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após a aplicação dos critérios de seleção, restaram 16 artigos que foram submetidos à análise minuciosa com posterior coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: miocardite, síndrome coronariana aguda, arritmias, insuficiência cardíaca e sequelas pós-Covid-19.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A lesão miocárdica, definida por um nível elevado de troponina, pode ocorrer devido a isquemia miocárdica ou processos miocárdicos não isquêmicos, incluindo miocardite. Com a infecção respiratória grave e hipóxia, especialmente no contexto de infecção grave e SDRA devido à Covid-19, é provável que vários pacientes desenvolvam tal lesão (INCIARDI *et al.*, 2020). Foram avaliados adultos em média 71 dias após o diagnóstico confirmado de Covid-19. Desses, 78% tinham envolvimento cardíaco demonstrável através de ressonância magnética cardíaca, 76% tinham troponina de alta sensibilidade detectável e 60% tinham evidência de inflamação miocárdica ativa por ressonância magnética cardíaca (YANCY & FONAROW, 2020). Os dados de ressonância

magnética cardíaca revelaram que os adultos infectados com SARS-CoV-2 tinham algum envolvimento miocárdico, independentemente de quaisquer condições preexistentes, da gravidade ou evolução da infecção, do tempo desde o diagnóstico original ou da presença de quaisquer sintomas específicos relacionados com o coração (DAS *et al.*, 2021).

A miocardite resulta em inflamação miocárdica focal ou global, necrose e, eventualmente, disfunção ventricular. Frequentemente, suspeita-se de miocardite focal em pacientes que apresentam dor torácica após uma síndrome gripal, com evidências clínicas sugerindo uma síndrome coronariana aguda no eletrocardiograma ou em testes laboratoriais ou com evidências de anormalidades da contratilidade sem evidência de doença arterial coronariana obstrutiva na angiografia coronariana (INCIARDI *et al.*, 2020). Observou-se presença de cardiomiopatia por Covid-19, com uma taxa de prevalência de insuficiência cardíaca em pacientes graves superior a 30-40%. Meses após o diagnóstico de Covid-19 ainda existe a possibilidade de disfunção ventricular esquerda residual e inflamação contínua.

O diagnóstico da miocardite se inicia através da suspeita clínica, juntamente com métodos diagnósticos não invasivos como ECG, ecocardiograma, cintilografia com Gálio-67 ou ressonância magnética do coração, porém, a confirmação diagnóstica só é possível através da análise histológica obtida pela biópsia endomiocárdica do ventrículo direito. Vale salientar que a maior parte dos diagnósticos é realizada por suspeição, ficando a biópsia restrita para os casos refratários ou que evoluem com choque cardiogênico.

Quanto ao tratamento específico da miocardite, este pode envolver terapêutica imunossupressora e antiviral. A terapêutica imu-

nossupressora na miocardite tem como objetivo suprimir a resposta inflamatória e a atividade autoimune, com consequente melhora clínica e da função ventricular, além de redução da mortalidade (ARAGÃO *et al.*, 2020).

Estudos anteriores mostraram que pacientes com Covid-19 estão predispostos a eventos tromboembólicos, tanto venosos quanto arteriais, com tromboembolismo periférico e pulmonar, acidente vascular encefálico (AVE), infarto agudo do miocárdio e isquemia aguda de membros inferiores (VIANA *et al.*, 2021). Provavelmente devido à fisiopatologia única da doença, a resposta inflamatória exagerada (tempestade de citocinas) e o efeito direto do vírus nas células endoteliais provavelmente precipitam eventos cardiovasculares através da regulação negativa do receptor ACE2, ativação plaquetária, hipercoagulabilidade e efeitos nas células endoteliais (ativação, lesão, disfunção e apoptose) (KATSOULARIS *et al.*, 2021).

A infecção pelo SARS-CoV-2 pode gerar alterações hemostáticas como alargamento do INR, plaquetopenia e aumento de produtos de degradação da fibrina que estão relacionados à trombogênese. Essas alterações podem ser decorrentes de um efeito específico do vírus ou podem estar relacionadas à consequência da cascata inflamatória de citocinas que precipita o aparecimento de síndrome da resposta inflamatória sistêmica (REIS & RODRIGUES, 2022).

Foram identificados 5.119 pacientes diagnosticados com Covid-19 em hospitais dinamarqueses. Um total de 1.945 pacientes (38%) recebeu diagnóstico hospitalar de Covid-19 e 3.174 (62%) receberam diagnóstico ambulatorial. Nesta população, 17 pacientes tiveram o primeiro IAM durante o período de observação. A idade média da população era de 73 anos (DP 13) e 53% eram do sexo masculino. Menos

de quatro pacientes tinham diabetes, 11 pacientes tinham dislipidemia (65%) e menos de quatro pacientes tinham hipertensão. A maioria dos pacientes teve diagnóstico hospitalar de Covid-19 e menos de quatro pacientes tiveram diagnóstico ambulatorial. Ocorreram quatro infartos agudos do miocárdio durante o intervalo de risco. A incidência de IAM foi aproximadamente 5 vezes maior durante os 14 dias após o diagnóstico de Covid-19 em comparação com o intervalo de controle. Quando o intervalo de risco foi estendido para 21 dias e 31 dias após o diagnóstico de Covid-19, a incidência de IAM permaneceu significativamente elevada em comparação com o intervalo de controle. Os resultados foram robustos em todas as análises de sensibilidade (MODIN *et al.*, 2020).

Dentre as manifestações cardiovasculares relacionadas à Covid-19, as arritmias cardíacas foram observadas em 16,7% dos pacientes internados, sendo presentes em 7% dos pacientes que não necessitaram de observação em terapia intensiva e 44% naqueles internados na unidade de terapia intensiva. Observou-se desde arritmias benignas, como fibrilação atrial, até bloqueios atrioventriculares e taquicardia/fibrilação ventricular. Disfunções metabólicas, inflamação e ativação do sistema nervoso simpático seriam os principais fatores predisponentes das alterações de ritmo cardíaco (SOEIRO & PÊGO-FERNANDES, 2021).

Em um estudo em hospital estadunidense incluindo 700 pacientes que testaram positivo para SARS-CoV-2, com 11% de internados em UTI, verificou-se 53 eventos de arritmias, incluindo 25 casos de fibrilação atrial, nove casos de bradicardia, 10 casos de taquicardia ventricular não sustentada, além de nove paradas cardiorrespiratórias sendo seis em ritmo de atividade elétrica sem pulso, dois em

assistolia e um em torsades de pointes. Em uma outra análise de dados mundiais, englobando 4.526 pacientes hospitalizados por Covid-19 em 12 países, incluindo o Brasil, 827 apresentaram arritmias durante a internação, dos quais 81,8% tiveram taquicardias supraventriculares (principalmente fibrilação atrial), 20,7% tiveram taquicardias ventriculares e 22,6% tiveram bradicardias, com uma taxa de incidência de arritmias de 12,9%. Nesse registro, a presença de arritmias esteve associada a um pior prognóstico, com maior taxa de morbimortalidade (SANTOS & SACILOTTO, 2021).

A insuficiência cardíaca (IC) chegou a ser reportada em 23 a 33% dos pacientes internados com Covid-19 na China. A IC foi observada em 52% dos pacientes que evoluíram com óbito e em 12% dos pacientes sobreviventes. A injúria miocárdica pode ser causada tanto por miocardite como por desarranjo de demanda/consumo.

Hoje passamos a lidar com as sequelas, por vezes irreversíveis e/ou com recuperação lenta e difícil. Aproximadamente 21,4 a 43,4% dos pacientes continuam a referir dispneia entre dois e seis meses após a infecção. Palpitações e dor torácica são observadas, respectivamente, em 9 a 32% e 5 a 44% dos pacientes. Cerca de 58% dos pacientes que apresentaram manifestações cardiovasculares durante a fase aguda da Covid-19 mantém sequelas cardiológicas à

ressonância magnética cardíaca 50 dias após a infecção, com redução de fração de ejeção, edema e fibrose miocárdicas (SOEIRO & PÊGO-FERNANDES, 2021).

CONCLUSÃO

Por fim, diante do que foi exposto neste trabalho, percebe-se que as repercussões cardiovasculares são prevalentes e de apresentação variada. Mesmo com a patogênese não bem estabelecida e com predomínio das complicações em pacientes previamente com doenças cardiovasculares, é importante a suspeição diagnóstica de comprometimento cardíaco em todos os pacientes afetados pela Covid-19, principalmente no período após a infecção aguda.

A crescente compreensão das manifestações como miocardite, disfunção endotelial e riscos tromboembólicos ressalta a necessidade de uma abordagem integrada na prática médica. A vigilância contínua, a detecção precoce e a gestão interdisciplinar são fundamentais para garantir melhores resultados a longo prazo. À medida que avançamos, o compromisso com a pesquisa e a adaptação constante das estratégias clínicas são essenciais para enfrentar de forma eficaz as complexidades das sequelas cardiovasculares pós-Covid-19 e melhorar a qualidade de vida dos pacientes afetados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARAGÃO, C.A.S. *et al.* Miocardite pelo SARS-CoV-2: existem diferenças com relação a outras miocardites virais? *Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo*, v. 30, p. 453, 2020. doi: 10.29381/0103-8559/20203004453-7.
- CLERKIN, K.J. *et al.* COVID-19 and cardiovascular disease. *Circulation*, v. 141, p. 1648, 2020. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941.
- DAS, B.B. *et al.* SARS-CoV-2 infection induced thyroid storm and heart failure in an adolescent girl. *Cardiology in the Young*, v. 31, 2021. doi: 10.1017/S1047951121004352.
- DRIGGIN, E. *et al.* Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 75, p. 2352, 2020. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.031.
- FOX, S.E. *et al.* Cardiac endotheilitis and multisystem inflammatory syndrome after COVID-19. *Annals of Internal Medicine*, v. 173, 2020. doi: 10.7326/L20-0882.
- FRIED, J.A. *et al.* The variety of cardiovascular presentations of COVID-19. *Circulation*, v. 141, 2020. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047164.
- GOERTZ, Y.M.J. *et al.* Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Research*, v. 6, 2020. doi: 10.1183/23120541.00542-2020.
- INCIARDI, R.M. *et al.* Cardiac involvement in a patient with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Jama Cardiology*, v. 5, p. 819, 2020. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1096.
- KATSOULARIS, I. *et al.* Risk of acute myocardial infarction and ischaemic stroke following COVID-19 in Sweden: a self-controlled case series and matched cohort study. *Lancet*, v. 398, p. 599, 2021. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00896-5.
- MIKKELSEN, M.E. & ABRAMOFF, B. COVID-19: evaluation and management of adults with persistent symptoms following acute illness ("Long COVID"). UpToDate, 2020.
- MODIN, D. *et al.* Acute COVID-19 and the incidence of ischemic stroke and acute myocardial infarction. *Circulation*, v. 142, p. 2080, 2020. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050809.
- REIS, A.P.M. & RODRIGUES, P.H. Infarto agudo do miocárdio após infecção recente por COVID-19: relato de caso. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 5, 2022. doi: 10.34119/bjhrv5n1-049.
- SANTOS, B.M. & SACILOTTO, L. Arritmias cardíacas e COVID-19: lado a lado na pandemia. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 117, p. 1016, 2021. doi: 10.36660/abc.20210810.
- SOEIRO, A.M & PÊGO-FERNANDES, P.M. Alterações cardiológicas pós-Covid-19. *Diagnóstico & Tratamento*, v. 26, p. 137, 2021. doi: 10.1590/1516-3180.2021.139628062021.
- VIANA, T. *et al.* Infarto agudo do miocárdio com trombose coronária em um paciente com covid-19 sem fatores de risco para doença cardiovascular. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 116, p. 511, 2021. doi: 10.36660/abc.20200972.
- YANCY, C.W. & FONAROW, G.C. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and the heart: is heart failure the next chapter? *JAMA Cardiology*, v. 5, p. 1216, 2020. doi: 10.1001/jamacardio.2020.3575.

Capítulo 22

IMPACTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA NA QUALIDADE DE VIDA: UMA REVISÃO DA LITERATURA

AMANDA BATISTA BARRÊTO¹
ANA CAROLINE LINHARES DE CASTRO¹
CÍCERO GUSTAVO ALVES BARBOSA¹
FRANCISCO ALYSON VIEIRA BRAGA¹
FRANCISCO GUILHERME LEITE LINHARES DE SÁ¹
FRANCISCO HELI DOS SANTOS FILHO¹
GUSTAVO ADRYAN SILVA SARAIVA¹
MARIA GABRIELLY SAMPAIO¹
MARÍLIA MAIA NASCIMENTO¹
NADJA AMORIM DO Ó¹
NATANAEL TAVARES DE SOUSA¹
RUAN CARLOS DE QUEIROZ MONTEIRO¹
VICTORIA SAMPAIO MOREIRA¹
YASMIM ALENCAR NOGUEIRA¹
FRANCISCO CARLOS OLIVEIRA JUNIOR²

1. Discente - Medicina do Centro Universitário Santa Maria (UNIFSM).
2. Docente - Medicina e Orientador da Liga de Cardiologia do Centro Universitário Santa Maria (UNIFSM).

Palavras-chave

Pressão arterial; Qualidade de vida; Epidemiologia.

INTRODUÇÃO

Graças aos crescentes esforços para rastrear doenças cardiovasculares, sua mortalidade cai anualmente, mas ainda figuram entre as principais causas de mortes no mundo. Nesse sentido, o presente trabalho concentrou-se em analisar a pressão arterial encontrada nas principais pesquisas, uma vez que a hipertensão arterial sistêmica (HAS) está entre os principais fatores de risco para as doenças cardiovasculares (DCV) e possui rastreio rápido e fácil, necessitando de poucos materiais, sendo, portanto, uma ótima ferramenta para a atenção primária realizar a detecção oportunista dessa mazela (SOGAARD *et al.*, 2022).

Mesmo que a mortalidade tenha caído, sua prevalência aumentou de 594 milhões em 1975 para 1,13 bilhão em 2015. Apesar da maior prevalência ser nos países de baixa renda, a incidência de hipertensão permanece alta na Europa e nos Estados Unidos, com um risco de mais de 75%. É importante ressaltar que é maior na população negra do que na população não negra (LAUDER *et al.*, 2022).

A elevação dos níveis pressóricos na hipertensão arterial é foco de debates, tendo em vista a magnitude do seu índice de mortalidade. Menos de 50% dos acometidos pela doença estão cientes e poucos dos informados são tratados ou recebem tratamento adequado, sendo que, o tratamento bem sucedido evita complicações debilitantes. A sua etiologia é multifatorial, apresentando relação com a interação de fatores ambientais e a predisposição genética. Suas principais complicações decorrem da obesidade, do diabetes mellitus 2 (DM2), do envelhecimento, do tabagismo, do alcoolismo e do estilo de vida sedentário, contribuindo assim, para o seu surgimento ou intensificando o seu risco (LAUDER *et al.*, 2022).

Recentemente, a comunidade médica tem direcionado maior atenção aos efeitos da hipertensão na qualidade de vida dos pacientes, bem como à importância do rastreamento precoce dessa doença silenciosa. Um estudo conduzido entre 2014-2017, conhecido como Danish Cardiovascular Screening (DANCAN-VAS), concentrou seus esforços em analisar a efetividade do rastreamento para DCV em uma população-alvo, tendo como resultado a incrível redução de 5% no risco relativo na mortalidade da população em geral, e 11% para homens entre 65 e 69 anos. A queda de até 11% na mortalidade representa economia para o sistema público de saúde ao mesmo tempo que garante melhor qualidade de vida para a população (SOGAARD *et al.*, 2022).

O rastreamento pode ser realizado de forma rotineira em consultas médicas de atenção primária ou em exames de saúde. O diagnóstico inclui a medição da pressão arterial (**Quadro 22.1**) e a avaliação do histórico médico do paciente, incluindo fatores de risco como histórico familiar de hipertensão, tabagismo, obesidade e sedentarismo. O ganho de peso associado à obesidade, por exemplo, representa aumento de até 75% do risco para desenvolvimento de hipertensão. Pacientes com diabetes mellitus comumente possuem hipertensão arterial e devem realizar medições frequentes da pressão arterial ambulatorialmente sob risco de hipertensão mascarada e noturna, presente em até 30% dos pacientes com diabetes. Pacientes renais crônicos podem desenvolver hipertensão que pode acelerar o processo de destruição renal, gerando um ciclo vicioso. Portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica apresentam hipertensão em 27% dos casos. Todas as condições podem ser rastreadas com testes ambulatoriais e laboratoriais para seguir tratamento específico para cada con-

dição, minimizando a incidência da hipertensão (LAUDER *et al.*, 2022).

Quadro 22.1 Definições de hipertensão de acordo com as diretrizes da ESH/ESC

Categoria	Subtipo	PA sistólica (mmHg)	PA diastólica (mmHg)
PA ambulatorial	Durante o dia	≥ 135	≥ 85
	Período noturno	≥ 120	≥ 70
	24 horas	≥ 130	≥ 80
PA inicial	NDA	≥ 135	≥ 85

Fonte: WILLIAMS *et al.*, 2018.

Sob outro viés, a hipertensão pode ocasionar ou contribuir para o surgimento de doença arterial coronariana e, de acordo com a INTERHEART, ser responsável por 20% dos infartos do miocárdio, falha crônica da bomba cardíaca como na insuficiência cardíaca (IC), com a hipertensão precedendo a IC (sendo duas vezes maiores os riscos em homens e três vezes superiores em mulheres e o risco adicional de incidência de IC foi duas vezes maior em uma PA ≥ 160x100 do que < 140x90 mmHg), acidente vascular cerebral (AVC) com fator dominante para AVC hemorrágico ou isquêmico. Em cerca de 70% dos pacientes, disfunção cognitiva em casos de HAS na meia-idade e alguns dos mecanismos são: perda neuronal por atrofia, microinfartos e lesões da substância branca, fibrilação atrial mais prevalente em mulheres e, por meio da hipertrofia do ventrículo esquerdo na maioria dos casos, estenose da valva aórtica por estresse tênsl anormal aplicado aos folhetos e dano endotelial (LAUDER *et al.*, 2022).

É preciso abordar a hipertensão não apenas como um problema de saúde física, mas também reconhecer seu impacto psicológico, social e emocional, o que é fundamental para um tratamento abrangente e efetivo. A conscientização sobre a importância do rastreamento precoce também deve ser disseminada para a população em geral, juntamente com

intervenções terapêuticas adequadas, oferecendo a possibilidade de melhorar a qualidade de vida dos pacientes e promover uma vida mais plena e saudável. Ao adotar uma abordagem multidimensional no cuidado aos pacientes hipertensos, são melhoradas as perspectivas para uma sociedade consciente da importância da saúde cardiovascular.

O objetivo deste estudo foi versar sobre as principais implicações da hipertensão arterial na qualidade de vida populacional.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura de caráter descritivo, realizada no mês de julho de 2023, por meio da seleção de trabalhos científicos publicados em periódicos indexados na base de dados do PubMed utilizando os descritores “Risk factors”, “Arterial pressure” e “Quality of life”, conforme orientação dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCs). Tais descritores foram, ainda, associados ao operador booleano AND para cruzar os termos.

Na fase de busca, foram utilizados como critérios de integração do estudo: artigos publicados como textos completos e publicados no período de 2013 a 2023. Foram utilizados como critérios de exclusão: artigos publicados em outras bases de dados, que não abordaram o

tema proposto e que estavam fora do período de publicação delimitado. Desta busca, foram encontrados 141 artigos.

Inicialmente, foram empregadas algumas etapas para elaboração deste estudo, tais como: identificação do tema; determinação das palavras-chave para busca de artigos na base de dados; e análise do material para estudo, visando relevância e qualidade das informações. Durante a análise, foram excluídos 130 artigos, visto que os títulos, resumos e/ou conteúdos não tinham relação com o tema proposto. Foram selecionados 11 artigos para análise final.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A hipertensão arterial representa um importante fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, como acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca (LAUDER *et al.*, 2022). Nos últimos anos, observou-se um aumento significativo na prevalência da hipertensão arterial, tornando-se uma condição clínica cada vez mais comum em todo o mundo. Esse fenômeno está intimamente relacionado a mudanças de estilo de vida e de hábitos alimentares (BARBOSA, 2022).

Fatores de risco que desencadeiam a hipertensão arterial sistêmica

O número de adultos com diagnóstico médico de hipertensão aumentou 3,7% em 15 anos no Brasil. Os índices saíram de 22,6% em 2006 para 26,3% em 2021, com aumento na prevalência do indicador entre os homens, variando 5,9% para mais. A tendência dos homens adultos terem maior prevalência de hipertensão arterial sistêmica em comparação com outras classificações demográficas, como mulheres e crianças, pode ser atribuída a uma combinação de fatores comportamentais e

sociais: consumo excessivo de álcool, tabagismo, dieta rica em sódio e baixa adesão a hábitos saudáveis (BRASIL, 2022).

Além disso, outros fatores que configuram maior risco de hipertensão arterial são os psicossociais, tendo nos traços de personalidade um efeito modulador em relação a essa comorbidade. Tal influência teve comprovação em um estudo realizado com uma amostra composta por 158 indivíduos da Estônia e 213 indivíduos da Suécia, sendo constatado que os eventos de vida estressantes negativos tiveram um efeito significativamente mais forte no risco de desenvolver hipertensão, assim, pode-se perceber que fatores psicossociais e traços de personalidade são variáveis importantes na predição do risco de desenvolver hipertensão arterial (SAMMUL *et al.*, 2019).

Outrossim, a alimentação mundial tem se voltado cada vez mais ao industrializado, o que predispõe consequências negativas à saúde da população. O estudo sistemático realizado por Barbosa (2022) revela que a alimentação desbalanceada, ultraprocessada e com grandes quantidades de sódio é coadjuvante para o desenvolvimento de alterações dos níveis pressóricos. Na pesquisa, chegou-se à conclusão sobre a existência de uma compatibilidade da alimentação industrializada e o desenvolvimento da hipertensão arterial (BARBOSA, 2022).

Pacientes asmáticos apresentam maiores taxas de doença cardiovascular em comparação com participantes sem asma, sugerindo que há um elemento fisiopatológico compartilhado entre asma e doenças cardiovasculares, desencadeando e perpetuando diferentes tipos de comorbidades. A exposição a longo prazo à inflamação, mesmo em baixos níveis, desencadeia uma série de eventos que promovem alterações na regulação do metabolismo

lipídico, aterosclerose e disfunção endotelial, que são precursores de doenças cardiovasculares (AUGUSTO *et al.*, 2017).

Possíveis complicações desencadeadas ou agravadas pela HAS

No que diz respeito aos efeitos da hipertensão no cérebro, há pesquisas que relatam prejuízos na função cognitiva. Lesões cerebrais produzidas por doenças de pequenos vasos podem reduzir conectividade, velocidade, tempo e precisão espacial da comunicação entre as regiões cerebrais críticas para a cognição, levando à lentidão psicomotora e disfunção. Por outro lado, a hipoperfusão neurovascular poderia induzir disfunção cerebral por privar as regiões que demandam energia envolvidas no transporte de oxigênio e glicose, reduzindo a capacidade de processamento do cérebro. Embora haja evidências substanciais de que a hipertensão leva ao comprometimento cognitivo, um efeito atribuído à disfunção e danos cerebrovasculares causados pelo estresse oxidativo, os mecanismos celulares e moleculares subjacentes permanecem compreendidos de forma incompleta (IADECOLA *et al.*, 2016).

A prevalência de hipertensão e disfunção erétil (DE) está aumentando constantemente, sendo que mais de 40% dos homens diagnosticados com hipertensão compartilham DE ao mesmo tempo, a qual surge como uma complicação, o que sugere o dano vascular que a patologia produz e a necessidade de um controle mais eficaz (DIOSDADO-FIGUEIREDO *et al.*, 2019).

O impacto da hipertensão na qualidade de vida

Diversas pesquisas têm como foco os impactos da hipertensão arterial na qualidade de

vida. O estudo de Nascimento *et al.* (2015), realizado com 157 mulheres diagnosticadas com HAS, avaliou a disfunção sexual nessa população e concluiu que pacientes hipertensos apresentam elevada presença de disfunção sexual, assim como sintomas ansiosos e depressivos, se comparados com pacientes normotensos. Vale destacar que essa disfunção ocorre em todos os domínios, com desejo, excitação, lubrificação e orgasmo diminuídos (68,2%, 68,2%, 41,1% e 55,4%, respectivamente) (NASCIMENTO *et al.*, 2015).

Com resultados semelhantes, o estudo observacional de Diosdado-Figueiredo *et al.* (2019), realizado com 262 homens hipertensos, relacionou a HAS com a disfunção erétil. 46,1% da amostra apresentou disfunção erétil relacionada à diversas causas, como a idade, dislipidemia, hipertrofia prostática benigna e síndrome metabólica. Entende-se por síndrome metabólica um conjunto de condições médicas inter-relacionadas que aumentam o risco de desenvolver doenças cardiovasculares, dentre essas condições, a HAS. Portanto, a hipertensão está correlacionada à disfunção erétil (DIOSDADO-FIGUEIREDO *et al.*, 2019).

A HAS aumenta de duas a três vezes a mortalidade, tem alta prevalência em idosos, facilidade de detecção e prevenção relativamente simples, por isso o diagnóstico precoce da HAS é imprescindível. A triagem para HAS reduz as taxas de infarto agudo do miocárdio e acidentes vasculares cerebrais em 10,9 e 2,4%, respectivamente. A expectativa de vida geral foi aumentada em 14 dias, reduzindo a mortalidade relativa em 1,71%, sugerindo que o diagnóstico é responsável por um quarto da redução geral relatada, além da melhoria na qualidade de vida dos pacientes que aderem ao tratamento da comorbidade (SIERRA, 2017).

A PAS elevada foi a principal causa de mortalidade em mulheres segundo Rose *et al.* (2021). O maior risco foi atrelado aos fatores reprodutivos específicos da mulher, como ciclo menstrual, uso de contraceptivos, fertilidade, gravidez, menarca precoce, menopausa e uso de estrogênio exógeno na terapia hormonal pós-menopausa. Esses fatores podem estar associados ao risco de doença cardiovascular, ademais 78% das mulheres que chegam na emergência apresentam sinais tardios de infarto agudo do miocárdio (IAM) (ROSE *et al.*, 2021).

CONCLUSÃO

A HAS tem se mostrado como uma patologia abrangente e significativa, sendo de interesse médico diverso e não restrito apenas ao âmbito comunitário. A intervenção precoce é de suma importância para minimizar os riscos descritos. As anormalidades causadas por essa disfunção vascular, como o risco elevado de AVCs, de trombozes e de alterações orgânicas hormonais e renais, exercem efeitos negativos, a curto e a longo prazo.

Levando em conta que a hipertensão normalmente coexiste com diabetes tipo 2, obesidade, sedentarismo e tabagismo, a análise terapêutica deve ser individualizada, considerando os fatores de risco compartilhados e as fisiopatologias

sobrepostas. Essa abordagem permite intervenções adequadas, retardando possíveis complicações e melhorando a qualidade de vida.

Salienta-se, ainda, que o manejo da hipertensão vai além do tratamento medicamentoso, incluindo modificações alimentares e no estilo de vida. Com base nos achados da revisão, entende-se que a redução no consumo de álcool, a perda de peso, a prática de exercícios físicos regulares e a diminuição da ingestão de alimentos ultraprocessados são fatores que, em hipertensos, reduzem a PA e, por conseguinte, os índices de mortalidade pela patologia. Ademais, o desenvolvimento de novas drogas, como os inibidores da SGLT2, e a facilitação da disseminação desses medicamentos trazem perspectivas de melhora significativa do controle da pressão arterial.

Assim, a hipertensão caracteriza-se como uma doença de grave caráter devido aos seus riscos futuros, sendo necessárias intervenções imediatas. Tal patologia influencia muito mais do que organicamente, sendo comuns problemas psicossociais derivados. É notória a importância de revisar as questões estabelecidas no tratamento atual, além de ampla conscientização populacional.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AUGUSTO, L.S. *et al.* Vascular function in asthmatic children and adolescents. *Respiratory Research*, v. 18, 2017. doi: 10.1186/s12931-016-0488-3.
- BARBOSA, S.S. A hipertensão arterial e sua relação com o consumo alimentar, fatores sociais e de estilo de vida [dissertação]. Natal: Universidade Federal do Rio Grande do Norte, 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Cenário de doenças crônicas não transmissíveis. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.
- DIOSDADO-FIGUEIREDO, M. *et al.* Disfunción erétil en pacientes con hipertensión arterial. Riesgo cardiovascular e impacto en su calidad de vida. *Medicina Clínica*, v. 152, p. 209, 2019.
- IADECOLA, C. *et al.* Impact of hypertension on cognitive function: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*, v. 68, 2016. doi: 10.1161/HYP.0000000000000053.
- LAUDER, L. *et al.* Hypertension management in patients with cardiovascular comorbidities. *European Heart Journal*, v. 44, p. 2066, 2022. doi: 10.1093/eurheartj/ehac395.
- NASCIMENTO, E.R. *et al.* Sexual dysfunction in arterial hypertension women: the role of depression and anxiety. *Journal of Affective Disorders*, v. 181, p. 96, 2015. doi: 10.1016/j.jad.2015.03.050.
- ROSE, A.V. *et al.* Protocol for the WARM Hearts study: examining cardiovascular disease risk in middle-aged and older women - a prospective, observational cohort study. *BMJ Open*, v. 11, e044227, 2021. doi: 10.1136/bmjopen-2020-044227.
- SAMMUL, S. *et al.* Psychosocial factors and personality traits and the prevalence of arterial hypertension among 35- and 55-year-old men and women in Sweden and Estonia: a swestonia longitudinal study. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*, v. 26, 2019. doi: 10.1007/s40292-019-00348-y.
- SIERRA, C. La hipertensión arterial en el anciano. *Hipertensión y Riesgo Vascular*, v. 34, p. 26, 2017. doi: 10.1016/S1889-1837(18)30072-2.
- SØGAARD, R. *et al.* Cost effectiveness of population screening vs. no screening for cardiovascular disease: the danish cardiovascular screening trial (dancavas). *European Heart Journal*, v. 43, p. 4392, 2022. doi: 10.1093/eurheartj/ehac488.
- WILLIAMS, B. *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 (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*. Londres, v. 39, p. 3021, 2018. doi: 10.1097/HJH.0000000000001940.

Capítulo 23

ANATOMIA APLICADA À CIRURGIA DE BENTALL-DE BONO

ANA LUIZA MARQUES BASTOS¹
EDUARDA MACEDO DE REZENDE¹
ESTHER ROHEM COSTA SILVA¹
FRANCISLAYNE FERREIRA MOTA¹
GABRIELLA DA COSTA CARDOSO¹
JOSÉ KAWAZOE LAZZOLI²
LARA ROCHA DE ALMEIDA PIPAS¹
LARISSA DA SILVA GONÇALVES¹
MARIANA MAKENZE¹
MARIANE MELLO COUTINHO¹
MIKAELLA DA SILVA CARVALHO¹
RAIANY DE ANDRADE CAVATI GONÇALVES¹
SARA ALVES MAIA DA SILVA¹
SARAH TELERMAN PACHECO PEREIRA¹
THALES ASSAF DE ALMEIDA¹

1. Discente – Medicina na Universidade Federal Fluminense.
2. Docente – Departamento de Morfologia da Universidade Federal Fluminense.

Palavras-chave:
Aneurisma aórtico; Dissecção aórtica; Valvopatias aórticas.

INTRODUÇÃO

Problemas envolvendo a valva aórtica e o segmento ascendente da aorta podem cursar de forma desastrosa se não tratados adequadamente. O tratamento cirúrgico para tais condições surgiu apenas com a criação da circulação extracorpórea (desvio cardiopulmonar) e, desde então, técnicas foram criadas e são aprimoradas para se tornarem cada vez mais tecnológicas, menos invasivas, e promoverem maior longevidade ao paciente. A primeira cirurgia desse tipo foi criada por Denton Cooley e Michael DeBakey, em 1956, e foi aprimorada no final da década de 1960, por Hugh Bentall e Antony De Bono (MADDALO *et al.*, 2014). Esses inovaram o tratamento ao enxertarem junto ao tubo substituto da aorta ascendente uma valva mecânica ou de tecido e reimplantarem os óstios das coronárias (MADDALO *et al.*, 2014; SILVA *et al.*, 2008). Apesar de não terem sido os criadores iniciais da cirurgia e haver diversas modificações posteriores, a prática ficou conhecida até os dias de hoje como cirurgia de Bentall-De Bono, considerada padrão-ouro para esse tipo de patologia (MADDALO *et al.*, 2014).

O trabalho visa elucidar os aspectos envolvidos no contexto da cirurgia de Bentall-De Bono, tais quais a anatomia e a histologia cardíacas e aórticas. Além disso, busca dar um panorama a respeito das condições que levam à cirurgia, suas semiologias e a epidemiologia dessas doenças e da cirurgia em si, além de explicá-la.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa conduzida através das bases de dados PubMed, Portal de Periódicos da CAPES, Google Acadêmico e SciELO. A pesquisa utilizou os descritores “*Bentall-De Bono’s Surgery*”, “*aortic aneu-*

rysm”, “*aortic dissection*”, “*ascending aorta*”, “*aortic valve*” e “*aortic valvopathies*”. Os artigos encontrados a partir desta busca foram posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês, espanhol e português, publicados no período de 1958 a 2020, que possuíam palavras-chave no título e no resumo, alto grau de impacto e relevância, estudos do tipo revisão ou meta-análise e disponibilizados de forma integral. Excluíram-se os artigos duplicados, disponibilizados apenas em forma de resumo e incompatíveis com o tema estudado.

A coleta dos dados foi feita a partir da leitura minuciosa dos textos supracitados e, de modo complementar, da consulta de livros-texto de anatomia, de patologia clínica, semiologia médica e cardiologia. Os resultados são apresentados didaticamente e subdivididos em categorias temáticas abordando os seguintes assuntos: Bases Anatômicas; Histologia; Etiologia e Fisiopatologia, Epidemiologia, Semiologia e Diagnóstico e Cirurgia.

DISCUSSÃO

Bases anatômicas

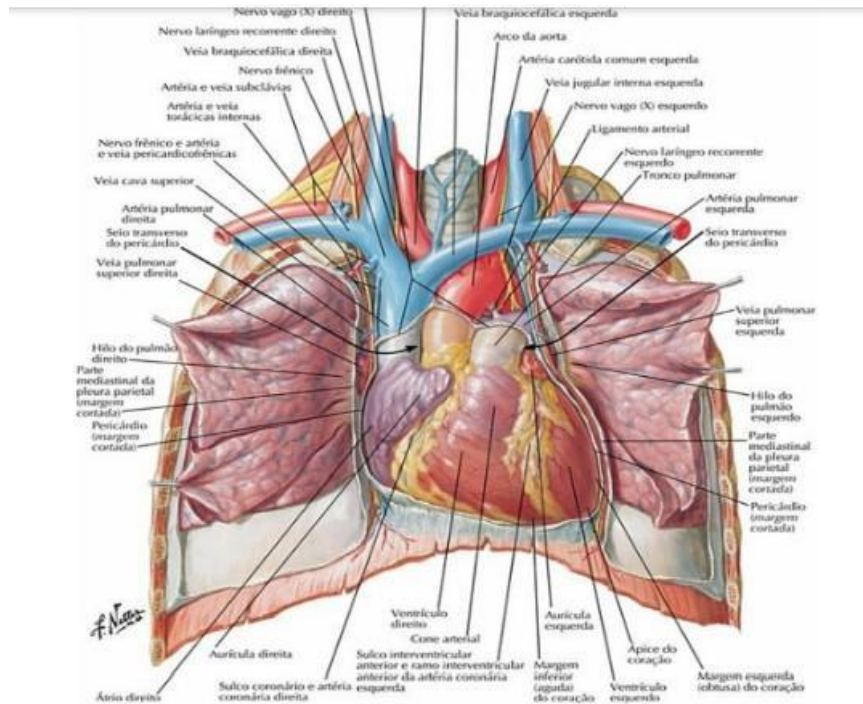
Coração

O coração é envolto pelo pericárdio e está situado no mediastino, inclinado sobre o plano mediano, majoritariamente do lado esquerdo, entre os pulmões, na caixa torácica, posterior ao esterno e superior ao diafragma (**Figura 23.1**). A base do coração, formada pelos átrios, situa-se na porção cranial, à direita e posterior. O ápice do coração se posiciona ventralmente à esquerda, usualmente na altura da sexta cartilagem costal, caudal e medial, quando observado na radiografia. Por sua vez, os batimentos do ápice se encontram entre o quarto e quinto

espaço intercostal. Ademais, os átrios se encontram posterior aos ventrículos, assim, o ventrículo direito é a porção anterior do coração

do lado direito e o ventrículo esquerdo forma o ápice do coração (TESTUT & LатарJET, 2011; GARDNER *et al.*, 1988) (**Figura 23.1**).

Figura 23.1 Coração *in situ*



Fonte: NETTER, 2019.

Aorta

A aorta é dividida em ascendente, arco aórtico e descendente. Na origem da aorta está a valva aórtica. Essa valva possui três cúspides de tela fibrosa avasculares, originando as válvulas semilunares posterior, direita e esquerda. Os espaços que cada cúspide forma com a parede do vaso são denominados seios aórticos ou seios de Valsalva. Além disso, observa-se que cada cúspide possui um pequeno espessamento (sem tela fibrosa) em sua porção livre, denominada lúnula, e na porção central de cada lúnula há um nódulo, caracterizado por um pequeno espessamento da tela fibrosa. O encontro de cada dois dos folhetos na parede arterial é denominado comissura das valvas semilunares (**Figura 23.2**). Ademais, constata-se que as válvulas semilunares esquerda e

direita possuem os óstios das artérias coronárias esquerda e direita, respectivamente. Esses permitem a passagem de sangue arterial para as coronárias, a fim de irrigar o coração (GARDNER *et al.*, 1988).

Observa-se que a aorta ascendente se estende do ventrículo esquerdo, desde a base do coração, e ascende para a direita, de maneira moderada, até a altura do ângulo esternal, conhecido como ângulo de Louis (**Figura 23.1**). Além disso, verifica-se que a aorta ascendente emite as artérias coronárias, especificamente na raiz da aorta e, ainda se observa a existência de uma pequena dilatação, proveniente das valvas semilunares. Ademais, ela se situa no mediastino médio, anterior à artéria pulmonar direita e ao brônquio principal direito, sendo, portanto, revestida pelo pericárdio

fibroso, e sua porção cranial é coberta pelo pulmão direito. Dorsalmente, a aorta ascendente se relaciona com o átrio esquerdo e com o seio transversal do pericárdio. Já ventral-

mente, essa porção se relaciona com o tronco pulmonar e com o cone arterial (TESTUT & LATARJET, 2011; GARDNER *et al.*, 1988) (**Figura 23.1**).

Figura 23.2 Valva da aorta e suas válvulas semilunares



Fonte: NETTER, 2019.

O arco da aorta se forma na altura da terceira vértebra dorsal e se encaminha para a esquerda. Seus ramos se originam cranialmente a ela, sendo eles o tronco braquiocefálico, a artéria carótida comum esquerda e a artéria subclávia esquerda (**Figura 23.1**), relacionados com a veia braquiocefálica, localizada ventralmente (**Figura 23.1**). Inferior ao arco da aorta se encontra o tronco pulmonar. Posterior a ele estão a traqueia e o esôfago. À direita, o arco aórtico se relaciona com a veia cava superior e com a aurícula direita. Além disso, no arco da aorta encontram-se os barorreceptores, responsáveis por detectar variações de pressão arterial e mandar a informação através do nervo vago esquerdo, que se situa à esquerda do arco aórtico, para o núcleo do trato solitário no bulbo, e assim corrigir a pressão. Outras relações do arco da aorta são à esquerda, com o nervo frênico esquerdo e com a artéria pulmonar esquerda. Vale ressaltar, ainda, sua relação com o nervo laríngeo recorrente esquerdo, que o contorna. Após o fim de seu arco, a aorta inicia sua porção descendente até a altura

da quarta vértebra lombar, onde se bifurca nas artérias ilíacas comuns (TESTUT & LATARJET, 2011; GARDNER *et al.*, 1988).

Histologia

As paredes dos vasos sanguíneos são compostas pelas túnicas íntima, média e adventícia.

A túnica íntima está em contato com a luz do vaso e é homóloga ao endocárdio. Essa camada é a mais interna e subdivide-se em endotélio, lâmina basal, camada subendotelial e lâmina limitante elástica interna, fenestrada e rica em elastina. A túnica média é a camada mais espessa, sendo dotada de fibras musculares lisas organizadas helicoidalmente e lâmina limitante elástica externa. Por fim, a túnica adventícia localiza-se externamente, mesclando-se aos tecidos circunjacentes. Em vasos de grande calibre, como a aorta, é formada por tecido conjuntivo denso não modelado rico em fibroblastos e colágenos tipo I e III, além de *vasa vasorum*, *nervi vasorum* e vasos linfáticos. Vale destacar que, no caso das artérias, os “vasos dos vasos” são menos desenvolvidos do

que os das veias. Os “nervos dos vasos”, entretanto, são abundantes e compostos por fibras nervosas vasomotoras autônomas simpáticas amielínicas pré-ganglionares, as quais liberam norepinefrina, mediando vasoconstrição (GARTNER *et al.*, 2007).

Classificação da aorta

Com base em seu tamanho relativo e em suas características morfológicas, as artérias são classificadas em dois tipos: artérias elásticas ou condutoras e artérias musculares ou distribuidoras. No presente capítulo, serão ressaltadas as características das artérias ditas elásticas, visto que a aorta está incluída nesta classificação.

Dentre elas, destacam-se a aorta e seus ramos, artérias ilíacas comuns e tronco pulmonar. Sua túnica íntima é caracterizada pelo endotélio rico em junções de oclusão, corpúsculos de Weibel-Palade (grânulos ricos em fator de von Willebrand, que promove a agregação plaquetária), fator tecidual, envolvido na cascata de coagulação, e P-selectina, que permite a interação de leucócitos com o endotélio. A túnica média é formada por lâminas elásticas fenestradas concêntricas, cujo número e espessura aumentam com a idade, devido à deposição contínua de elastina. Nessa túnica também se destacam proteoglicanos de condroitino-sulfato e colágenos tipos I e III. A lâmina limitante elástica externa não é observável nessas artérias devido à ausência de contraste com as próprias fibras da túnica média. Já a túnica adventícia é fibroelástica e delgada (GARTNER *et al.*, 2007).

Etiologia e fisiopatologia

Segundo Fontes *et al.* (1991), “procedimentos para o reparo e reconstrução da aorta ascendente são imprescindíveis em diversas patologias, tais como lesões distróficas da aorta,

necrose cística, idiopática, sífilis e aterosclerose”. Dentre as lesões mais comuns e que mais utilizam procedimentos cirúrgicos, como o de Bentall e De Bono, estão os aneurismas e as dissecções da aorta ascendente, que podem ou não estar associados à insuficiência valvar.

A dissecção aórtica é uma patologia na qual ocorre a entrada de sangue a partir da ruptura da camada íntima aórtica, que gera delaminação dessa e da camada média, criando uma falsa luz. Outra causa possível para a dissecção aórtica é a ruptura de *vasa vasorum*, que pode levar a um sangramento na parede aórtica e ruptura da camada íntima. A pulsação gerada nas paredes aórticas pela passagem do sangue gera um agravamento da dissecção, além da pressão arterial e forças de cisalhamento podem causar mais lacerações (BONOW *et al.*, 2013).

A hipertensão pode ser um fator de risco para a dissecção, uma vez que, em pacientes hipertensos, a aorta pode apresentar hipertrofia da camada média, além de alterações degenerativas e perda de células musculares lisas. Isso sugere que a lesão mecânica associada à pressão e/ou lesão isquêmica, causada por diminuição do fluxo através dos *vasa vasorum*, contribuem para a dissecção aórtica. Algumas síndromes, como a de Marfan, que apresentam distúrbios dos tecidos conjuntivos, com matriz extracelular (MEC) vascular deficiente, também aumentam o risco de dissecções (BRASILEIRO FILHO, 2016).

A nível microscópico, as dissecções de aorta apresentam uma fragmentação delicada, porém disseminada, que percorre as fibras colágenas, as lâminas e as fibras elásticas, apresentando uma aparente diminuição da população de células musculares lisas e um acúmulo de material mucoide (proteoglicanos). Acredita-se que essa redução no número de células musculares pode ser devido à necrose ou

apoptose prévia, contudo, pode ser também apenas uma redução aparente, decorrente do aumento dos espaços intercelulares que ocorre em resposta ao aumento de proteoglicanos. Outra hipótese que poderia explicar a degradação anormal da MEC seria o fato de que as próprias células musculares lisas podem liberar enzimas como elastases, collagenases, matrilisina e estromelisina (todas presentes em aortas com aneurisma ou dissecção), capazes de hidrolisar macromoléculas extracelulares (BONOW *et al.*, 2013; BRASILEIRO FILHO, 2016; KUMAR *et al.*, 2005).

As dissecções de aorta podem ser divididas em três tipos, segundo a classificação de DeBakey:

- Tipo I: origina-se na aorta ascendente e vai até o arco aórtico, podendo ir mais adiante. Ocorre em 50% dos casos;

- Tipo II: tem origem na aorta ascendente e limita-se a ela. Ocorre em 35% dos casos;

- Tipo III: origina-se na artéria torácica descendente, estendendo-se no sentido distal ou no sentido proximal, em alguns casos (BONOW *et al.*, 2013; BRASILEIRO FILHO, 2016; KUMAR *et al.*, 2005).

O aneurisma pode ser caracterizado como uma dilatação anormal e irreversível de um vaso ou do próprio coração, e pode ter origem congênita ou adquirida. Os que envolvem a raiz aórtica e a aorta ascendente são os mais relevantes para a cirurgia de Bentall e De Bono e podem estar associados a doenças genéticas, a processos degenerativos ou ateroscleróticos, inflamatórios ou resultar de doenças infecciosas (KUMAR *et al.*, 2005).

A extensão para que a dilatação seja considerada aneurismática é discutível, no entanto, um dos critérios é o aumento irreversível do diâmetro de, pelo menos, 50% acima do esperado para o mesmo segmento aórtico em

indivíduos não afetados de mesma idade e sexo. Os aneurismas fusiformes acometem toda a circunferência da aorta e são os mais comuns. Nos aneurismas saculares, a dilatação localiza-se apenas em uma porção da circunferência da parede, surgindo como bolsas externas focais. Essas representam aneurismas verdadeiros, visto que a parede aórtica está intacta, mas dilatada, envolvendo todas as camadas de sua estrutura. Os pseudoaneurismas, por sua vez, apresentam lesões que não envolvem a camada íntima, o que pode ocorrer nos sítios de anastomoses, após trauma torácico fechado, em aneurismas micóticos ou entre materiais protéticos. Essas lesões podem resultar de trauma ou ruptura contida de um aneurisma aórtico, dissecção ou úlcera penetrante (BONOW *et al.*, 2013; DIAS & STOLF, 2009).

A formação de aneurismas está intimamente associada ao comprometimento da estrutura ou função do tecido conjuntivo no interior da parede do vaso. A dilatação e a ruptura são resultantes da alteração de proteínas responsáveis pela manutenção da integridade estrutural e força tensional da aorta. Em aneurismas de aorta ascendente a hipertensão aparece como causa mais frequente, enquanto em aneurismas de aorta abdominal a aterosclerose é o fator predominante (KUMAR *et al.*, 2005).

A síntese de matriz extracelular não colágena, ou o desequilíbrio na síntese e degradação do próprio colágeno e demais componentes da matriz extracelular podem levar ao enfraquecimento da parede vascular. Em casos de estreitamento de *vasa vasorum* por conta da hipertensão sistêmica, por exemplo, pode haver uma isquemia da média externa e consequentes alterações degenerativas que podem cursar com síntese inadequada de matriz extracelular resultando no comprometimento da estrutura e

função do vaso (BRASILEIRO FILHO, 2016; KUMAR *et al.*, 2005).

Além disso, o aneurisma pode estar associado também a doenças genéticas, como a Síndrome de Marfan (SMF), nas quais ocorrem distúrbios no tecido conjuntivo. Nessas síndromes podem ocorrer alterações dos receptores de TGF-beta, o que leva a anormalidades da elastina e dos colágenos I e III. Em outros casos, pode ocorrer a síntese defeituosa de fibrilina, o que desencadeia uma atividade desregulada de TGF-beta. Essas condições levam a um enfraquecimento significativo da parede arterial e tornam o aneurisma mais sensível ao rompimento (KUMAR *et al.*, 2005).

Algumas infecções, como a sífilis, também podem desencadear esse quadro. A sífilis cardiovascular, que ocorre no estágio terciário da doença, geralmente envolve a aorta ascendente e o arco, causando inflamação e alterações destrutivas nos tecidos muscular e conjuntivo. Nesse caso, ocorre a degeneração fibrosa, calcificação e enfraquecimento progressivo da parede arterial (BONOW *et al.*, 2013; KUMAR *et al.*, 2005).

As valvopatias aórticas são alterações valvares causadas por calcificação, associadas à idade e a condições hereditárias ou congênitas. As de maior relevância, nesse caso, são a estenose aórtica (incapacidade de abertura completa da valva) e a insuficiência aórtica (incapacidade de fechamento completo da valva). Normalmente o comprometimento valvar gera lesão dupla, com estenose e insuficiência, mas em geral há predominância de uma lesão sobre a outra (BRASILEIRO FILHO, 2016).

A estenose aórtica apresenta três causas principais. A primeira delas é a valva aórtica bicúspide, uma condição de origem congênita em que a valva apresenta apenas duas cúspides funcionais, a maior delas apresenta uma rafe na

linha média, resultante da separação incompleta durante o desenvolvimento. A calcificação pode ocorrer nesses casos, principalmente na região da rafe. Em seguida, há a calcificação de válvula anatomicamente normal, que provavelmente é decorrente de lesão crônica recorrente devido à hiperlipidemia, hipertensão, inflamação e outros fatores. Por fim, a doença reumática ocorre como resultado de adesões e fusão das comissuras, cúspides e vascularização dos folhetos do anel valvar, provocando retração e enrijecimento dos bordos livres das cúspides (BONOW *et al.*, 2013; KUMAR *et al.*, 2005).

Na insuficiência aórtica ocorre um retorno do sangue para o ventrículo esquerdo durante a sua diástole. Ela pode ser causada por doenças que acometem a alça e a raiz aórticas, como a febre reumática e a endocardite infecciosa, que podem gerar uma perfuração dos folhetos. Além disso, lesões traumáticas que acometem a aorta ascendente, com perda do suporte comissural, podem levar a um prolapso da cúspide aórtica, gerando insuficiência. Em casos raros, essa valvopatia pode ter origens congênitas, como as valvas unicomissurais e quadricúspides, ou valva congenitamente fenestrada, que podem se romper na presença de hipertensão. Vale ressaltar, ainda, que a valva bicúspide, embora esteja mais associada à estenose aórtica, pode também causar insuficiência aórtica, ou mesmo estenose associada à insuficiência (BONOW *et al.*, 2013).

Epidemiologia

Os fatores de risco mais descritos pela literatura sobre a ruptura e o crescimento de aneurismas aórticos torácicos (AAT) são idade avançada, sexo feminino, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), hipertensão arterial sistêmica (HAS), tabagismo, dor, dissecação aórtica e uma história familiar positiva de AAT,

sendo que o diâmetro aórtico é o fator de risco mais importante para ruptura do aneurisma, dissecção e morte (BONOW *et al.*, 2013; ISSA *et al.*, 2013). No entanto, um estudo realizado por Issa *et al.* (2013) aponta que a dor torácica pode ser um sintoma protetivo para pacientes portadores de AAT e dissecção aórtica crônica, uma vez que a dor pode ser um indicativo para a abreviação do tempo de espera para a realização do procedimento cirúrgico.

Seguindo a mesma linha dos aneurismas de aorta proximal, a dissecção aórtica do tipo A de Stanford também apresenta como um importante fator de risco a hipertensão arterial, presente em cerca de 75% de todos os pacientes que apresentam essa patologia (BONOW *et al.*, 2013). Em pacientes com idade superior a 40 anos, observou-se, em ambas as enfermidades analisadas, a presença de aterosclerose e dislipidemia como comorbidades. Em pacientes jovens, a presença de dissecção da aorta ascendente está relacionada principalmente às doenças aórticas geneticamente deflagradas, como a SMF, ao uso de drogas e a outras comorbidades, como gravidez, doenças cardíacas congênitas e valva aórtica bivalvulada (ISSA *et al.*, 2013).

As diversas técnicas cirúrgicas para o tratamento de doenças da raiz da aorta

apresentam taxas de mortalidade hospitalar variando de 1,7 a 17,1%, tendo como principais fatores de risco hemorragia, AVC, insuficiência respiratória e insuficiência cardíaca (ISSA *et al.*, 2013). Em um estudo realizado por Lohse *et al.* (2009), foi demonstrado que a morte no pós-operatório de cirurgias de aorta ascendente é mais frequente em pacientes com cirurgia cardiovascular anterior, histórico de infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral prévio, disfunções da coagulação, uso de produtos de transfusão e tempo de internação pós-cirúrgico prolongado. Esses e outros fatores de risco influem para as taxas de mortalidade precoce e tardia de forma variável, como demonstrado a seguir (**Tabela 23.1**). A presença de disfunções na coagulação sanguínea em pacientes operados pela técnica de Bentall-De Bono também contribui como importante fator de risco a curto e longo prazo do pós-operatório (FONTES *et al.*, 1991). Além disso, observa-se que a taxa de mortalidade da cirurgia de aorta em indivíduos que apresentam fatores de risco mais graves, como choque, insuficiência cardíaca congestiva, tamponamento cardíaco, infarto do miocárdio ou isquemia mesentérica, é de 31%, enquanto em indivíduos considerados estáveis, essa taxa cai para 17% (COADY *et al.*, 1997).

Tabela 23.1 Fatores de risco para morte no pós-operatório de cirurgia de aorta ascendente e para mortalidade precoce e tardia da técnica de Bentall-De Bono

Fator de risco	Mortalidade precoce Bentall-De Bono
Baixo débito cardíaco	29,4%
Hemorragias	8,50%
Falência múltipla de órgãos	7,80%
Infarto do miocárdio	5,90%
Arritmias cardíacas	5,70%
Fator de risco	Mortalidade tardia Bentall-De Bono
Baixo débito cardíaco	9.9%
Dissecção ou ruptura distal da aorta	8.9%

Hemorragias	4.1%
Derrame	3.8%
Endocardite	3.7%
Arritmias cardíacas	3.3%
Outras mortes relacionadas ao coração	9.6%

Fonte: Adaptado de LOHSE *et al.*, 2009; MOOKHOEK *et al.*, 2016.

Doenças da raiz da aorta

As patologias relacionadas à aorta possuem alta taxa de morbimortalidade, sendo que mais de 47 mil indivíduos morrem vítimas dessas doenças por ano nos Estados Unidos da América (DIAS & STOLF, 2009; ISSA *et al.*, 2013). As lesões mais comuns da raiz da aorta e que mais utilizam procedimentos cirúrgicos, como o de Bentall-De Bono, são os aneurismas e as dissecções da aorta ascendente associados ou não à insuficiência valvar (FONTES *et al.*, 1991). O envelhecimento é um fator que está intimamente relacionado ao surgimento de aneurismas, de modo que há um aumento da sua incidência a partir dos 60 e 70 anos de vida (MOVAT *et al.*, 1958). Já a dissecção constitui um evento patológico agudo associado ou não a presença de aneurisma (OLIVEIRA, 2016).

Segundo Dias & Stolf (2009), nas dissecções da aorta ascendente, os pacientes são, em geral, mais jovens e ocorre degeneração do tecido elástico, sendo os homens os mais acometidos, numa incidência de 2:1 (BONOW *et al.*, 2013). Além disso, essas dissecções apresentam risco de ruptura seguido de óbito de 1 a 2% por hora, nas primeiras 24-48 horas, e, ao final de 14 dias, a mortalidade variável chega de 60 a 90% dos casos (MOVAT *et al.*, 1958). Cerca de dois terços dos pacientes com dissecção proximal apresentam comprometimento da valva aórtica, em que metade desses casos a insuficiência valvar é importante e acompanhada de dispneia, insuficiência cardíaca secundária e regurgitação aórtica (DIAS & STOLF, 2009).

Assim como nas dissecções da aorta ascendente, os aneurismas aórticos também acometem mais a população do sexo masculino, com predominância de 2:1 a 4:1 e possuem uma incidência estimada de 5,9 casos por 100 mil pessoas/ano (DIAS & STOLF, 2009). Aproximadamente 60% dos aneurismas da aorta torácica acometem a sua porção ascendente, enquanto apenas 40% são desenvolvidos no arco e na porção descendente (BONOW *et al.*, 2013). Os aneurismas da porção proximal com diâmetro igual ou maior que 6 cm possuem maiores chances de ruptura ou de dissecção, e a ocorrência da SMF e outras comorbidades, como hipertensão arterial e tabagismo, elevam a probabilidade dessas intercorrências em aneurismas com diâmetro de 5 cm segundo estudos de Coady *et al.* (1997; 1999).

Dados cirúrgicos de Bentall-de Bono

Os achados numéricos envolvidos com a cirurgia demonstram que os pacientes submetidos foram em sua maior parte do sexo masculino com idade média de 50 anos. Além disso, as cirurgias de Bentall realizadas em datas mais atuais apresentaram menos reoperações posteriores de raiz da aorta. Nas mortes tardias os eventos adversos relacionados a válvulas foram os de maior incidência, correspondendo a 26,6% de forma acumulada em 10 anos e especificamente apontados na **Tabela 23.1**, junto aos dados de mortalidade (MOOKHOEK *et al.*, 2016).

Uma comparação da cirurgia de Bentall com outros procedimentos, como o de David, foi indicada na **Tabela 23.2**. A mortalidade precoce apresentou média de 1,1%, sem significativas diferenças entre os procedimentos. Já nesses procedimentos realizados para tratamento de dissecção aórtica aguda tipo A, houve diferenças (**Tabela 23.2**). Contudo, foram grupos heterogêneos, o que interfere na comparação. O de David em relação a Bentall era mais jovem, com menos hipertensão do-

cumentada (45% contra 66%), doença coronariana (0% contra 17%), cirurgia cardíaca prévia (5% contra 21%) e valvopatia (5% contra 19%), mas com mais SMF (15% contra 3%). Dessa forma, a cirurgia de David nesses estudos foi preferível em relação a de Bentall em pacientes com indicações, patologia e anatomia apropriadas e mais resistência a um maior tempo de operação (LEONTYEV *et al.*, 2020; YANG *et al.*, 2018).

Tabela 23.2 Parâmetros comparativos de cirurgias de dissecção aórtica aguda do tipo A pelas técnicas cirúrgicas de Bentall-De Bono e de David

TÉCNICAS CIRÚRGICAS		
	Bentall	David
Gerais		
Sobrevivência 5 anos	93.8%	93.7%
Sobrevivência 10 anos	89.5%	84.4%
Tempo médio de operação	199 ± 63 min	231 ± 54 min
Sangramento com hospitalização	1.9%	-
Tratamento de dissecção aórtica aguda tipo A:		
Mortalidade (pacientes-ano)	5,60%	0.64%
Sobrevivência 10 anos	57%	98%

Fonte: Adaptado de LEONTYEV *et al.*, 2020.

A técnica de cirurgia com a preservação da valva aórtica (AVS) oferece várias vantagens sobre o procedimento de Bentall, sem necessidade de anticoagulação oral e ajustes no estilo de vida (DE PAULIS *et al.*, 2018). A substituição de raiz aórtica com preservação de válvula também foi estudada por Leontyev *et al.* (2020) como uma opção, visto que hemorragias tardias e complicações tromboembólicas foram mais baixas, apesar das reintervenções serem mais comuns.

Cirurgia

A técnica da cirurgia de Bentall-De Bono foi primeiro mencionada por Hugh Bentall e Antony de Bono em 1968 como uma técnica de

completa substituição da valva aórtica e da aorta ascendente devido à aneurisma de aorta ascendente concomitante à ectasia valvar. Ao longo dos anos, o aperfeiçoamento tecnológico possibilitou o desenvolvimento de novos materiais que aprimoraram a prática cirúrgica, bem como passaram a evitar possíveis complicações (BENTALL & DE BONO, 1968).

As indicações segundo Bentall e De Bono estão relacionadas a casos em que a raiz da aorta está envolvida no processo patológico e está tão enfraquecida que não é possível realizar a junção da parede aórtica acima das coronárias com a prótese valvar (BENTALL & DE BONO, 1968). Casos esses, retratados por Silva *et al.* (2008), como aneurisma de aorta ascen-

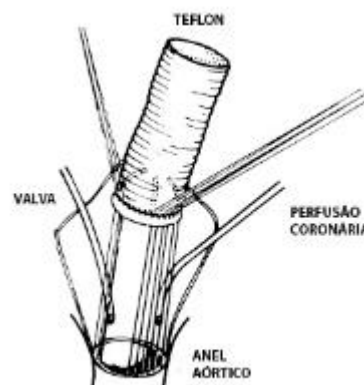
dente, ectasia ânulo aórtica, dissecção tipo A, dissecção tipo A com aneurisma de aorta descendente, ectasia ânulo aórtica com dissecção do tipo A e ectasia ânulo aórtica com dissecção do tipo B.

Mookhoek *et al.* (2016) ressaltam que, entre as contraindicações, estão a cirurgia com prótese valvar mecânica para pacientes com uso de anticoagulante oral, bem como esse fármaco não deve ser proposto para mulheres que possam vir a desejar engravidar ou em casos de atletas de alta performance.

A técnica original proposta por Bentall e De Bono, inicia-se com a realização de uma esternotomia mediana no paciente. Após o estabelecimento do circuito de circulação extracorpórea, é feito o clampeamento da aorta distal ao aneurisma. A partir disso, diseca-se a parte da aorta afetada pelo aneurisma com posterior canulação e perfusão das coronárias. É feita, então, a sutura da prótese valvar no tubo de Teflon e as cúspides da valva aórtica são retiradas, suturando-se a prótese valvar nova no anel aórtico (**Figura 23.3**). Com isso, há a fixação da valva e do tubo de teflon e são feitos orifícios no tubo à altura do óstio das coronárias para reimplantá-las na prótese (**Figura 23.4**). Para isso, as cânulas das coronárias são retiradas antes do fechamento da anastomose. Depois, sutura-se a parte distal da aorta com a prótese e é feito o revestimento do tubo de teflon com a parede do aneurisma (BENTALL & DE BONO, 1968).

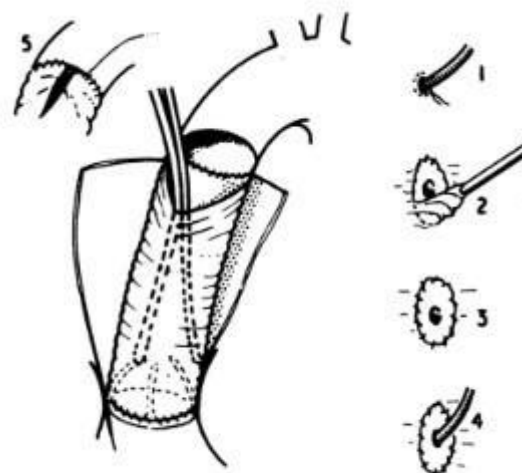
Técnicas posteriores às de Bentall-De Bono foram desenvolvidas com o objetivo de corrigir as complicações que a técnica original apresentava, além de buscar oferecer o melhor resultado possível ao paciente, como elucidado por Maddalo *et al.* (2014).

Figura 23.3 Prótese valvar suturada ao tubo de teflon e sutura ao anel aórtico antes da fixação da prótese completa



Fonte: Adaptado de BENTALL & DE BONO, 1968.

Figura 23.4 Prótese já devidamente alocada



Legenda: As imagens 1 a 4 demonstram a incorporação das coronárias ao tubo de teflon. O número 5 mostra uma fenda vertical na prótese. **Fonte:** Adaptado de BENTALL & DE BONO, 1968.

A técnica original apresentava o reimplante dos óstios da coronária de maneira direta na prótese, o que resultou em significativas incidências de pseudoaneurisma tardio. Dessa forma, a técnica de Kouchacos, conhecida como “button Bentall” busca diminuir essa complicação a partir da implantação dos óstios na forma de botões. A fim de solucionar a mesma complicação, a técnica de Cabrol visa conectar a porção ascendente do tubo de

Dacron a um outro tubo de Dacron, o qual está anastomosado de modo terminal-terminal nos dois óstios coronários (direito e esquerdo). É uma técnica favorável para pacientes idosos ou para casos de reoperação.

A fim de evitar o uso de anticoagulantes, o qual precisa ser usado de forma permanente, foi proposto o emprego de valvas biológicas, como as de bovinos. Essas próteses possuem um tempo de vida mais curto e, devido a isso, é indicado mais para pacientes idosos.

Autores como Tirone, David e Yacoub propuseram a preservação e remodelamento da valva aórtica quando esses procedimentos forem possíveis. O procedimento de David busca reimplantar a valva aórtica do paciente dentro do tubo de Dacron. Segundo Leontyev *et al.* (2020), essa técnica está associada a uma menor perda de sangue em comparação à operação de Bentall-De Bono original, além de ter menor chance de necessidade de reoperação. Na técnica de Yacoub, o tubo de Dacron é recortado de forma a apresentar três “línguas”, as quais substituirão os seios aórticos. Os óstios coronários são reimplantados no tubo. Uma das complicações dessa técnica é o desenvolvimento de insuficiência aórtica.

Apesar de ser uma cirurgia capaz de salvar vidas, a complexidade das técnicas e o quadro geral do paciente podem corroborar para possíveis complicações.

Na pesquisa de Mookhoek *et al.* (2016), foi contabilizado que as principais causas de mortalidade em pouco tempo após a cirurgia estão relacionadas à necessidade de reoperação, hemorragia e complicações tromboembólicas.

Ademais, o uso de anticoagulante em caso de valva mecânica está associado a maiores riscos de sangramento.

Segundo as diretrizes para o tratamento cirúrgico das doenças da aorta da Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular de 2009, o pseudoaneurisma tardio também é uma das complicações existentes. A técnica “Button de Bentall” busca minimizar essa complicação (ALBUQUERQUE *et al.*, 2009).

De acordo com o trabalho de Prifti *et al.* (2002) sobre os efeitos da cirurgia de Bentall-De Bono, pacientes que apresentavam SMF tinham maior taxa de mortalidade pós-procedimento, entretanto, os valores não demonstraram significância estatística.

CONCLUSÃO

O capítulo procurou deixar claro as bases anatômicas, fisiopatológicas e semiológicas no contexto da cirurgia de Bentall-De Bono, que, combinadas a sua relevância epidemiológica, evidenciam a importância dessa temática. Com os avanços na obtenção de imagens diagnósticas e aprimoramento da técnica cirúrgica, foi possível aumentar a expectativa de vida da população que sofre com distúrbios na aorta ascendente e na valva aórtica. Além disso, permitiu-se o manejo de casos agudos e crônicos. Assim, destaca-se a necessidade da continuidade de estudos que não só busquem a melhora da técnica cirúrgica de Bentall-De Bono, mas também contornem suas contraindicações e diminuam suas complicações.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALBUQUERQUE, L.C. *et al.* Diretrizes para o tratamento cirúrgico das doenças da aorta da Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular: atualização 2009. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*, v. 24, p. 7, 2009. doi: 10.1590/S0102-76382009000300004.
- BENTALL, H. & DE BONO, A. A technique for complete replacement of the ascending aorta. *Thorax*, v. 23, p. 338, 1968. doi: 10.1136/thx.23.4.338.
- BONOW, R.O. *et al.* Braunwald: tratado de doenças cardiovasculares. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.
- BRASILEIRO FILHO, G. Bogliolo: patologia. 9. ed. Rio de Janeiro: Gen; Guanabara Koogan, 2016.
- COADY, M.A. *et al.* What is the appropriate size criterion for resection of thoracic aortic aneurysms. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, v. 113, p. 476, 1997. doi: 10.1016/S0022-5223(97)70360-X.
- COADY, M.A. *et al.* História natural, patogênese e etiologia dos aneurismas e dissecções da aorta torácica. *Clinical Cardiology*, v. 17, p. 836, 1999.
- DE PAULIS, R. *et al.* Biological solutions to aortic root replacement: valve-sparing versus bioprosthetic conduit. *Journal of Visualized Surgery*, v. 4, 2018. doi: 10.21037/jovs.2018.04.12.
- DIAS, R.R. & STOLF, N.A.G. Doenças da aorta torácica. In: MARTINS, M.A. *et al.* Clínica médica: doenças cardiovasculares, doenças respiratórias, emergências e terapia intensiva. Barueri: Manole, 2009.
- FONTES, R.D. *et al.* Dez anos de cirurgia dos aneurismas e dissecções crônicas da aorta ascendente no Instituto do Coração – FMUSP. *Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular*, v. 6, p. 24, 1991. doi: 10.1590/S0102-76381991000100005.
- GARDNER, E.D. *et al.* Anatomia: estudo regional do corpo humano. Rio De Janeiro: Guanabara Koogan, 1988.
- GARTNER, L.P. *et al.* Tratado de histologia em cores. Rio De Janeiro: Elsevier, 2007.
- ISSA, M. *et al.* Fatores de risco pré, intra e pós-operatórios para mortalidade hospitalar em pacientes submetidos à cirurgia de aorta. *Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular*, v. 28, p. 10, 2013. doi: 10.5935/1678-9741.20130004.
- KUMAR, V. *et al.* Robbins & Cotran: bases patológicas das doenças. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.
- LEONTYEV, S. *et al.* Early and late results after David vs Bentall procedure: a propensity matched analysis. *The Annals of Thoracic Surgery*, v. 110, p. 120, 2020. doi: 10.1016/j.athoracsur.2019.10.020.
- LOHSE, F. *et al.* Quality of life after replacement of the ascending aorta in patients with true aneurysms. *Texas Heart Institute Journal*, v. 36, p. 104, 2009.
- MADDALO, S. *et al.* A Bentall is not a Bentall is not a Bentall: the evolution of aortic root surgery. *Aorta*, v. 2, p. 169, 2014. doi: 10.12945/j.aorta.2014.14-021.
- MOOKHOEK, A. *et al.* Bentall procedure: a systematic review and meta-analysis. *The Annals of Thoracic Surgery*, v. 101, p. 1684, 2016. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.10.090.
- MOVAT, H.Z. *et al.* The diffuse internal thickening of the human aorta with aging. *The American Journal of Pathology*, v. 34, p. 1023, 1958.
- NETTER, F.H. Atlas de anatomia humana. 6. ed. Philadelphia: Elsevier, 2019.
- PRIFTI, E. *et al.* Early and longterm outcome in patients undergoing aortic root replacement with composite graft according to the Bentall's technique. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, v. 21, p. 15, 2002. doi: 10.1016/s1010-7940(01)01037-5.
- OLIVEIRA, P.F. Mortalidade e curva de sobrevida na comparação da técnica de carreira com outras técnicas de abordagem do arco aórtico: treze anos de experiência [dissertação]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2016.
- SILVA, V.F. *et al.* Operação de Bentall e De Bono para correção das doenças da raiz aórtica: análise de resultados a longo prazo. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*, v. 23, p. 256, 2008. doi: 10.1590/S0102-76382008000200016.
- TESTUT, L. & LATARJET, A. Compendio de anatomía descriptiva. Barcelona: Salvat, 2011.
- YANG, B. *et al.* Sixteen-year experience of David and Bentall procedures in acute type A aortic dissection. *The Annals of Thoracic Surgery*, v. 105, p. 779, 2018. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.09.029.

ÍNDICE REMISSIVO

Abordagem terapêutica 143
Anestesia 1
Aneurisma 26, 31
Aneurisma aórtico 170
Angiossarcoma cardíaco 137
Antiagregantes plaquetários 87
Aorta 31
Aterosclerose 92

Cardiologia 31, 38
Cardiopatía congênita cianótica 115
Cardiopatía reumática 128
Cardiopatías 1, 12
Cardiopatías congênitas 20, 44
Comparação 87
Complicações perioperatórias 1
Covid-19 82, 151

Defeito do septo ventricular 44
Diabetes 65
Diagnóstico 20
Dissecção aórtica 170
Doença arterial obstrutiva crônica 92
Doença cardíaca coronária 26
Doenças cardiovasculares 57, 122

Ecocardiografia fetal 20
Ecocardiograma 12
Epidemiologia 122, 163
Estresse oxidativo 65

Febre reumática 128

Inibidores da SGLT-2 143
Insuficiência cardíaca 103, 143, 157

Insuficiência cardíaca crônica 12
Intervenção coronariana 53

Má alimentação 57
Manejo 103
Medicação 87
Membros inferiores 92
Miocardite 157

Neonatais 115
Neoplasia cardíaca 137

Pandemia 82
Patologias cardíacas 115
Pediatria 151
Pressão arterial 163

Qualidade de vida 163

R-(+)-Limoneno 65
Resistência ao clopidogrel 53
Reumatismo 38

Sedentarismo 57
Síndrome coronariana 26
Síndrome de Brugada 151
Streptococcus pyogenes 128

Tetralogia de Fallot 44
Transplante 82
Tratamento 38, 103, 122, 151
Trombose 53
Tumor cardíaco 137

Valvopatías aórticas 170