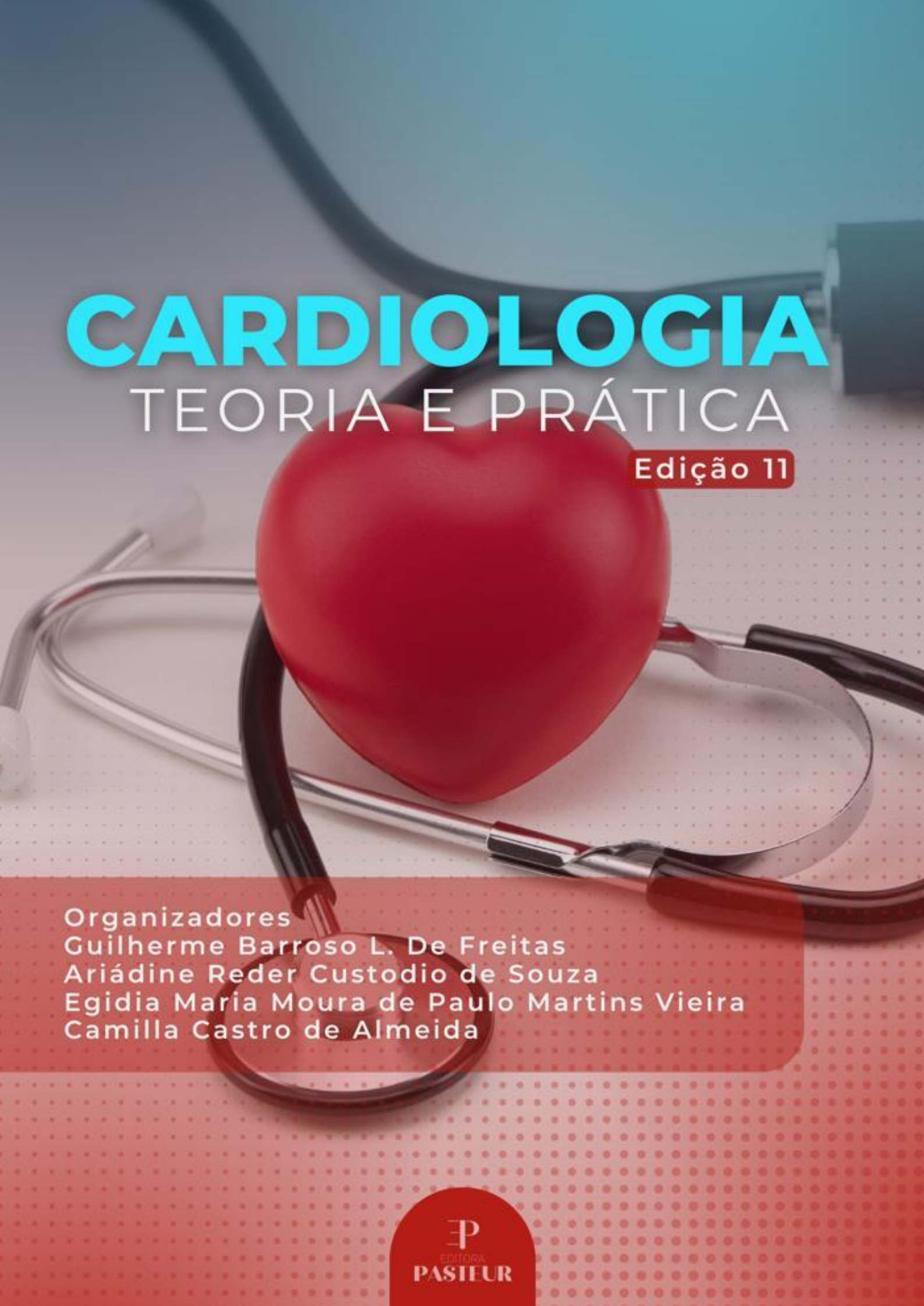




CARDIOLOGIA

TEORIA E PRÁTICA

Edição 11

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 XI

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. Egídia Maria Moura de Paulo Martins Vieira

Professora UNIFSA (Centro Universitário Santo Agostinho)

Dr. Everton Dias D'Andréa

(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 Líbano)

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; 250 p.; ed. XI; il.

Modo de acesso: Internet

ISBN 978-65-6029-060-0

<https://doi.org/10.59290/978-65-6029-060-0>

1. Medicina 2. Cardiologia. 3. Cardiopatias.

I. Título.

CDD 610
CDU 616.1

PREFÁCIO

A stethoscope is positioned diagonally across the page, with its chest piece at the bottom left and its ear pieces at the top right. In the background, a red heart model is visible. The entire scene is set against a blue gradient background.

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 - TETRALOGIA DE FALLOT: UMA REVISÃO INTEGRADA	1
CAPÍTULO 2 - FIBRILAÇÃO ATRIAL E IMPLANTE DE MARCAPASSO CARDÍACO: RELATO DE CASO	9
CAPÍTULO 3 - RELATO DE CASO SOBRE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA DE FREQUÊNCIA DE EJEÇÃO REDUZIDA	14
CAPÍTULO 4 - ARRITMIAS CARDÍACAS: REVISÃO INTEGRATIVA DE 2012 A 2022	18
CAPÍTULO 5 - NECESSIDADE DE IMPLANTAÇÃO DE MARCA-PASSO EM RECÉM-NASCIDO COM LÚPUS ERITEMATOSO NEONATAL POR BLOQUEIO ATRIOVENTRICULAR TOTAL SECUNDÁRIO A LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO MATERNO: UM RELATO DE CASO	29
CAPÍTULO 6 - INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: O QUE HÁ DE MAIS RECENTE NA LITERATURA?	42
CAPÍTULO 7 - DOENÇA ARTERIAL PERIFÉRICA: O QUE HÁ DE MAIS RECENTE NA LITERATURA?	49
CAPÍTULO 8 - EFEITOS CARDIOVASCULARES DO EXERCÍCIO FÍSICO NA SÍNDROME DE MARFAN	55
CAPÍTULO 9 - FEBRE REUMÁTICA: UM ALERTA SILENCIOSO PARA AS COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES	61
CAPÍTULO 10 - CARDIOLOGIA PEDIÁTRICA	71
CAPÍTULO 11 - TAMPONAMENTO CARDÍACO COMO COMPLICAÇÃO DE DERRAME PERICÁRDICO SECUNDÁRIO À PERICARDITE: CONDUTAS DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS	78
CAPÍTULO 12 - <i>DEEP LEARNING</i> EM DIAGNÓSTICOS DE ELETROCARDIOGRAMAS: REVISÃO INTEGRATIVA	85
CAPÍTULO 13 - COMUNICAÇÃO INTERVENTRICULAR: UMA ABORDAGEM INTEGRALIZADA	97
CAPÍTULO 14 - ABORDAGENS TERAPÊUTICAS PARA O MANEJO DE PACIENTES COM ESTENOSE MITRAL POR FEBRE REUMÁTICA	107
CAPÍTULO 15 - SÍNDROME DE BRUGADA E MORTE SÚBITA	120
CAPÍTULO 16 - REVITALIZANDO O CORAÇÃO: PROCEDIMENTOS DE TROCA VALVAR	131
CAPÍTULO 17 - MANEJO DA FIBRILAÇÃO ATRIAL: UMA REVISÃO DA LITERATURA	149
CAPÍTULO 18 - FEBRE REUMÁTICA COMO PRINCIPAL ETIOLOGIA DA ESTENOSE VALVAR MITRAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA	159
CAPÍTULO 19 - PROTOCOLO PARA DIAGNÓSTICO DE ICFeP: UMA PATOLOGIA DE DIFÍCIL DIAGNÓSTICO E MUITAS CONTROVÉRSIAS	163

SUMÁRIO

CAPÍTULO 20 - EVOLOCUMABE: UMA OPÇÃO INOVADORA PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA	172
CAPÍTULO 21 - ENDOCARDITE INFECCIOSA: MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO	181
CAPÍTULO 22 - ENDOCARDITE: O QUE HÁ DE MAIS RECENTE NA LITERATURA?	188
CAPÍTULO 23 - O MANEJO DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES NA PANDEMIA DE COVID-19: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	194
CAPÍTULO 24 - BAXDROSTAT: UM INIBIDOR DA SÍNTESE DE ALDOSTERONA E POTENCIAL TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO RESISTENTE	204
CAPÍTULO 25 - INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA NA DOENÇA RENAL CRÔNICA: UMA REVISÃO NARRATIVA	212
CAPÍTULO 26 - COMUNICAÇÃO INTERATRIAL	223
CAPÍTULO 27 - HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR NO ADULTO	229

CAPÍTULO 1

TETRALOGIA DE FALLOT: UMA REVISÃO INTEGRADA

FERNANDA KONOMI¹
GABRIELE PAIVA DA SILVA¹
ISABELA ALMEIDA GOMES¹
JULIANA JUBRAM DONÁ¹
LORRANY NOGUEIRA¹
MARIA VITÓRIA TEIXEIRA ROCHA DE MORAIS¹
NATALIA TIEMI OHE¹
SOFIA DE BRITTO GONÇALVES¹

1. Discente – Medicina na Universidade Anhembi Morumbi.

Palavras-chave:
Tetralogia de Fallot; Cardiopatia; Atenção básica.

INTRODUÇÃO

Circulação fetal

A circulação fetal difere da extrauterina pela distinção de determinados aspectos anatômicos e funcionais entre ambas, sendo a mais notável a presença da placenta, cuja principal função é fornecer sangue oxigenado ao feto, concedendo cerca de 80% do oxigênio disponível (SADLER, 2016). No entanto, é igualmente fundamental a variedade decorrente da existência de comunicações entre as câmaras cardíacas e seus respectivos vasos, como resultado, por exemplo, da imaturidade pulmonar fetal.

A partir da placenta, o sangue, via veia umbilical, transcorre até a veia cava inferior (tanto através da passagem direta pelo ducto venoso, quanto por meio do fígado) e se direciona ao átrio direito, local em que se mistura com o sangue não oxigenado proveniente de outras partes do organismo (ali encaminhado pela veia cava superior). Neste ponto, contudo, a menor porção sanguínea encaminha-se ao ventrículo direito, enquanto a maior parte do volume atinge, diretamente, o átrio esquerdo em detrimento do forame oval (SADLER, 2016).

Neste contexto, após a saída do átrio esquerdo, tal fração de sangue é conduzida ao ventrículo esquerdo e, em seguida, à aorta ascendente. No que tange o sangue que permanece no ventrículo direito, este é remanejado em direção à artéria pulmonar. Entretanto, uma vez que os pulmões se encontram imaturos neste estágio fetal, imprime-se uma alta resistência que redireciona o fluxo sanguíneo ao ducto arterioso, através do qual o sangue desagua na aorta ascendente (MATOS, 1997).

Percebe-se, por conseguinte, que a fração de sangue proveniente do átrio esquerdo (via forame oval e, conseqüentemente, ventrículo esquerdo) une-se ao sangue procedente do

ventrículo direito, formando um único fluxo de circulação que segue pela aorta descendente. Por fim, tal curso majoritariamente desoxigenado direciona-se à placenta por intermédio das duas artérias umbilicais, com intuito de ser, novamente, oxigenado e oferecido ao feto para que seja mantida adequada a sua saturação de oxigênio (SADLER, 2016).

Circulação pós-fetal

Fisiologicamente, ao nascimento, ocorre uma série de adaptações anatômicas à vida extrauterina, a começar pela interrupção do fluxo sanguíneo antes oriundo da placenta que já não existe, assim como veia e artérias umbilicais. De modo semelhante, em decorrência da maturação pulmonar em associação ao início da respiração, há diminuição da resistência pulmonar frente ao sangue proveniente das artérias pulmonares, de maneira que os pulmões passam a receber irrigação, enquanto o ducto arterioso se fecha e torna-se o ligamento arterioso. Por fim, nesta conjuntura referente às alterações que ocorrem no ducto arterioso, ocorre o fechamento do forame oval como consequência direta do aumento de pressão no átrio esquerdo (MOORE & PERSAUD, 2016).

Desta forma, na circulação pós-natal, o sangue desoxigenado proveniente de todo o organismo chega ao coração através da veia cava superior e inferior para que, em seguida, se dirija ao átrio direito, ventrículo direito e, através do tronco pulmonar e artérias pulmonares, ao pulmão, com o intuito de ser oxigenado. Em seguida, o sangue retorna ao coração, via veias pulmonares superior e inferior, no átrio esquerdo, com o propósito de seguir ao ventrículo esquerdo e à aorta para, assim, fornecer oxigenação, reiteradamente, a todo o organismo (MOORE & PERSAUD, 2016).

FISIOPATOLOGIA

A Tetralogia de Fallot (ToF) é uma doença cardíaca congênita que apresenta quatro anormalidades morfológicas, resultando em sintomas característicos. Além disso, é reconhecida pelo hipofluxo pulmonar e cianose, de modo que no passado era caracterizada como “*Baby blue*”, pois os bebês apresentavam cor azulada por conta da mistura de sangue com baixa saturação. Entretanto, é importante ressaltar que nem todas as DCCs são cianogênicas. Algumas delas podem ser classificadas como acianogênicas, onde há uma mistura do sangue venoso e arterial, porém pouco significativa, assim o paciente não apresenta cianose.

Sua etiologia é considerada multifatorial, mas destaca-se a deleção do cromossomo 22q11.2 e a exposição a agentes teratogênicos, como a hereditariedade multifatorial, componentes ambientais (álcool, drogas, agentes virais), além de componentes genéticos. Salienta-se que grande parte das DCCs ou outras doenças congênitas não tem uma causa identificada. No período embrionário, a sua exposição aos agentes fica mais sensível, principalmente em momentos de divisão, diferenciação celular e morfogênese, atenção para as duas primeiras semanas de desenvolvimento, na organogênese (4-8 semanas) e durante o decurso fetal, podendo resultar em anomalias funcionais como morfológicas (MOORE & PERSAUD, 2016).

As alterações anatômicas originam-se do deslocamento anterior do septo infundibular e da hipertrofia dos trabéculos septoparietais, afetando o trato de saída subpulmonar. Durante a fase de desenvolvimento embrionário quem coordena esses processos é a crista neural, que delimita a artéria aorta da pulmonar.

Anomalias anatômicas na ToF

- Estenose pulmonar: estreitamento na luz da saída do VD em direção à artéria pul-

monar. Isso induz uma dificuldade no transporte de sangue oxigenado para o sistema pulmonar e contribui para o aumento da pressão no lado direito do coração;

- Comunicação interventricular: falha no crescimento do tecido subendocárdico da porção membranosa do septo interventricular. Pode ter vários orifícios ou um significativo, no qual variam o fluxo sanguíneo e seus efeitos, como a cianose;

- Dextroposição da aorta: a principal artéria que conduz sangue oxigenado está deslocada para a direita e consequentemente dificulta sua passagem sanguínea e contribui para o *shunt* direita-esquerda;

- Hipertrofia do ventrículo direito: sua hipertrofia é resultado das outras anomalias, como a estenose e o aumento da pressão na câmara direita. Sua elevada carga de trabalho faz o uso de maior força na contração levando a hipertrofia.

A estenose pulmonar, a presença da CIV e a maior pressão na câmara direita do coração fazem com que ocorra a hipertrofia do ventrículo direito pela alta carga de trabalho, adicionando a dextroposição da aorta faz com que a ToF apresente *shunt* direita-esquerda, resultando em fluxo sanguíneo com baixa saturação dirigido aos tecidos. Em condições normais, o sangue é impulsionado pelo VD e levado para a artéria pulmonar onde irá ocorrer a hematose. Mas, devido ao aumento da pressão no lado direito, causado pelas complicações da Tetralogia de Fallot, o sangue venoso e o arterial se misturam pela comunicação interventricular (direcionado pelo *shunt*) e circula pouco fluxo para a artéria pulmonar. Assim o sangue com baixa saturação é ejetado para a circulação sistêmica, em vez de ir para os pulmões e realizar adequada hematose, culminando em hipofluxo pulmonar e consequente hipoxemia (LEITE *et al.*, 2021).

DIAGNÓSTICO

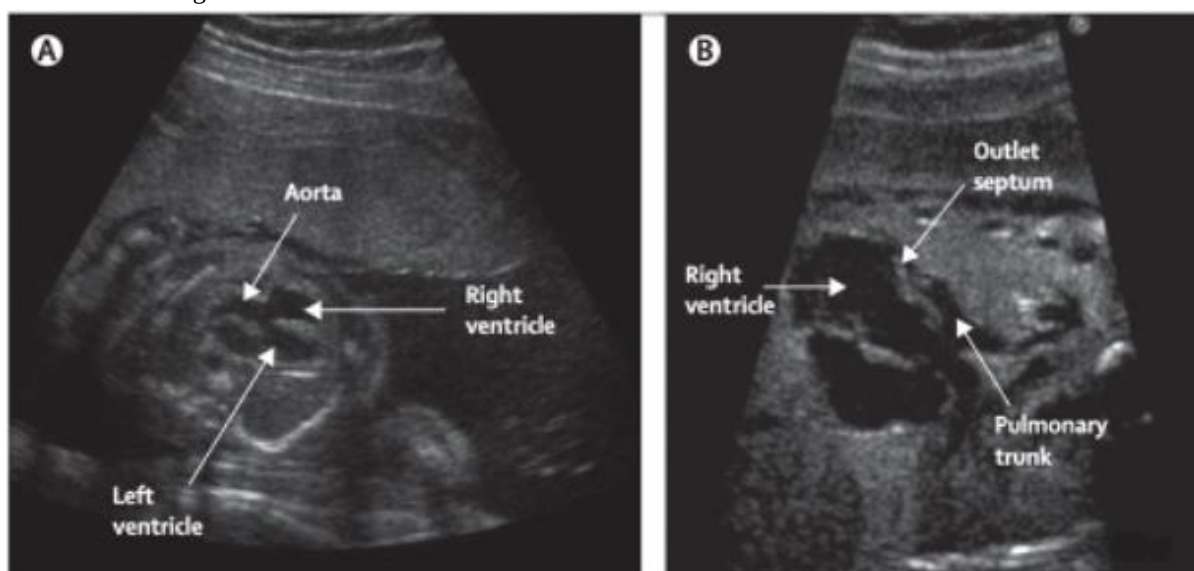
Diagnóstico fetal

Melhorias na triagem pré-natal e na ecocardiografia fetal levaram a um aumento das taxas de diagnóstico pré-natal da Tetralogia de Fallot.

Assim como diversas doenças cardíacas que são adquiridas de forma congênita, o diagnóstico da Tetralogia de Fallot pode ser feito enquanto o indivíduo encontra-se em sua vida

fetal, através de exames de imagem (como ultrassonografia e ecocardiograma), fornecendo uma descrição íntegra da anatomia intracardíaca. A **Figura 25.1** a seguir representa um ecocardiograma fetal, e nela é possível observar um defeito no septo ventricular na imagem A, enquanto na imagem B vemos um desvio anterocefálico do septo de saída, causando uma obstrução do tronco pulmonar (APITZ *et al.*, 2009).

Figura 1.1 Ecocardiograma fetal



Fonte: Adaptado de APITZ *et al.*, 2009.

O ecocardiograma é útil para a localização e extensão de defeitos ventriculares, além de avaliar o grau de obstrução do fluxo de saída do ventrículo direito pela aparência e medidas anatômicas (WISE-FABEROWSKI *et al.*, 2019). Essa condição pode ser diagnosticada já no primeiro trimestre de gravidez, no entanto, é difícil obter um exame detalhado nesse período, podendo resultar em um diagnóstico errôneo ou até mesmo em uma subestimação da gravidade da doença. Por isso, os achados ecocardiográficos precoces devem ser, sempre que possível, reavaliados para fornecer aconselhamento confiável e objetivo aos responsáveis pelo bebê, sendo o aumento do ângulo cardíaco

uma característica muito comum no diagnóstico (GRZYB *et al.*, 2022).

O diagnóstico precoce em casos de obstrução pulmonar grave do fluxo sanguíneo auxilia em um planejamento mais organizado de tratamento pós-parto imediato, além de preconizar a administração da prostaglandina como terapia protetora da patência ductal. A prostaglandina E1 promove angiogênese terapêutica (formando vasos sanguíneos a partir de vasos já existentes), além de possuir alta atividade em vasodilatação, ativação da fibrinólise e proliferação celular. A partir desse planejamento, o risco de cianose do recém-nascido pode ser evitado (APITZ *et al.*, 2009).

Diagnóstico pós-fetal

O diagnóstico da Tetralogia de Fallot também pode ser pós-natal, que, nesse caso, é essencialmente feito através de ecocardiografia (DOYLE & KAVANAUGH-McHUGH, 2023).

Há suspeita de doenças congênitas cardíacas em recém-nascidos que possuem níveis de oxigênio abaixo do normal, ou que se apresentam com cianose, além de poderem apresentar sopro cardíaco. Outros testes são realizados durante a avaliação da doença, incluindo eletrocardiograma e radiografia de tórax. Achados no eletrocardiograma e na radiografia de tórax costumam ser sugestivos de Tetralogia de Fallot, mas não são conclusivos para o diagnóstico (DOYLE & KAVANAUGH-McHUGH, 2023).

Se forem necessários mais detalhes sobre a anatomia das artérias pulmonar e coronárias e dos vasos aórtico-pulmonares colaterais, exames como ressonância magnética cardíaca podem ser realizados. Um cateterismo cardíaco às vezes se torna útil para delinear melhor a anatomia e as alterações hemodinâmicas (DOYLE & KAVANAUGH-McHUGH, 2023).

Os exames utilizados para o diagnosticar a Tetralogia de Fallot incluem (MAYO CLINIC, 2021b):

- Oximetria de pulso: na triagem neonatal, recém-nascidos são rastreados para doenças cardíacas;
- Ecocardiograma: mostra a estrutura, localização e função do miocárdio, câmaras cardíacas e válvulas pulmonares e aórtica;
- Eletrocardiograma: pode ajudar a determinar se as câmaras cardíacas estão aumentadas e se há ritmo cardíaco irregular;
- Radiografia de tórax: mostra a estrutura do coração e dos pulmões. Um sinal comum da Tetralogia de Fallot no raio X de tórax é o

coração em “forma de bota” devido ao aumento do ventrículo direito.

Como teste pré-operatório, o cateterismo cardíaco pode ser utilizado para avaliar a estrutura do coração e planejar o tratamento cirúrgico. Durante esse procedimento, o médico insere um tubo fino e flexível (cateter) em um vaso sanguíneo, geralmente na virilha, e o conduz até o coração. O corante flui através do cateter para tornar as estruturas do coração mais fáceis de ver nos raios-X. O médico pode medir a pressão e os níveis de oxigênio nas câmaras do coração e nos vasos sanguíneos durante o procedimento.

“O Cateterismo Cardíaco - também conhecido como Cinecoronariografia ou Angiografia Coronária ou Estudo Hemodinâmico - é um exame invasivo que pode ser realizado de forma eletiva, para confirmar a presença de obstruções das artérias coronárias ou avaliar o funcionamento das válvulas e do músculo cardíaco - especialmente quando está sendo programada uma intervenção (angioplastia, por exemplo) - ou em situações de emergência, para determinar a exata localização da obstrução que está causando o infarto agudo do miocárdio e planejar a melhor estratégia de intervenção” (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN, 2023).

SINAIS E SINTOMAS

Alguns achados físicos, como cianose e sopro em neonato, não são sinais específicos de que o indivíduo apresenta a Tetralogia de Fallot, no entanto, o sopro pode estar presente ou ausente a depender do grau de obstrução da via de saída. O paciente também pode apresentar alguns sinais físicos como elevação do ventrículo direito, pulsos proeminentes e frêmito sistólico (WISE-FABEROWSKI *et al.*, 2019).

Há também consequências hemodinâmicas, como diminuição do fluxo sanguíneo pulmonar, desvio da direita para esquerda e aumento do volume aórtico. De modo geral, um maior grau de estenose pulmonar leva a uma cianose precoce, além de que, à medida que a criança se desenvolve e seu coração aumenta consequentemente, o orifício pulmonar não cresce da mesma forma, piorando a estenose progressivamente (KUMAR *et al.*, 2013).

Os sintomas da Tetralogia de Fallot variam dependendo do grau de obstrução do fluxo sanguíneo. Os sintomas podem incluir (MAYO CLINIC, 2021a):

- Cianose decorrente de baixo nível de oxigênio no sangue
- Dispneia principalmente durante esforços como amamentação
- Pouco ganho de peso
- Choro prolongado
- Irritabilidade
- Sopro cardíaco
- Desmaio
- Baqueteamento digital

Às vezes, bebês portadores da síndrome subitamente evoluem com episódios cianóticos súbitos (“*Tet spells*”) com arroxeamento da pele, unhas e lábios depois de chorar, amamentar ou estarem agitados. Esses episódios são causados por uma queda rápida dos níveis de oxigênio no sangue, são mais comuns em bebês com cerca de 2 a 4 meses. O objetivo é o aumento do fluxo sanguíneo pulmonar. Bebês ou crianças mais velhas podem se agachar instintivamente quando estão com falta de ar, já que o agachamento aumenta o fluxo sanguíneo para os pulmões (MAYO CLINIC, 2021a).

O tratamento inclui acalmar o bebê e segurá-lo em uma posição com os joelhos para cima tocando o peito (DIAZ-FRIAS & GUILLAUME, 2022). A posição de joelho ao peito

(agachamento nas crianças mais velhas) aumenta a resistência vascular sistêmica e o oxigênio funciona como vasodilatador para a artéria pulmonar.

Embora alguns episódios cianóticos súbitos possam se resolver espontaneamente, períodos prolongados podem progredir para perda de consciência e parada cardíaca (DOYLE & KAVANAUGH-McHUGH, 2023).

TRATAMENTO

O tratamento padrão da Tetralogia de Fallot é a correção cirúrgica que consiste no fechamento do defeito do septo ventricular e alívio extensivo da obstrução da via de saída do ventrículo direito (RAHMATH & BOUDJEMLINE, 2020). O reparo cirúrgico do ToF foi descrito pela primeira vez em 1955. A obstrução da via de saída do ventrículo direito foi abordada por uma ventriculotomia na parede anterior do ventrículo direito e o alívio inclui a inserção de um remendo transanular, se for necessário. Essa abordagem resultou em sobrevida relativamente boa em longo prazo. No entanto, lesões residuais após o reparo eram comuns e estudos de acompanhamento dessas primeiras operações mostraram que essas lesões residuais resultaram em morbidade e mortalidade tardias (VAN DER VEN *et al.*, 2019).

Diferentes técnicas cirúrgicas foram desenvolvidas minimizando a extensão da ventriculotomia e tentando preservar a competência da valva pulmonar sem causar obstrução da via de saída do ventrículo direito residual (VAN DER VEN *et al.*, 2019). No momento, um reparo completo por meio de uma única incisão a partir da artéria pulmonar principal, realizada através do anel da válvula pulmonar e na via de saída do ventrículo direito, seguido de aumento do reforço da área incisada e acompanhado de fechamento do remendo do defeito do septo

ventricular, ainda continua sendo o tipo de reparo mais frequente (STELLIN *et al.*, 2020).

Acredita-se que o reparo primário precoce do ToF pode limitar a exposição prolongada à carga de pressão do VD e reduzir a saturação de oxigênio, preservando a função cardiovascular e cerebral. No entanto, não há consenso sobre a definição de reparo “precoce” *versus* reparo tardio. O reparo neonatal (ou seja, reparo antes de 1 mês de idade) é viável com resultados aceitáveis, mas não é amplamente utilizado, devido aos melhores resultados a curto prazo do reparo não neonatal (VAN DER VEN *et al.*, 2019).

Pacientes sintomáticos com ToF podem requerer uma intervenção em período neonatal. Porém, na maioria dos pacientes, o reparo primário pode ser adiado para 3 a 6 meses de idade com excelentes resultados (VAN DER VEN *et al.*, 2019). A maioria dos estudos defende uma idade de reparo entre 3 e 6 meses e certamente abaixo de 1 ano de idade (PECK *et al.*, 2021).

Mais estudos são necessários para determinar a melhor estratégia para o grupo de pacientes que requer intervenção precoce. As estratégias de gerenciamento provavelmente precisam ser individualizadas para um resultado ideal (VAN DER VEN *et al.*, 2019). Em abordagens futuras, as tecnologias 3D (incluindo impressão) foram utilizadas para descrever a anatomia dos vasos, orientando a abordagem cirúrgica para a anatomia intracardíaca complexa. Os modelos anatômicos 3D mostraram uma tendência para reduzir o tempo de sala de operação quando comparado com cirurgias semelhantes (RAHMATH & BOUDJEMLINE, 2020).

CONCLUSÃO

Conclui-se que a Tetralogia de Fallot trata-se de uma malformação cardíaca congênita, de etiologia multifatorial. A apresentação mais clássica engloba quatro defeitos cardíacos: estenose pulmonar, comunicação interventricular, hipertrofia concêntrica de VD e dextroposição da aorta. Contudo, suas características dependem do grau de acometimento das estruturas cardíacas. Seus sinais e sintomas podem ser variados, incluindo cianose, dispneia aos esforços, ganho de peso inadequado, choro prolongado e irritabilidade, presença de sopro cardíaco, desmaios e baqueteamento digital.

Em relação ao diagnóstico, o mesmo pode ser feito intraútero, através de ultrassonografia e ecocardiograma fetal em busca de melhor avaliação da anatomia cardíaca. Além disso, na suspeita em recém-nascidos com baixos níveis de oxigênio ou que apresentam cianose e/ou sopro cardíaco, é possível diagnosticar a malformação congênita no período pós-natal por meio de um ecocardiograma, que pode ser complementado com RX de tórax, eletrocardiograma e oximetria de pulso.

O tratamento para a Tetralogia de Fallot é basicamente cirúrgico, através do fechamento do defeito do septo ventricular com uso de retalho e ampliação da via de saída do ventrículo direito. Contudo, a idade ideal para a realização do procedimento cirúrgico ainda é questionada, devendo ser avaliada de forma individualizada para a escolha do melhor momento para a realização da cirurgia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- APITZ, C. *et al.* Tetralogy of Fallot. *Lancet*, v. 374, p. 1462, 2009. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60657-7.
- DIAZ-FRIAS, J. & GUILLAUME, M. Tetralogy of Fallot. *StatPearls*, 18 jan. 2022.
- DOYLE, T. & KAVANAUGH-McHUGH, A. Tetralogy of Fallot (TOF): pathophysiology, clinical features, and diagnosis. *UpToDate*. 2023. Disponível em: <https://medilib.ir/uptodate/show/5769>. Acesso em: 10 set. 2023.
- GRZYB, A. *et al.* Tetralogy of Fallot in the fetus: from diagnosis to delivery. 18-year experience of a tertiary Fetal Cardiology Center. *Kardiologia Polska*, v. 80, p. 834, 2022. doi: 10.33963/KP.a2022.0129.
- HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN. Cateterismo cardíaco (cinecoronariografia ou angiografia coronária ou estudo hemodinâmico). Hospital Albert Einstein, 2023. Disponível em: <https://www.einstein.br/especialidades/cardiologia/exames-tratamento/cateterismo-cardiaco>. Acesso em: 10 set. 2023.
- LEITE, M.F.M. *et al.* Cardiopatias congênitas cianóticas com baixo fluxo pulmonar. In: LOUREIRO, T.N. & SILVA, A.E.A., organizadoras. *Cardiologia pediátrica* 2. ed. Santana de Parnaíba: Manole; SOPERJ, 2021.
- MATTOS, S.S. Fisiologia da circulação fetal e diagnóstico das alterações funcionais do coração do feto. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 69, p. 205, 1997. doi: 10.1590/S0066-782X1997000900013
- MAYO CLINIC. Tetralogy of Fallot: symptoms and causes. Mayo Clinic, 2021a. Disponível em: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/tetralogy-of-fallot/symptoms-causes/syc-20353477>. Acesso em: 10 set. 2023.
- MAYO CLINIC. Tetralogy of Fallot: diagnosis and treatment. Mayo Clinic, 2021b. Disponível em: www.mayoclinic.org/diseases-conditions/tetralogy-of-fallot/diagnosis-treatment/drc-20353482. Acesso em: 10 set. 2023.
- MOORE, K.L. & PERSAUD, T. V. N. *Embriologia clínica*. 10. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
- PECK, D. *et al.* Timing of repair in Tetralogy of Fallot: effects on outcomes and myocardial health. *Cardiology in Review*, v. 29, p. 62, 2021. doi: 10.1097/CRD.0000000000000293.
- RAHMATH, M.R.K. & BOUDJEMLINE, Y. Tetralogy of Fallot will be treated interventionally within two decades. *Pediatric Cardiology*, v. 41, p. 539, 2020. doi: 10.1007/s00246-020-02297-z.
- SADLER, T. W. *Langman: embriologia médica*. 13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.
- STELLIN, G. Evolving techniques for the achievement of optimal long-term results after Tetralogy of Fallot repair. *World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery*, v. 12, p. 116, 2021. doi: 10.1177/2150135120968103.
- VAN DER VEN, J.P.G. *et al.* Current outcomes and treatment of tetralogy of Fallot. *F1000Res*, 2019. doi: 10.12688/f1000research.17174.1
- 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 2

FIBRILAÇÃO ATRIAL E IMPLANTE DE MARCAPASSO CARDÍACO: RELATO DE CASO

CAMILA FREITAS DE CASTRO¹
FRANCINI SPILLERE TANQUELLA¹
JULIA GUIMARÃES NETTO¹
LETÍCIA ROMÃO CASCAES¹
LUIZ PEDRO PEGO MOREIRA¹
NATHÁLIA RAMOS ENDLICH¹

1. Discente - Graduação em Medicina, na Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS - BH).

Palavras-chave:

Marcapasso artificial; Fibrilação atrial; Cardioversão elétrica.

INTRODUÇÃO

As arritmias são provocadas por distúrbios na formação e na condução do impulso elétrico que, em vez de se formar no nó sinusal, têm origem em outras estruturas do coração. Elas são classificadas como supraventriculares, quando os impulsos são originados nos átrios ou nó atrioventricular, e intraventriculares, quando se originam nos ventrículos (SOBRAC, 2015). A fibrilação atrial (FA) é um tipo de arritmia supraventricular, caracterizada por impulsos elétricos extras originados nos átrios, que desencadeiam batimentos rápidos, desorganizados e irregulares. As suas causas ainda não são bem definidas, mas sabe-se que pode ser uma arritmia decorrente de anormalidades do coração desde o nascimento, de danos na estrutura do coração por um infarto agudo do miocárdio (IAM) ou, ainda, um problema de válvula cardíaca. Pessoas com corações normais também podem desenvolver FA (SOBRAC, 2015).

A FA é a arritmia sustentada mais frequente na prática clínica, responsável por aproximadamente um terço das hospitalizações por distúrbios do ritmo cardíaco (SBC, 2003). A sua prevalência é de 0,4% na população geral, sendo mais frequente em homens do que em mulheres (2:1), aumentando com o avanço da idade (a partir dos 50 anos, duplica a cada década) (SBC, 2003). Pacientes sintomáticos podem manifestar a FA com palpitação, dispneia, vertigem, astenia, confusão mental, hipotensão arterial, dor torácica anginosa ou síncope. Dentre as complicações da FA, destacam-se, pela gravidade, os quadros de tromboembolismo e de instabilidade hemodinâmica (FERNANDES NETO, 2018).

Para o diagnóstico, o eletrocardiograma de 12 derivações é mandatório, no qual identifica-se atividade atrial desorganizada, com ausência de onda P, associada a intervalos R-R irregu-

lares, ou seja, um ECG completamente arritmico (SOBRAC, 2015).

O tratamento da FA depende das condições hemodinâmicas do paciente. Na presença de instabilidade hemodinâmica, realiza-se cardioversão elétrica imediata, e, na ausência, deve-se avaliar a necessidade de anticoagulação, cardioversão para ritmo sinusal e controle da frequência cardíaca através de medicação ou, em casos mais severos, implantação de dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis (SEABRA *et al.*, 2012). O prognóstico desta doença está intimamente relacionado aos marcadores de risco, cujo reconhecimento implica na orientação terapêutica profilática das complicações, aumentando a sobrevida e melhorando a qualidade de vida dos pacientes. Os eventos tromboembólicos são responsáveis por taxas de mortalidade de 50 a 100% mais elevadas em pacientes com FA, em relação a indivíduos normais (SBC, 2003).

O objetivo deste estudo foi relatar o caso de um paciente com fibrilação atrial, com múltiplas cardioversões após episódios de taquicardia sintomática, sendo necessária a implantação de um marcapasso definitivo.

MÉTODO

Trata-se de um relato de caso com breve revisão da literatura. As informações relacionadas ao caso clínico foram obtidas por meio de revisão do prontuário e entrevista com paciente, sem registro fotográfico dos laudos diagnósticos. A busca por referencial teórico ocorreu nas plataformas digitais SciELO, LILACS e PubMed, bem como em livros científicos recentes da área relativa ao tema.

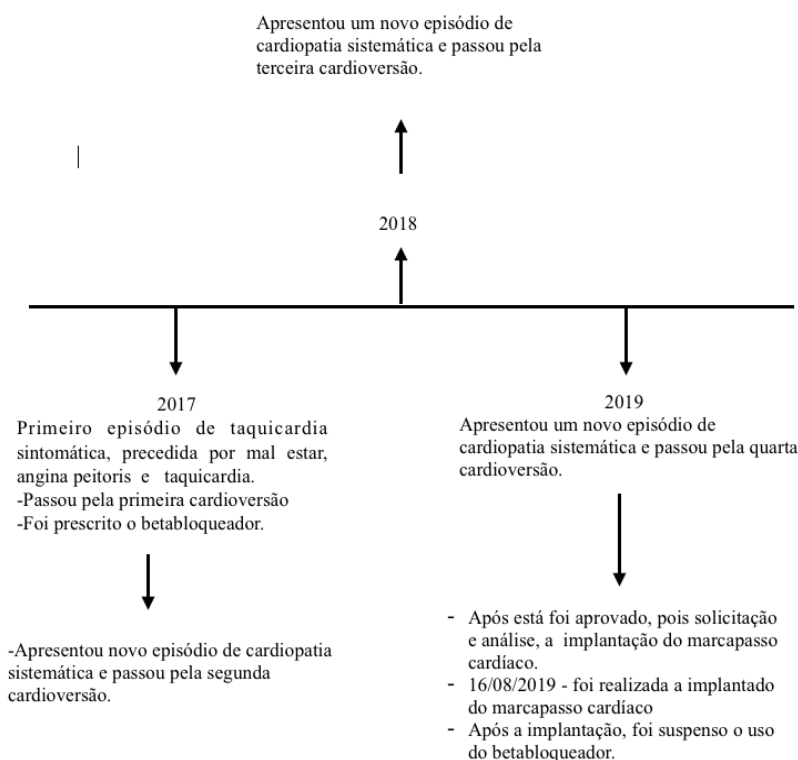
RELATO DE CASO

Paciente, 75 anos, sexo masculino, diagnosticado com fibrilação atrial há anos, chega

ao pronto-socorro queixando-se de mal-estar, sudorese, náusea, dor torácica anginosa e palpitação. História pregressa de fibrilação atrial, com três episódios de taquicardia sintomática seguida de cardioversão. Negava tabagismo e etilismo e estava em uso de Xarelto 20 mg – MID; Atorvastatina 10 mg – MID; Concor 2,5 mg – MID; Puran T4 100 mg – MID; Atenolol 25 mg - MID. História de acidente vascular encefálico (pai) e hipertensão arterial sistêmica (mãe) na família. Foi

detectada FA sintomática e o paciente foi cardiovertido e internado. Após estabilização do quadro clínico, Holter evidenciou ritmo de FA, com 61 pausas no período do sono. Indicado implante de marcapasso, realizado no dia 16 de agosto no ano de 2019. Com o implante do marcapasso, o Atenolol foi retirado e as outras medicações foram mantidas. Holter evidenciou ritmo de FA e ritmo de marcapasso, sem pausas.

Figura 2.1 Linha do tempo dos episódios de cardiopatia sistêmica e cardioversões



DISCUSSÃO

A FA é de grande importância e merece devida atenção, pois, quando não tratada, pode ser um forte fator desencadeador de acidente vascular cerebral, podendo também levar ao óbito, sendo que na presença de insuficiência cardíaca associada esse risco pode aumentar duas vezes. Também observa-se a idade como

outra importante variante de risco. Em indivíduos com idade superior a 65 anos, a mortalidade associada à FA é de 10,8%.

Segundo Seabra *et al.* (2012), a cardioversão é um procedimento em que a descarga elétrica é sincronizada ao complexo QRS, mais especificamente à onda R, e é indicada para situações de FA, flutter atrial, taquicardia paroxística supraventricular e taquicardias com

complexo largo e com pulso, diferente da desfibrilação, na qual a descarga elétrica não é sincronizada e pode ser aplicada em qualquer momento do ciclo cardíaco, com indicação para fibrilação ventricular e taquicardia ventricular sem pulso.

No caso em questão, no qual o paciente apresentou-se sintomático, as cardioversões de urgência resolveram os sintomas temporariamente, porém, ocorreram várias recorrências, ou seja, foram efetivas provisoriamente. A fim de evitar tais recorrências, visto que os Holter anteriores tinham pausas evidentes, e devido à retirada do betabloqueador em uso aumentar a FC basal e ocasionar o descontrole da arritmia, foi proposto o implante de marcapasso permanente.

O marcapasso é um dispositivo implantável que emite estímulos elétricos até o coração para garantir uma frequência cardíaca mínima do órgão (SOBRAC, 2015). Suas principais indicações em pacientes sintomáticos que não sofreram IAM são fibrilação atrial por baixa resposta ventricular, bloqueio atrioventricular total, bloqueio atrioventricular de 2º grau (tipo Mobitz ou Hay) não responsivo à atropina e doença do nó sinusal. Em pacientes assintomáticos, o marcapasso também pode ser

indicado para bloqueio de ramo alternante, profilaxia de taquiarritmias dependentes de bradicardia, como na Síndrome do QT longo, tentativa de cardioversão de taquicardias resistentes à reversão farmacológica através de *overdrive*, *underdrive* ou extra-estímulos, profilaxia para grandes cirurgias em pacientes portadores de dromopatias importantes e pós-operatório de cirurgia cardíaca (SOBRAC, 2015).

O paciente relatou melhora da qualidade de vida após o implante do marcapasso. Mencionou que nos episódios de taquicardia sintomática sentia que o coração iria “explodir”, além de apresentar mal-estar, fortes dores no peito e taquicardia. Com o tratamento medicamentoso ajustado e o implante do marcapasso há um ano, não apresentou recorrências e voltou a fazer as atividades diárias sem se sentir mal.

CONCLUSÃO

A fibrilação atrial é comum e pode ser grave se não tratada adequadamente. Os casos sintomáticos devem ser cardiovertidos com urgência e deve-se sempre avaliar a necessidade de terapias em casos recorrentes através de medicamentos ou de implante de dispositivos cardíacos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

FERNANDES NETO, J. Fibrilação atrial. Revista Qualidade HC FMRP-USP, 2018.

SEABRA, M.K. *et al.* Terapia elétrica: desfibrilação e cardioversão de taquiarritmias. Acta Medica, v. 33, 2012.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ARRITMIAS CARDÍACAS - SOBRAC. Guia de imprensa: arritmias cardíacas e morte súbita. São Paulo: SOBRAC, 2015.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA - SBC. Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 106, 2016.

CAPÍTULO 3

RELATO DE CASO SOBRE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA DE FREQUÊNCIA DE EJEÇÃO REDUZIDA

MARIA RENATA MATOS DE MESQUITA¹
GABRIELLE FONTENELLE PAIVA¹
MATEUS ALVES TEIXEIRA¹
JOSÉ CARLOS LUCENA²

1. Discente - Centro Universitário Christus - Unichristus.
2. Docente - Centro Universitário Christus - Unichristus.

Palavras-chave:
Dispneia; Miocardiopatias; Cardiopatias isquêmicas.

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica definida como alteração funcional ou estrutural cardíaca. As alterações hemodinâmicas geralmente resultam em uma redução do débito cardíaco e/ou aumento das pressões de enchimento intracardíaco (VELASCO *et al.*, 2022). Essa síndrome pode ser dividida em subtipos, de acordo com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). Quando a FEVE está abaixo de 40%, é denominada IC com FEVE reduzida (ICF_{Er}). Quando maior que 50%, denomina-se IC com FEVE preservada (ICF_{Ep}). Os pacientes que apresentam FEVE entre 41 e 49% são denominados FEVE levemente reduzida (ICF_{ELr}) (CORREIA & MESQUITA, 2022). A IC é a via final comum da maioria das doenças que acometem o coração, sendo um dos mais importantes desafios clínicos atuais na área da saúde (VELASCO *et al.*, 2022).

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICF_{Er}), especificamente, é uma condição clínica caracterizada pela incapacidade do coração em bombear sangue de forma adequada para suprir as demandas metabólicas do corpo devido a uma fração de ejeção ventricular esquerda inferior a 40%. Na ICF_{Er}, essa fração é diminuída devido a disfunções miocárdicas, levando a uma série de sintomas como dispneia, fadiga, edema periférico e intolerância ao exercício. Esta condição geralmente resulta de cardiopatias isquêmicas, hipertensão arterial, miocardites ou valvulopatias. O diagnóstico preciso é crucial para a instituição do tratamento adequado, que inclui terapia medicamentosa, restrição de sódio na dieta, monitoramento rigoroso e, em alguns casos, transplante cardíaco ou implantação de dispositivos de assistência ventricular. O manejo multidisciplinar por profissionais de

saúde é essencial para melhorar a qualidade de vida e o prognóstico dos pacientes com ICF_{Er}.

O objetivo do capítulo foi relatar caso de insuficiência cardíaca com frequência de ejeção reduzida, além de evidenciar a importância de um tratamento otimizado.

RELATO DE CASO

Paciente MVG, 79 anos, sexo masculino, aposentado. Apresenta-se com dispneia aos pequenos esforços associada a uma tosse seca há 5 dias e edema em membros inferiores (2+/4+). Há cerca de 7 dias, apresentou dois episódios de febre, entretanto não aferida. Além disso, possui tungíase disseminada em ambos os pés, não sabendo referir há quanto tempo. História patológica pregressa, paciente hipertenso de longa data e diabético tipo 2. Não fazendo tratamento otimizado para nenhuma de suas comorbidades. Nega tabagismo e alcoolismo, além de alergias medicamentosas e alimentares. No exame físico realizado no dia da internação hospitalar (27/09/23) constatou-se PA de 150 x 80, FR 20, temperatura 36,4, FC 84, tempo de enchimento capilar menor que 3 segundos. Ademais, percebeu-se turgência jugular, edema em membros inferiores bilateralmente, além de estertores crepitantes na ausculta pulmonar. Paciente referia dispneia importante a mudança de decúbito e sensação de afogamento que o fazia acordar a noite. Ausculta cardíaca RCR, 2T, BNF, S/SOPROS. O paciente realizou raio-x de tórax, no qual evidenciou-se cardiomegalia associada a derrame pleural bilateral, sumário de urina com proteínas 2+/4+ e hemoglobina 1+/4+, bactérias presentes. O ultrassom *point-of-care* (POCUS) mostrou uma hipertrofia concêntrica do VE com presença de ICF_{Er} de 30%. Sendo assim, foi iniciada terapia combinada com losartana 50 mg de 12/12 horas, carvedilol 25 mg de 12/12

horas, espironolactona 25 mg/dia, furosemida 40 mg, heparina não fracionada 5000 u de 12/12 horas, sinvastatina 40 mg noite, hidralazina 50 mg 3x ao dia e isossorbida 40 mg 2x ao dia. Após medidas terapêuticas, o paciente evoluiu com melhora do quadro clínico.

DISCUSSÃO

O caso supracitado trata-se de um paciente com ICFER que apresentou evolução moderada e prejuízo funcional significativo, NYHA III, com melhora clínica importante após otimização do tratamento farmacológico na internação, um dos pilares de grande impacto no manejo da doença.

No relato de caso em questão, foi instituída a terapia com bloqueador do receptor da angiotensina II (losartana), betabloqueador (carvedilol) e antagonista do receptor mineralocorticoide (espironolactona), drogas que sabidamente controlam sintomas e mudam o desfecho, diminuindo morbimortalidade. Por indisponibilidade de fornecimento no hospital de origem, não foi ofertado o inibidor do SGLT2, outra droga que também aumenta sobrevida.

A losartana, um bloqueador do receptor da angiotensina II, atua reduzindo a resistência vascular periférica e a sobrecarga no coração, além de prevenir a retenção de sódio e água. Além disso, diminui a remodelação ventricular adversa. O carvedilol, um betabloqueador, vai agir bloqueando os receptores beta-adrenérgicos do coração, diminuindo a frequência cardíaca e a contratilidade, desacelerando a

progressão da IC. A espironolactona, antagonista do receptor mineralocorticoide, vai bloquear a ação da aldosterona, reduzindo também a retenção de sódio e água, diminuindo a sobrecarga cardíaca.

Essas drogas possuem papel crucial no tratamento da ICFER, melhorando a função cardíaca, reduzindo sintomas e, principalmente, prevenindo uma morte súbita.

A IC é uma doença de repercussão clínica sistêmica, que compromete habilidades funcionais, psicológicas e sociais do paciente. Nesse âmbito, otimização medicamentosa, estilo de vida saudável e controle de fatores de risco, como tabagismo, etilismo e dislipidemia, são metas de tratamento com resultados favoráveis na melhora da fração de ejeção e da classe funcional, além de reduzir taxas de hospitalização e mortalidade (BRITO *et al.*, 2023).

CONCLUSÃO

Por fim foi exposto neste trabalho o relato de caso de um paciente idoso com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) cujo quadro clínico foi significativamente melhorado através da otimização do tratamento farmacológico. A terapia combinada otimizada desempenhou um papel fundamental na redução de sintomas, melhorando a função cardíaca e prevenindo complicações graves. Enfatiza-se a importância do controle de fatores de risco e do estilo de vida saudável no manejo eficaz da insuficiência cardíaca, contribuindo para a melhoria da qualidade de vida e a redução da mortalidade dos pacientes afetados por essa condição clínica complexa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRITO, H.R.A. *et al.* A importância da reabilitação cardiopulmonar no tratamento da insuficiência cardíaca: relato de caso. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 6, p. 13374, 2023. doi: 10.34119/bjhrv6n3-388.

CORREIA, E.T.O. & MESQUITA, E.T. Insuficiência cardíaca com fração de ejeção levemente reduzida: considerações terapêuticas e justificativas dessa renomeação. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 119, p. 124, 2022. doi: 10.36660/abc.20210752.

VELASCO, I.T. *et al.* *Medicina de emergência: abordagem prática*. 16. ed. São Paulo: Manole, 2022.

CAPÍTULO 4

ARRITMIAS CARDÍACAS: REVISÃO INTEGRATIVA DE 2012 A 2022

NAILLA BYATRIZ SILVA DE MORAIS¹
ANNY CAROLINE SETUBAL KUNZ¹
ANDERSON VEIGA BARBOSA¹
ESTHER ANOUSE DESIR¹
GIOVANNA VICTORIA QUEIROZ BENTES¹
IVO DA CUNHA NUNES¹
JULIANE LOPES DOS SANTOS¹
JÚLIA PINHEIRO PIMENTEL¹
LUCAS JUNIOR DE SOUSA CARDOSO¹
LEONARDO YUJI NIHIRA ALENCAR¹
MELISSA DE OLIVEIRA ROCHA PIMENTEL²
PAULO ROBERTO TAVARES TAVARES¹
RAMON PATRÍCIO VALENTE PINHEIRO¹
RENATA CAROLINE SILVA SOUSA¹
SARAH EMILI CRUZ DA SILVA²

1. Discente - Medicina na Universidade Federal do Pará (UFPA), *campus* Belém.

2. Discente - Nutrição na Universidade Federal do Pará (UFPA), *campus* Belém.

Palavras-chave:

Arritmias cardíacas; Arritmia; Fibrilação.

INTRODUÇÃO

Ao longo dos últimos anos, diversos estudos têm abordado aspectos importantes das arritmias cardíacas, considerando desde os mecanismos fisiopatológicos até os fatores de risco e as suas opções terapêuticas. Dentro desse contexto, há levantamentos que se debruçam nos progressos na eletrofisiologia cardíaca e nas arritmias, fornecendo uma visão geral do estado da arte nessa área (GUERRA *et al.*, 2012). As arritmias cardíacas representam uma parcela significativa de causas de morbidade e mortalidade. Esse quadro pode estar associado a acidentes vasculares encefálicos (AVEs), impactando principalmente a função cardíaca de homens com mais de 60 anos. Além disso, o estudo dos potenciais efeitos pró-arritmogênicos da farmacoterapia contra o SARS-CoV-2 fornecem informações relevantes sobre a relação entre a Covid-19 e as arritmias cardíacas, visto que se tornou um tópico crítico de investigação em um cenário de saúde coletiva em evolução (MEDEIROS-DOMINGO *et al.*, 2020).

No que se refere às arritmias cardíacas associadas a outras condições clínicas, investigações têm explorado a relação entre parâmetros plasmáticos de tiorotina e níveis de troponina em pacientes com síndrome coronariana aguda, abordando a predição de arritmia ventricular hospitalar, o que é de relevância significativa para a compreensão das arritmias em contextos clínicos específicos (ERDOGAN *et al.*, 2021).

Somado a isso, estudos têm analisado a associação entre consumo de álcool, arritmias cardíacas e doença coronariana, contribuindo para a compreensão dos fatores de risco comportamentais associados que podem influenciar a ocorrência de arritmias cardíacas (CAORSI, 2020). Além do mais, investigações têm se debruçado sobre as consequências da pandemia

de Covid-19 no contexto das doenças cardiovasculares, destacando a importância de monitorar e tratar adequadamente as arritmias cardíacas nesse quadro clínico, considerando a possível relação entre a infecção pelo vírus e o surgimento de arritmias (ZANATTA & FALCÃO, 2021).

Por fim, novas investigações abordam a prevalência da fibrilação atrial na população brasileira, comparando-a com países de renda mais alta e ressaltando o baixo uso de terapia anticoagulante. Esta questão é fundamental para a prevenção de arritmias relacionadas a essa condição (FAVARATO, 2021).

Para tal análise, a pandemia causada pelo SARS-CoV-2 mudou a dinâmica de saúde mundialmente, chamando atenção não somente para a necessidade da aplicação de medidas de segurança na prevenção da infecção - tais quais higienização e uso de máscaras -, mas também para a importância de analisar a doença causada pelo vírus junto a outras comorbidades prévias no indivíduo infectado, neste caso as arritmias cardíacas. A primeira descrição de 138 casos na China mostrou que as arritmias cardíacas foram uma complicação em 16,7% do total de casos, subindo para 44,4% em pacientes internados em unidade de terapia intensiva (UTI), sem distinção quanto ao tipo de arritmia encontrada. Além disso, diversos estudos realizados globalmente mostraram que a presença das arritmias em pacientes infectados com Covid-19 piorou o prognóstico do grupo e aumentou a necessidade de internação em UTI e uso de suporte ventilatório mecânico, bem como ampliou a taxa de mortalidade nesse grupo. As arritmias mais encontradas foram taquicardias supraventriculares, seguidas de taquicardias ventriculares sustentadas e bradicardias (SANTOS & SACILOTTO, 2021).

Os mecanismos fisiopatológicos para as arritmias permanecem incertos na infecção pelo

novo coronavírus. As hipóteses são de internalização e redução de receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), hiperativação inflamatória com aumento de citocinas, disfunção endotelial, hipoxemia, hiperativação simpática ou disautonomia, além de distúrbios hidroeletrólíticos, os quais, em conjunto, causaram alterações na despolarização e repolarização dos miócitos, principalmente nos casos mais graves da doença (SANTOS & SACILOTTO, 2021). Ademais, vale ressaltar que o SARS-CoV-2 pode, além de infectar indivíduos que já apresentam arritmias, acometer indivíduos saudáveis, o que pode estar relacionado ao aparecimento de danos à fisiologia cardiovascular. Neste caso, a resposta inflamatória sistêmica ocasionada pelo vírus, junto a fenômenos tromboembólicos, acarreta achados como injúria miocárdica, miocardite, insuficiência cardíaca, choque cardiogênico e as próprias arritmias. Casos com desfechos mais graves incluem ocorrência de fibrilação atrial e parada cardíaca, seguida de óbito (SACILOTTO *et al.*, 2021; PIMENTEL *et al.*, 2021).

Nesse sentido, a resposta inflamatória sistêmica ocasionada pelo vírus pode levar o paciente a um quadro de sepse e, por vezes, falência de órgãos. Os pacientes que apresentam quadros infecciosos mais graves podem exacerbar arritmias ocultas ou bem controladas, por diversos fatores, tais como febre, distúrbios eletrolíticos, interações medicamentosas, estresse adrenérgico e, eventualmente, o próprio dano miocárdico do paciente séptico. Todos esses fatores podem alterar o equilíbrio dos canais iônicos, tornando os pacientes com arritmias hereditárias potencialmente mais vulneráveis (SACILOTTO *et al.*, 2021). Outrossim, é importante salientar a preocupação que se deve ter com pacientes portadores de arritmias hereditárias, como síndrome do QT

longo congênito (SQTL), mais raras e que, portanto, precisam de mais estudos. Os eventos fatais em pacientes com arritmias hereditárias podem ser desencadeados por estresse físico e emocional. Os impactos psicossociais da pandemia relacionados à depressão, estresse, ansiedade e síndrome do pânico, agravados pelo isolamento social, enfrentamento do medo e do luto, podem predispor a maior ocorrência de arritmias. A eventual necessidade de suspensão temporária das medicações em pacientes com instabilidade hemodinâmica, uso de fármacos vasopressores com efeito catecolaminérgico e distúrbios hidroeletrólíticos pode estar associada a maior risco de ocorrências potencialmente fatais. Portanto, o período da pandemia, por si só, já alerta para a necessidade de garantir vigilância e orientações direcionadas para esses pacientes, que, por serem portadores de doenças raras, não serão bem representados em estudos clínicos (SACILOTTO *et al.*, 2021).

Além disso, o uso inadequado de cloroquina e hidroxicloroquina para tratamento da Covid-19 chamou atenção para a necessidade de analisar detalhadamente o efeito que as medicações podem apresentar sobre as arritmias, uma vez que ocasionaram alterações perceptíveis no intervalo QT de pacientes (SACILOTTO *et al.*, 2021). Além disso, estudos mostraram que medicamentos usados no tratamento da Covid-19 podem induzir arritmias, como a azitromicina, que pode, em exposição crônica, prolongar intervalo QT e induzir arritmias cardíacas. Outros medicamentos, como lopinavir, remdesivir e inibidores de interleucina 6, não atuam diretamente no aparecimento de arritmias, mas estão associados a outros achados, como diarreia, neutropenia, insuficiência renal e disfunção de órgãos (MEDEIROS-DOMINGO *et al.*, 2020).

MÉTODO

No presente estudo foi realizada uma revisão integrativa da literatura sobre arritmias cardíacas. Foram coletados 101 artigos para compor a pesquisa de um total de 1.054 artigos encontrados na plataforma *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), a qual apresentou o quantitativo de 538 artigos disponíveis sobre a temática, e na plataforma *National Library of Medicine* (PubMed), que recuperou 516 artigos científicos.

Dentre os 538 artigos recuperados na plataforma SciELO, 66 artigos foram analisados e selecionados para o escopo desta pesquisa. Na plataforma PubMed, 35 artigos foram metodologicamente agrupados entre o total de 516 artigos que correspondem aos descritores da busca avançada. Totalizaram 101 artigos para a produção da presente revisão somando os artigos da plataforma SciELO e da plataforma PubMed. Na busca foram incluídos

artigos publicados nos últimos 10 anos - sendo datado de 01 de janeiro de 2012 a 01 de janeiro de 2022 por meio do filtro temporal de pesquisa.

A presente revisão integrativa da literatura foi feita pela combinação de dois descritores: (Arritmias) OR (Arritmias cardíacas). Foi utilizado o Operador Booleano (OR) entre os descritores à procura da união dos artigos que abordam ambas as temáticas, como disposto na **Figura 4.1**. Não houve seleção por idiomas na busca dos artigos, pois a ferramenta *Google Tradutor* foi utilizada. Devido a possibilidade de tradução de cerca de 133 idiomas de maneira entendível aos pesquisadores deste estudo, não foi necessária a restrição de idiomas na busca. Com isso, os artigos foram escolhidos minuciosamente para compor o estudo com base em sua relação com a temática proposta e sua relevância na literatura. Informações sobre a metodologia estão dispostas na **Tabela 4.1**.

Figura 4.1 Uso do operador booleano (OR) na busca pela união dos descritores



Tabela 4.1 Esquema metodológico da seleção de artigos para compor o estudo

Plataforma	SciELO	PubMed
Artigos disponíveis (n = 1.054)	538	516
Artigos selecionados (n = 101)	66	35
Período de publicação (n = 10 anos)	01/01/2012	01/01/2022
Restrição de idioma	Não	Não
Descritores	(Arritmias) OR (Arritmias cardíacas)	(Arritmias) OR (Arritmias cardíacas)
Operador booleano	OR	OR
Uso da plataforma <i>Google Tradutor</i>	Sim	Sim

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Complicações do tratamento da Covid-19 e sua relação com arritmias

Existe uma relação clara entre arritmias e a gravidade da infecção por Covid-19. O desenvolvimento de lesão miocárdica associada à Covid-19 não é raro e está relacionado ao aparecimento de arritmias. Em uma série de casos de 187 pacientes, aqueles que estavam com a proteína Troponina T elevada apresentaram maior risco de arritmias ventriculares malignas do que aqueles sem (17,3 vs. 1,5%), sugerindo que a Troponina T é um marcador de lesão miocárdica com significativa sensibilidade e especificidade (MORA, 2020). Pacientes da terceira idade e pessoas com doenças subjacentes são mais suscetíveis ao desenvolvimento de casos mais graves de Covid-19 e têm maior taxa de mortalidade. As doenças cardiovasculares têm importância particular, uma vez que a sua prevalência é elevada. O vírus usa os receptores da ECA2 para invadir as células humanas. Esses receptores estão principalmente nos pulmões e no coração, em que a hipóxia, a tempestade de citocinas e a liberação de catecolaminas também afetam esses órgãos (ZANATTA & FALCÃO, 2021).

Além disso, estudos mostraram que a Covid-19 pode causar miocardite, arritmias ventriculares, síndrome coronária aguda e insuficiência cardíaca. A lesão cardiovascular pode ser a primeira manifestação de infecção viral em alguns casos, motivo de maior preocupação durante esta pandemia. Os inibidores da ECA e os bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) são medicamentos de suma importância no tratamento de doenças cardiovasculares. No entanto, alguns estudos sugeriram preocupação com esses medicamentos na Covid-19, pois eles poderiam causar um aumento da ECA2 e

aumentar a gravidade da infecção. Até onde sabemos, nenhum estudo demonstrou que inibidores da ECA ou ARA são prejudiciais e as principais sociedades cardiovasculares recomendam a continuidade do tratamento (ZANATTA & FALCÃO, 2021).

É também necessário associar o Covid-19 ao prolongamento do tempo de repolarização ventricular cardíaca (evidenciado no eletrocardiograma convencional como prolongamento do intervalo QT). Isso ocorre devido à alteração de vários canais iônicos da membrana celular nos miócitos cardíacos. Alguns dos medicamentos que se mostram úteis no tratamento de pacientes com Covid-19 são a hidroxicroquina e a azitromicina; ambos podem prolongar o intervalo QT e predispor os pacientes a arritmias malignas. Outra estratégia que está sendo utilizada atualmente é o uso de antivirais, dentre os quais se destacam o lopinavir e o ritonavir. Esses medicamentos apresentam muitos efeitos adversos e interações medicamentosas; um dos efeitos adversos mais reconhecidos é o prolongamento do intervalo PR, que pode até levar ao bloqueio atrioventricular (AV) de terceiro grau, e do intervalo QT, que pode causar *torsade de pointes*. Esses distúrbios da condução AV e prolongamento do intervalo QT são mais comuns em pacientes com distúrbios de condução subjacentes (CUEVA-PARRA *et al.*, 2020).

Prolongamento do intervalo QT e a sua relação com a ocitocina

O intervalo QT representa, no ECG, a despolarização e a repolarização. Tal intervalo costuma ser inferior a 0,45 segundos em homens e inferior a 0,47 segundos em mulheres. Acima disso, tal fenômeno clínico pode ser denominado como síndrome do QT longo (SQTL). Essa síndrome pode ser derivada de defeitos congênitos, muito embora essa con-

dição seja rara. Por outro lado, é mais comumente achada SQTL do tipo adquirida, onde esse quadro é advindo do uso de diversos medicamentos, ou mesmo da presença de outras doenças, sendo elas cardíacas, como cardiopatia isquêmica e cardiomiopatias, ou outras como AIDS, hipotireoidismo e acidose metabólica (ROY *et al.*, 2020). A administração de medicamentos pró-arrítmicos em pacientes deve ser acompanhada com ECG em pacientes idosos ou pacientes com doenças de base com riscos cardiovasculares, principalmente se possuir os dois critérios. Entretanto, constata-se que muitos desses casos passam despercebidos, pois o risco de arritmias é subestimado por diversos profissionais. Ademais, omeprazol, tramadol, amiodarona, ondansetrona e furose-mida são medicamentos relacionados ao alargamento do intervalo QT, portanto, é necessário ter atenção à utilização de um ou mais desses medicamentos (ROY *et al.*, 2020).

Por sua vez, a ocitocina é um medicamento que pode ser utilizado durante o parto para que haja o deslocamento antecipado da placenta, contrações eficazes do útero e também auxilia na prevenção do sangramento pós-parto. Entretanto, esse medicamento pode prolongar o intervalo QT de alguns pacientes. A SQTL pode estar associada à síncope, ao aparecimento de arritmias ventriculares malignas, como *torsade de pointes* e morte súbita (ESTÉVEZ RUBIDO *et al.*, 2021).

Segundo Estévez Rubido *et al.* (2021), o intervalo QT é fisiologicamente mais largo nas mulheres, mas necessita estar abaixo de 0,47 segundos (470 milissegundos) para não ser considerado patológico. Foi possível observar, utilizando como base alguns pacientes que possuíam cesárea marcada no Hospital Universitário Ginecológico e Obstétrico Mariana Grajales de Villa Clara, em Cuba, que, após a administração de ocitocina, houve um aumento

do intervalo QT > de 470 milissegundos em aproximadamente 25% das pacientes. Por fim, muito embora a ocitocina possua benefícios obstétricos, deve-se dar atenção aos efeitos negativos na eletrofisiologia cardíaca e seus riscos para a vida das pacientes.

Arritmia e uma nova perspectiva sobre o seu tratamento

Arritmias cardíacas são bastante comuns na população em geral, afetando milhões de pessoas em todo o mundo. Nesse contexto, a fibrilação atrial, uma das arritmias mais prevalentes, é conhecida por estar associada a um risco aumentado de acidente vascular encefálico (AVE) e outras complicações cardiovasculares. Isso destaca a importância clínica dessas condições e a necessidade de diagnóstico precoce e intervenção adequada. A classificação das arritmias cardíacas com base na localização, caso atriais ou ventriculares e sua frequência cardíaca, caso em taquicardia ou bradicardia, é fundamental para o diagnóstico e tratamento apropriado. Dessa forma, a compreensão dessas categorias ajuda os médicos na identificação da origem do problema e direção da terapia (TORTAJADA *et al.*, 2020).

Nos últimos anos, houve avanços significativos nos métodos de diagnóstico das arritmias cardíacas. A tecnologia de monitoramento contínuo, como os dispositivos de Holter cardíaco, e monitoramento de eventos, permitiu uma detecção mais precisa e melhor compreensão da frequência, tipo e duração das arritmias. Nesse sentido, o uso de aplicativos de saúde, dispositivos *wearables* e utilização de *smartwatch* também tem contribuído para a vigilância dos ritmos cardíacos, permitindo que os pacientes monitorem sua saúde cardíaca (SOARES *et al.*, 2021).

A abordagem do tratamento das arritmias cardíacas tem se tornado cada vez mais

personalizada. Com base no tipo de arritmia, a presença de condições subjacentes e a gravidade da situação, os médicos podem selecionar o tratamento mais adequado. Isso pode incluir intervenções não farmacológicas e/ou farmacológicas, como a ablação por cateter, ou o uso de medicamentos antiarrítmicos específicos. Dessa maneira, a pesquisa científica sobre arritmias cardíacas continua a avançar, sendo que os cientistas buscam entender melhor as bases moleculares e genéticas dessas condições, bem como desenvolver terapias mais eficazes e menos invasivas. Além disso, estudos epidemiológicos exploram fatores de risco e estratégias de prevenção (GUERRA *et al.*, 2012).

À medida que a medicina avança, espera-se que o diagnóstico e o tratamento das arritmias cardíacas melhorem ainda mais. Novas terapias, como a estimulação elétrica não invasiva e a terapia genética, podem oferecer abordagens inovadoras que agem melhorando o prognóstico do paciente, embora ainda estejam em avanço e sejam atualmente menos acessíveis à população como um todo. A educação do paciente desempenha um papel crucial na prevenção e no gerenciamento dessas condições quando já estabelecidas. Em resumo, as arritmias cardíacas continuam sendo um campo de pesquisa e prática médica em constante evolução. A compreensão aprofundada dessas condições, aliada aos avanços tecnológicos e científicos, tem o potencial de melhorar significativamente o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes com arritmias cardíacas (GUERRA *et al.*, 2012).

Novos achados sobre marcadores de arritmias cardíacas e seu impacto no prognóstico do paciente cardiopata

As arritmias cardíacas são importantes causas de morbimortalidade. Dessa forma,

alterações no ritmo cardíaco, embora bem toleradas pelo coração normal, influenciam muito na estabilidade hemodinâmica do sistema circulatório e podem causar prejuízos para pacientes com problemas cardíacos crônicos ou adquiridos (ANDRADE, 2020). Com isso, marcadores de arritmias cardíacas são de notável importância para a avaliação de risco e definição de um prognóstico para pacientes que apresentam algum comprometimento cardíaco. Em se tratando de arritmias ventriculares (AV), a frequência relacionada à síndrome coronariana aguda (SCA) não é notável, porém, nessas condições, pode aumentar a ocorrência de complicações e morte, principalmente, em pacientes hospitalizados, o que reforça a importância de um marcador capaz de prever essas probabilidades (GOMES, 2021).

Nesse sentido, um dos estudos analisados demonstrou que os níveis plasmáticos de tiol, um indicador de estresse oxidativo, mostram-se viáveis à identificação de pacientes com SCA com alto risco de desenvolvimento de AV intra-hospitalar, uma vez que, o tiol plasmático é um marcador da proteção antioxidante no corpo humano e está associado negativamente ao processo inflamatório na SCA. Assim, pode sugerir que o Tiol pode ser um marcador importante para diagnóstico e prognóstico da SCA, todavia, mais estudos são necessários para elucidar esse achado (ERDOGAN *et al.*, 2021).

Ademais, mesmo com avanços consideráveis na área da saúde, a insuficiência cardíaca ainda demonstra ser relevante causa de mortalidade, em que grande parte está associada à morte súbita. Em relação à insuficiência cardíaca não isquêmica, discute-se o papel da galectina-3, uma proteína membro das famílias das lectinas, em eventos arrítmicos graves e mortalidade total. Na coorte analisada, os níveis de galectina-3 não foram preditores de eventos

arrítmicos graves, contudo níveis elevados de galectina-3 foram associados à mortalidade total.

Portanto, o estudo conclui que cardioversores desfibriladores implantáveis (CDI), usados para prevenção de morte súbita cardíaca, em pacientes com insuficiência cardíaca com cardiomiopatia não isquêmica, podem ajudar a determinar estratégias futuras para identificar os pacientes que mais se beneficiaram com o CDI (KOCHI *et al.*, 2021).

Por outro lado, estudos apontam elementos estruturais e anatômicos, além dos moleculares e bioquímicos, como marcadores de riscos de arritmias. A disjunção do anel mitral (DAM), uma anomalia estrutural de origem incerta, consiste em um deslocamento atrial do ponto de articulação da valva mitral, levando a uma relação espacial alterada entre a valva e a parede ventricular posterior adjacente, o que pode estar associado às arritmias ventriculares e à degeneração miocárdica fibrosa, fator predisponente à morte súbita de maior prevalência em mulheres jovens. Por isso, estudos aprofundados são necessários para determinar com maior precisão o potencial maligno da arritmia e, caso necessário, promover acompanhamento a longo prazo, visto que esse quadro associado às arritmias ventriculares pode ser fatal (HERNÁNDEZ *et al.*, 2021). Logo, entende-se que o estudo sobre marcadores de arritmias cardíacas é de fundamental importância para o planejamento de manobras e precauções para os pacientes. Desse modo, mais estudos são essenciais para elucidar novas alternativas, além dos marcadores mencionados, para a definição de possíveis fatores de risco ao desenvolvimento de arritmias cardíacas.

Diagnóstico e tratamento de arritmias e cardiopatias em pacientes infantis

As arritmias cardíacas, ou distúrbios do ritmo cardíaco, podem ser particularmente difíceis de diagnosticar em crianças. Isso se deve em parte à natureza vaga e inespecífica dos sintomas associados, como palpitações, desconforto no peito e, em casos mais graves, síncope. Além disso, a incidência de arritmias em crianças é menor do que em adultos, variando com fatores como idade, sexo e etnia. No entanto, é fundamental reconhecer que essas condições podem ter repercussões clínicas importantes, mesmo quando não são facilmente identificadas (MAGALHÃES *et al.*, 2016).

Existem diferentes tipos de arritmias, como taquicardias e bradicardias. A síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW) é um exemplo de arritmia que pode afetar crianças. Embora as taquiarritmias sejam mais comuns em crianças pequenas, as bradiarritmias também ocorrem. Portanto, o diagnóstico preciso é crucial e as investigações podem incluir exames como o eletrocardiograma (ECG) (MAGALHÃES *et al.*, 2016).

A cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito (CAVD) é uma condição hereditária rara que afeta o músculo cardíaco do ventrículo direito, substituindo-o progressivamente por tecido fibroadiposo. Isso pode resultar em arritmias ventriculares e aumentar o risco de morte súbita, sendo este risco aumentado em crianças quando comparado a adultos (PÉREZ *et al.*, 2020). O diagnóstico da CAVD envolve uma combinação de fatores, incluindo alterações no ECG, ressonância magnética e história familiar. A condição pode progredir ao longo do tempo, tornando o tratamento e o acompanhamento contínuos essenciais.

Embora a ablação por radiofrequência e medicamentos possam aliviar sintomas, a implantação de um cardioversor-desfibrilador (CDI) é atualmente a única intervenção que demonstrou reduzir a mortalidade associada à CAVD. No entanto, seu uso deve ser cuidadosamente ponderado, especialmente em pacientes jovens (PÉREZ *et al.*, 2020).

Assim, o diagnóstico precoce e o manejo eficaz de doenças cardíacas em crianças são fundamentais para melhorar o seu prognóstico. No entanto, os desafios incluem a natureza insidiosa das arritmias, a complexidade do diagnóstico da CAVD e a decisão de implantar um CDI, uma intervenção invasiva (PÉREZ *et al.*, 2020).

Em resumo, o cuidado cardíaco pediátrico requer uma abordagem multidisciplinar envolvendo pediatras e cardiologistas. A colaboração próxima e o acompanhamento rigoroso são

cruciais para garantir que crianças com arritmias ou cardiomiopatias recebam tratamento adequado, reduzindo o risco de complicações graves.

Perspectivas sobre arritmias cardíacas e Covid-19

Na cidade de Wuhan, localizada na China, foi onde surgiram, em dezembro de 2019, os primeiros casos de indivíduos acometidos pelo vírus SARS-CoV-2. Esse agravo acomete, em maioria, o aparelho respiratório do indivíduo. No entanto, de acordo com Santos & Sacilotto (2021), é comum que outros sistemas sejam prejudicados, como o sistema cardiovascular, podendo resultar na injúria miocárdica e, dessa forma, em arritmias. Neste estudo, foi constatado considerável percentual de casos de arritmias cardíacas dentre os casos de pacientes com Covid-19 registrados inicialmente.

Quadro 4.1 Principais resultados encontrados em artigos relacionados à Covid-19 e arritmias cardíacas

Referência	Resultados
Santos & Sacilotto (2021)	Dentre os casos de Covid-19 registrados inicialmente, havia percentual considerável de casos de arritmias cardíacas.
Pimentel <i>et al.</i> (2021)	A taxa de mortalidade geral foi de 26,6% e a incidência de arritmias foi de 8,7%.
Mora (2020)	Pacientes com histórico de arritmias apresentam maior probabilidade de complicações e aumento da mortalidade.
Zanatta & Falcão (2021)	Os sintomas cardíacos podem ser as primeiras formas de manifestação da doença.

Os prejuízos causados ao sistema cardiovascular, como as arritmias, podem ter sido causados pelo uso de medicamentos com efeitos pró-arrítmicos que eram administrados no tratamento contra o novo coronavírus. Pimentel *et al.* (2021) constataram que a taxa de mortalidade geral foi de 26,6% e a incidência de arritmias foi de 8,7%. O tempo de internação foi prolongado entre pacientes com arritmias em relação aos que não apresentavam este quadro.

De acordo com Mora (2020), pacientes com histórico de arritmias apresentam mais riscos de complicações e mortalidade. O desenvolvi-

mento desse agravo durante o acometimento pelo vírus causador da Covid-19 se mostra como um indicador de mau prognóstico, por conta do dano miocárdico agudo ocorrido. Além do mais, o SARS-CoV-2 utiliza os receptores da enzima de conversão de angiotensina 2 (ECA2) para invadir as células humanas. Esses receptores se encontram principalmente nos pulmões e no coração. Os sintomas cardíacos podem ser as primeiras formas de manifestação da doença, de acordo com Zanatta & Falcão (2021).

CONCLUSÃO

Desse modo, é percebida uma visão abrangente e diversa sobre as arritmias cardíacas ocasionadas por diferentes fatores, abordando os aspectos, desde o diagnóstico e tratamento em adultos até aos desafios específicos em crianças e o impacto da Covid-19 na anatomofisiologia cardiovascular durante e após pandemia. As arritmias cardíacas são condições médicas complexas que exigem uma compreensão profunda e uma abordagem multidisciplinar para o diagnóstico e manejo adequado do paciente. Além disso, ressalta-se a importância dos marcadores de arritmias cardíacas como ferramentas imprescindíveis na avaliação do risco e na avaliação do prognóstico dos pacientes, destacando alguns marcadores específicos, como o tiol e a galectina-3. A pesquisa científica continua avançando, buscando terapias mais eficazes e estratégias de prevenção e tratamento.

Observa-se que medicamentos e condições médicas podem desempenhar um papel importante no desencadeamento de arritmias cardíacas, como o prolongamento do intervalo QT relacionado ao uso de certos medicamentos, a exemplo da ocitocina, e doenças como hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus. Por fim, destaca-se a necessidade de um cuidado especial com pacientes com arritmias cardíacas, especialmente em crianças, onde o diagnóstico pode ser desafiador, e em pacientes com condições complexas, como a cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito. O acompanhamento rigoroso, a colaboração e a comunicação entre diferentes especialidades médicas e de outros profissionais da saúde, como nutricionistas, fisioterapeutas e psicólogos, são fundamentais para melhorar o prognóstico desses pacientes, bem como o esforço para o diagnóstico precoce.

O desenvolvimento contínuo de técnicas de diagnóstico, incluindo eletrocardiogramas (ECG) avançados, é essencial para garantir tratamento e acompanhamento adequados, especialmente para intervenções como a implantação de cardioversor-desfibrilador (CDI). Além disso, o presente estudo de revisão mostra que a qualidade de vida de indivíduos com arritmias é drasticamente prejudicada em decorrência da complicação da Covid-19, visto que a doença, que acomete principalmente os pulmões, é capaz de comprometer funções corporais importantes, gerando danos diretos como hipóxia, miocardite, arritmias ventriculares, insuficiência cardíaca, entre outras complicações que ainda requerem estudos para sua maior compreensão. Os artigos analisados trabalham desde arritmias em aspectos mais abrangentes até a importância de marcadores de arritmias cardíacas e seu papel dentro do prognóstico do paciente. A promoção da qualidade de vida dos pacientes, a redução das complicações e a elaboração de métodos de prevenção primária, bem como o entendimento dos aspectos patológicos, são de suma importância para melhor abordagem e prognóstico da patologia.

Assim, é necessário direcionar maiores esforços para ampliar o quantitativo de pesquisas sobre o assunto e implementar programas de controle, com enfoque nos grupos populacionais de risco e com maior probabilidade de desenvolvimento da doença. Além disso, a combinação de preparação multiprofissional e educação em saúde pode reduzir a morbimortalidade associada a arritmias cardíacas e melhorar o bem-estar dos indivíduos afetados por ela.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDRADE, P.A. Arritmia cardíaca posterior a anestesia espinal em cesárea. *Gaceta Médica Boliviana*, v. 43, 2020.
- CAORSI, W.R. Álcool, arritmias e doenças coronárias. *Revista Uruguaya de Cardiología*, v. 35, 2020. doi: 10.29277/cardio.35.1.4.
- CUEVA-PARRA, A. *et al.* Protocolo de prevenção de arritmias ventriculares devido ao tratamento em pacientes com COVID-19. *Archivos de Cardiología de México*, v. 90, 2020. doi: 10.24875/acm.m20000070.
- ERDOGAN, M. *et al.* Associação entre parâmetros plasmático de tiol e níveis de troponina em pacientes com síndrome coronariana aguda e predição de arritmia ventricular hospitalar. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 117, 2021. doi: 10.36660/abc.20190672.
- ESTÉVEZ RUBIDO, YE. *et al.* Síndrome de QT largo en la embarazada con el uso de la oxitocina. *CorSalud*, v. 13, 2021.
- FAVARATO, D. A População brasileira apresenta prevalência de fibrilação atrial semelhante à de países com rendas mais altas, e baixo uso de terapia anticoagulante. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 117, 2021. doi: 10.36660/abc.20210562.
- GOMES, B.F.O. Níveis altos de tiol: um novo marcador de arritmias ventriculares na síndrome coronária aguda? *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 117, 2021. doi: 10.36660/abc.20210602.
- GUERRA, JM. *et al.* Progreso em eletrofisiologia cardíaca e arritmias. *Revista Española de Cardiología*, v. 65, p. 73, 2012. doi: 10.1016/j.recesp.2011.10.034.
- HERNÁNDEZ, K. *et al.* Disjunção do anel mitral como marcador de risco no prolapso da valva mitral. *Archivos de Cardiología de México*, v. 91, 2021. doi: 10.24875/acm.200003661.
- KOCHI, AN. *et al.* Preditores de mortalidade total e eventos arritmicos graves em pacientes com insuficiência cardíaca não isquêmica: o papel da galectina-3. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 117, 2021. doi: 10.36660/abc.20200353.
- MAGALHÃES, LP. *et al.* Diretriz de arritmias cardíacas em criança e cardiopatias congênitas SOBRAC e DCC-CP. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 107, 2016. doi: 10.5935/abc.20160103.
- MORA, G. COVID-19 y arritmias: relación y riesgo. *Revista Colombiana de Cardiología*, v. 27, 2020. doi: 10.1016/j.rccar.2020.05.004.
- MEDEIROS-DOMINGO, A. *et al.* Potenciais efeitos pró-arritmicos da farmacoterapia contra SARS-CoV-2. *Archivos de Cardiología de México*, v. 90, p. 36, 2020. doi: 10.24875/ACM.M20000061.
- PIMENTEL, M. *et al.* Arritmias cardíacas em pacientes com COVID-19. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 117, 2021. doi: 10.36660/abc.20200963.
- PÉREZ, J. *et al.* Cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito em pediatria. *Archivos de Pediatría del Uruguay*, v. 91, 2020. doi: 10.31134/ap.91.4.6.
- ROY, T. *et al.* Intervalo QTc prolongado em pacientes de medicina clínica: estudo multicêntrico. *Revista Virtual de la Sociedad Paraguaya de Medicina Interna*, v. 7, 2020. doi: 10.18004/rvspmi/2312-3893/2020.07.01.10-019.
- SACILOTTO, L. *et al.* Peculiaridade dos pacientes com arritmias hereditárias na pandemia pela COVID-19. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 117, 2021. doi: 10.36660/abc.20200391.
- SANTOS, BM. & SACILOTTO, L. Arritmias cardíacas e COVID-19: lado a lado na pandemia. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 117, 2021. doi: 10.36660/abc.20210810.
- SOARES, CA. *et al.* Perspetivas futuras na monitorização do ritmo cardíaco e a utilização de smartwatch. *Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar*, v. 37, 2021. doi: 10.32385/rpmgf.v37i6.13077.
- TORTAJADA, G. *et al.* Arritmias ventriculares no pós-operatório de cirurgia cardíaca. *Revista Uruguaya de Cardiología*, v. 35, 2020. doi: 10.29277/cardio.35.3.22.
- ZANATTA, J.M.M. & FALCÃO, L.M. O impacto do surto de COVID-19 nas doenças cardiovasculares. *Medicina Interna*, v. 28, 2021. doi: 10.24950/r/163/20/1/2021.

CAPÍTULO 5

NECESSIDADE DE IMPLANTAÇÃO DE MARCA-PASSO EM RECÉM-NASCIDO COM LÚPUS ERITEMATOSO NEONATAL POR BLOQUEIO ATRIOVENTRICULAR TOTAL SECUNDÁRIO A LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO MATERNO: UM RELATO DE CASO

GEORGIA MARQUES JARDIM¹
CAROLINA GUIMARÃES HERZOG¹
VINICIUS URBANO PALMA¹
ANDRIELLE MIOZZO SOARES¹
VÍTOR STEFFENS BRACHT¹
LEONARDO ARENHART PALADINI¹
VALENTINA STEFFENS BRACHT¹
RAFAELA DALL ARA NEGRI¹
GUILHERME RODRIGUES VIANA¹
ALEXANDRE PERIN DECOL¹

1. Discente – Medicina – Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.

Palavras-chave:

Bloqueio atrioventricular; Lúpus eritematoso neonatal; Marca-passo.

INTRODUÇÃO

Bloqueio atrioventricular

Bloqueio atrioventricular (AV) é definido como atraso ou interrupção na transmissão de um impulso dos átrios para os ventrículos; tal alteração se deve a um comprometimento anatômico ou funcional no sistema de condução. Nesse sentido, em se tratar de bloqueio atrioventricular total (BAVT), é correto afirmar que nenhum impulso atrial atinge o ventrículo (ZOOB & SMITH, 1963). No que tange à epidemiologia dos bloqueios cardíacos, estudos trazem uma prevalência pela população de maior idade, acometendo cerca de 11 a cada 10 mil pessoas com menos de 55 anos, enquanto em pessoas acima de 65 anos têm-se 55 por 10 mil pessoas (KHURSHID *et al.*, 2018).

No espectro fetal, o bloqueio atrioventricular é considerado “congenito” quando ocorre espontaneamente em um feto ou criança pequena [22], tendo uma incidência de 1 em 15 mil a 1 em 22 mil nascidos vivos em se tratando de BAVT congênito (WHITE & EUSTIS, 1921; MICHAELSSON & ENGLE, 1972). Quanto a sua origem, 60 a 90% dos casos de BAVT congênito derivam de lesão nos tecidos de condução fetal causada pela exposição transplacentária a autoanticorpos maternos relacionados ao lúpus eritematoso sistêmico ou à doença de Sjögren (JOHANSEN & HERLIN, 1998). Entre as mulheres com anticorpos anti-Ro/SSA e/ou anti-La/SSB, o bloqueio atrioventricular fetal/neonatal ocorre em aproximadamente 2% das gestações (BRUCATO *et al.*, 2001). No entanto, após dar à luz um bebê com bloqueio cardíaco autoimune, a taxa de recorrência em gestações subsequentes aumenta para aproximadamente 15% (BRUCATO *et al.*, 2001).

Os distúrbios da condução atrioventricular se referem à condução anormal no nó atrioventricular ou no sistema Hiss Purkinje. O que

dita a transmissão elétrica através do sistema de condução atrioventricular é o nó atrioventricular, que conduz controladamente de maneira a impedir a condução excessivamente rápida para os ventrículos. O BAV de terceiro grau (ou BAV completo) se refere a um ritmo em que a atividade atrial e a atividade ventricular ocorrem de forma independente e a frequência atrial geralmente excede a frequência ventricular. O BAV de terceiro grau pode ser visto com ritmo sinusal ou com qualquer taquiarritmia atrial com um ritmo de escape regular na junção AV ou abaixo dela. Eventualmente, pode não haver ritmo de escape e o BAV resulta em assistolia (GOLDMAN & SCHAFER, 2022).

Quanto às etiologias dos bloqueios, essas assemelham-se em diferentes graus, incluindo causas reversíveis (patológicas e iatrogênicas) e causas idiopáticas. Dentre as potencialmente reversíveis, há isquemia miocárdica envolvendo o sistema de condução, cardiomiopatia, miocardite e relacionado a medicamentos (BRITO-ZERÓN *et al.*, 2016).

A maioria dos casos de bloqueio atrioventricular total congênito é imunomediada e caracterizada patologicamente por fibrose de nó atrioventricular (AV) e tecido circundante ou por uma interrupção entre o miocárdio atrial e o nó AV (HO *et al.*, 1986). Como resultado ocorre um bloqueio ao nível do nó AV, dando margem a ritmos de escape juncionais que geralmente podem sustentar a circulação fetal e neonatal, pelo menos temporariamente (BUYON *et al.*, 1998). Acredita-se que essa lesão primária é causada pela ligação de anticorpos anti-Ro/SSA e/ou anti-La/SSB ao nódulo AV em desenvolvimento (ALEXANDER *et al.*, 1992). A apoptose induz a translocação dos antígenos Ro/SSA e La/SSB, que são abundantes no tecido cardíaco fetal entre 18 e 24 semanas, para a superfície dos cardio-

miócitos fetais, permitindo a ligação aos anticorpos que, por sua vez, induz à liberação do fator de necrose tumoral pelos macrófagos, resultando em fibrose (MIRANDA-CARÚS *et al.*, 2000). Além de induzir dano tecidual, os anticorpos anti-Ro/SSA e anti-La/SSB inibem a ativação dos canais de cálcio ou os próprios canais de cálcio cardíacos do tipo T e L, esse último crucial para a propagação e condução do potencial de ação no nó AV (GARCIA *et al.*, 1994). Dessa forma, percebe-se a íntima ligação entre BAVT congênito e anormalidades no desenvolvimento embriológico dos tecidos especializados de condução atrioventricular, uma vez trazendo impacto funcional do nó e de seus feixes.

A presença e a gravidade de quaisquer sinais e sintomas relacionados ao ritmo de escape ventricular e a instabilidade do paciente determinam o manejo inicial do paciente com BAVT. Pacientes instáveis necessitam de farmacoterapia imediata e, na maioria dos casos, também devem receber estimulação, de maneira temporária, para aumentar a frequência cardíaca e o débito cardíaco. Uma vez que o paciente esteja hemodinamicamente estável, realiza-se avaliação e tratamento de qualquer causa reversível, seguidos pela colocação de marca-passo quando houver etiologia reversível identificável (KUSUMOTO *et al.*, 2019).

Pacientes hemodinamicamente instáveis devem ser tratados urgentemente com atropina, agonistas beta-adrenérgicos e/ou estimulação cardíaca temporária (PANCHAL *et al.*, 2020).

Pacientes hemodinamicamente estáveis não necessitam de terapia urgente com atropina ou estimulação cardíaca temporária. Entretanto, muitos ritmos de escape ventricular não são confiáveis e são potencialmente instáveis, fazendo com que seja necessário o monitoramento contínuo com marca-passo transcutâneos. Ademais, a maioria dos pacientes estáveis

segue apresentando sintomas relacionados à bradicardia e necessitará identificar e tratar as possíveis causas reversíveis ou iniciar terapia permanente com marca-passo implantável (PANCHAL *et al.*, 2020).

Se não houver quaisquer causas reversíveis, o tratamento definitivo geralmente é a colocação de marca-passo permanente (KUSUMOTO *et al.*, 2019).

O tratamento do BAVT congênito apresenta particularidades. Dentre as opções de manejo, têm-se a terapêutica *in utero*, a qual é limitada e o tratamento é primariamente expectante - o feto é capaz de tolerar o ritmo de escape lento na maioria dos casos (KUSUMOTO *et al.*, 2019). Para neonatos e crianças que posteriormente apresentam BAVT congênito, a principal decisão terapêutica envolve a inserção de marca-passo permanente (KUSUMOTO *et al.*, 2019); no que se refere a crianças mais velhas que conseguem expressar seus sintomas, a terapêutica se dará com base na presença ou ausência de sintomas. Pacientes com frequência cardíaca ventricular adequada e sem sintomas podem ser observados de maneira seriada, enquanto pacientes sintomáticos, de modo geral aqueles com frequência cardíaca ventricular mais lenta, necessitarão de um marca-passo permanente (KUSUMOTO *et al.*, 2019).

Aproximadamente 90% ou mais dos pacientes acabam tendo um marca-passo inserido, independentemente de quando o BAVT se desenvolveu (JAEGGI *et al.*, 2002). Dentre as classificações de recomendação, é considerado classe I (recomendado) e classe IIa (razoável) implantar marca-passo em pacientes que apresentem determinadas características clínicas, tais como: bradicardia sintomática ou baixo débito cardíaco (classe I); adultos assintomáticos com BAVT congênita (classe IIa); bebês com anatomia normal e frequência ventricular inferior a 55 bpm (classe I); bebês

com outras cardiopatias congênitas estruturais e frequência ventricular inferior a 70 bpm (classe I) (KUSUMOTO *et al.*, 2019; SHAH *et al.*, 2021).

A BAVT, que se apresenta no útero ou no período neonatal e possui como principal fator a presença de anticorpos autoimunes, está associada a uma elevada mortalidade precoce (BRITO-ZERÓN *et al.*, 2016). O resultado para pacientes diagnosticados como neonatos é melhor do que para aqueles diagnosticados no útero (BRITO-ZERÓN *et al.*, 2016). Bebês e crianças pequenas com bloqueio cardíaco completo que são assintomáticos geralmente permanecem assim até o final da infância, adolescência ou idade adulta (MICHAELSSON & ENGLE, 1972).

Foi observado que 17% dos pacientes com BAVT congênita diagnosticada *in utero* morreram antes do parto ou nos primeiros três meses de vida (BUYON *et al.*, 1998; JAEGGI *et al.*, 2002). A idade gestacional parece ter influência direta na sobrevida, uma vez que recém-nascidos com menos de 34 semanas de gestação possuem uma taxa de mortalidade mais elevada do que nascidos mais tarde (52% *versus* 9%) (BUYON *et al.*, 1998).

O prognóstico geralmente é excelente entre recém-nascidos e aqueles diagnosticados mais tarde na infância (BRITO-ZERÓN *et al.*, 2016). Existe um risco particular que inclui crianças com frequência cardíaca média abaixo de 50 bpm e evidência de ritmo de escape juncional instável (DEWEY *et al.*, 1987). Até mesmo os pacientes que se apresentaram assintomáticos durante a infância possuem risco de morte súbita aumentado. Em uma revisão, foi observado que 26% dos pacientes que não apresentavam sintomas até os 15 anos de idade tiveram um episódio de síncope subsequente, dos quais oito foram fatais (MICHAELSSON *et al.*, 1995).

De modo geral, o prognóstico após o implante de marca-passo é excelente. No entanto, uma parcela significativa de pacientes (5 a 11%) virá a desenvolver insuficiência cardíaca a longo prazo, mesmo com um marca-passo. 6% desenvolveram cardiomiopatia dilatada aos 6,5 anos de idade em um estudo realizado com 149 pacientes acompanhados durante 10 anos. Os fatores de risco observados, entre outros, foram: anticorpos anti-Ro/SSA ou anti-La/SSB, aumento do tamanho do coração na avaliação inicial e ausência de melhora com marca-passo (UDINK TEN CATE *et al.*, 2001).

Lúpus eritematoso neonatal

O lúpus eritematoso neonatal (LEN) é uma síndrome autoimune causada por passagem transplacentária de anticorpos maternos, principalmente anticorpo anti-Ro/SSA e anti-La/SSB, mas também do anticorpo anti-U1RNP (SILVA & CARVALHO, 2022). A incidência do LEN é de aproximadamente 1 a cada 12.500 a 20 mil nascidos vivos. Não há predileção pela etnia. Alguns estudos apontam por uma distribuição igual entre os sexos, enquanto outros sugerem uma discreta predileção pelo acometimento do sexo feminino. Ademais, parece haver um risco aumentado de prematuridade nessas crianças (FONSECA & RODRIGUES, 2021).

A ocorrência do LEN é frequentemente associada a doenças autoimunes maternas, cerca de 50% das mães de crianças com a doença apresentam autoimunidade, principalmente lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjogren, doença mista do tecido conjuntivo e vasculite leucocitoclástica (SILVA & CARVALHO, 2022). Nota-se que cerca de 50% das mães com crianças acometidas pelo LEN são previamente saudáveis, porém apresentam um dos três autoanticorpos (mencionados no primeiro parágrafo) positivos.

Cerca de metade dessas mulheres posteriormente desenvolvem sintomas consistentes com alguma doença autoimune. Tais anticorpos transferidos para o feto têm efeitos lesivos em diversos órgãos e as principais manifestações são achados cardíacos e cutâneos (BUYON, 2022).

As manifestações cardíacas do LEN (mais comumente as que envolvem lesão do sistema de condução, sendo o BAVT o mais característico) ocorrem em cerca de 2% dos descendentes de mulheres que têm anti-Ro/SSA e/ou anti-La/SSB positivos. A doença é responsável por 80-95% de todos os casos de BAVT congênito na ausência de defeitos estruturais diagnosticados na vida intrauterina ou no período neonatal (BUYON, 2022).

A prevalência de anticorpos anti-Ro/SSA foi inicialmente relatada como 0,2 a 0,72% em mulheres doadoras de sangue e, mais recentemente, como 0,86% em mulheres saudáveis na população em geral. Em mulheres com LES e síndrome de Sjogren, a prevalência estimada desse anticorpo é muito maior: 40% e 60-100%, respectivamente (BUYON, 2022).

Presume-se que o LEN resulte da passagem transplacentária de anticorpos maternos anti-Ro/SSA e/ou anti-La/SSB, com consequente dano em órgãos neonatais (BUYON, 2022). Esses anticorpos começam a atravessar a barreira hematoplacentária por volta do terceiro mês de gestação e eles vão sendo eliminados do organismo do recém-nascido por volta do 3-5º mês de vida (FONSECA & RODRIGUES, 2021).

Embora o mecanismo completo da lesão não esteja desvendado, sugere-se que o bloqueio cardíaco resulte da ligação dos anticorpos mencionados às células cardíacas fetais que sofreram apoptose fisiológica, levando à lesão e fibrose secundária do nó atrioventricular e do tecido circundante.

Portanto, além da lesão no tecido de condução cardíaco, o acometimento também pode envolver o miocárdio, levando à cardiomiopatia dilatada (FONSECA & RODRIGUES, 2021; BUYON, 2022). Além disso, os autoanticorpos parecem atuar inibindo as correntes de cálcio mediadas pelos canais cardíacos de cálcio do tipo L (cuja função é permitir a propagação e condução do potencial de ação nos nódulos atrioventricular e sinoatrial) e T. O grau de elevação desses dois autoanticorpos parece ser diretamente proporcional com a incidência de BAVT e manifestações não cardíacas do LEN nesses pacientes. Por outro lado, apenas a presença desses autoanticorpos não é suficiente para o desenvolvimento da doença, uma vez que a doença é rara (1 em 50) na prole dessas mães, mesmo quando altos títulos desses anticorpos estão presentes. Inclusive, há relatos de discordância da doença mesmo em gêmeos monozigóticos (BUYON, 2022). Nesse sentido, sugere-se que fatores genéticos fetais e estressores ambientais parecem modular e contribuir para o desenvolvimento da doença (FONSECA & RODRIGUES, 2021; BUYON, 2022).

A apresentação clínica da doença varia de manifestações leves e transitórias até graves e fatais. Uma revisão sistemática reuniu 755 pacientes e em 58% deles o diagnóstico foi realizado no período pós-natal. As manifestações mais observadas foram: bloqueio cardíaco congênito (65,2%), lúpus cutâneo (33,1%), citopenias (15,5%), alterações hepáticas (10%), neurológicas (1%) e pulmonares (1%) (SILVA & CARVALHO, 2022).

Os pacientes com LEN podem apresentar achados cardíacos, cutâneos, ou ambos, como principais manifestações da doença (BUYON, 2022; CARVALHO *et al.*, 2005). Outras manifestações hepatobiliares e hematológicas também podem estar presentes (BUYON,

2022). O acometimento de mais de dois órgãos ou sistemas de forma simultânea não é comum (FONSECA & RODRIGUES, 2021).

As manifestações cardíacas são responsáveis pela lesão permanente da doença e podem ser fatais, constituindo a manifestação clínica mais importante da doença (FONSECA & RODRIGUES, 2021). Geralmente ocorrem entre 18-25ª semana de gestação, e as formas mais avançadas de bloqueio cardíaco apresentam-se como bradicardia fetal (BUYON, 2022). Apesar de as principais características clínicas do quadro cardíaco desses pacientes incluírem o bloqueio cardíaco e a cardiomiopatia, outras anormalidades como prolongamento transitório do intervalo QT e bradicardia sinusal também podem ser observadas (CARVALHO *et al.*, 2005).

O bloqueio cardíaco de terceiro grau (completo) é a manifestação mais grave da doença. No bloqueio cardíaco completo, há dissociação completa das frequências atriais e ventriculares porque não há condução atrioventricular (AV). A frequência atrial geralmente é normal e a frequência ventricular está normalmente entre 50 e 80 bpm (BUYON, 2022).

O envolvimento cutâneo é uma das manifestações não cardíacas mais comuns nos pacientes com LEN, afetando 4-16% dos bebês expostos a anticorpos anti-Ro e/ou anti-La. A erupção pode estar presente no nascimento, mas é mais frequentemente observada algumas semanas após o nascimento, podendo aparecer até aproximadamente os quatro meses de idade (BUYON, 2022). São lesões em placas eritemato-descamativas anulares ou policíclicas, fotossensíveis, que lembram as lesões do lúpus subagudo e ocorrem em aproximadamente metade dos pacientes com LEN. Na maioria dos casos, essas lesões estão distribuídas nas regiões do corpo mais expostas à luz solar,

principalmente no segmento cefálico, incluindo face, couro cabeludo, pescoço, e, mais tipicamente, região periorbitária (conhecido como “olhos de coruja” ou “olhos de falcão”) (FONSECA & RODRIGUES, 2021; CARVALHO *et al.*, 2005). As erupções podem frequentemente serem confundidas com uma infecção fúngica da pele ou dermatite seborreica (BUYON, 2022). É uma manifestação transitória com duração de aproximadamente seis meses, coincidindo com o desaparecimento da imunoglobulina IgG materna, presente na circulação do lactente. A cicatrização geralmente não deixa lesão residual, mas em algumas ocasiões pode haver hipopigmentação e, mais raramente, cicatriz (CARVALHO *et al.*, 2005).

Em torno de 20 a 40% dos pacientes podem apresentar hepatomegalia observada no exame clínico. A frequência de manifestações hepatobiliares em pacientes com LEN é de 9%, e, em aproximadamente 80% desses casos, o comprometimento hepático está associado às alterações cardíacas ou cutâneas. Esse acometimento ocorre como três variantes clínicas: insuficiência hepática grave durante a gestação ou no período neonatal (frequentemente associada à hemocromatose neonatal); hiperbilirrubinemia direta, com alterações mínimas ou ausentes das aminotransferases ocorrendo nas primeiras semanas pós-nascimento; e elevações leves das aminotransferases, no período de 2 a 3 meses de vida. Dessas manifestações, a primeira apresenta um pior prognóstico em relação às duas últimas (CARVALHO *et al.*, 2005).

Em relação às manifestações hematológicas, a presença de hemocitopenias no recém-nascido, principalmente envolvendo as plaquetas, pode ser observada após algumas semanas pós-parto. Plaquetopenia é um fenômeno transitório que ocorre em 10-20%

dos casos, podendo se apresentar clinicamente como petéquias, púrpuras, e raramente como hemorragia digestiva. Em relação a outras manifestações hematológicas, a anemia hemolítica e a leucopenia são também podem ser encontradas. Essas manifestações raramente são graves e requerem algum tratamento (FONSECA & RODRIGUES, 2021; CARVALHO *et al.*, 2005).

Dentre outras manifestações clínicas do LEN, pode-se destacar pneumonite, meningite asséptica, miastenia gravis e vasculite do sistema nervoso central, porém, ainda não está definido se tais manifestações fazem parte do repertório clínico da doença ou se há uma associação casual (CARVALHO *et al.*, 2005).

O diagnóstico é feito diante do quadro clínico compatível associado à presença do autoanticorpo no soro da mãe e da criança. O autoanticorpo mais frequentemente encontrado é o anti-Ro/SSA e, em menor frequência, ANA/FAN, anti-La/SSB e anti-U1RNP. Na presença de acometimento hepático, pode haver elevação das enzimas aminotransferases, gama GT, fosfatase alcalina, bilirrubinas totais e fracionadas. Em relação às alterações hematológicas, pode haver anemia, leucopenia com neutropenia e trombocitopenia. Frente ao diagnóstico, a investigação deve incluir a realização de ecocardiograma e eletrocardiograma para a pesquisa de lesões cardíacas, uma vez que o LEN corresponde a cerca de 80% dos casos de bloqueio atrioventricular nos neonatos. Dependendo da evolução, exames como ultrassonografia abdominal e ultrassonografia transfontanela também podem ser úteis para a investigação do acometimento sistêmico (FONSECA & RODRIGUES, 2021). A biópsia cutânea só é realizada quando há dúvida com relação ao diagnóstico (SBP, 2017).

Quanto ao tratamento, a maioria dos casos requer a instalação de um marca-passo já no

período neonatal. Durante o período intra-útero, o feto pode tolerar a frequência ventricular baixa, mas quando se detecta o risco de hidropsia fetal ou insuficiência cardíaca, deve ser avaliada a necessidade da retirada do feto para colocação de marca-passo. Também pode ser necessário o uso de medicações específicas para o tratamento de insuficiência cardíaca congestiva. Sabe-se que a hidroxicloroquina, habitualmente usada em pacientes com lúpus, não apresenta toxicidade fetal, e pode reduzir o risco de o feto desenvolver lesões cardíacas, sendo então recomendado seu uso nas mulheres grávidas que apresentam os autoanticorpos, devendo ser iniciado entre a 6-10ª semana de gestação. As alterações cutâneas não precisam de um tratamento específico, sendo recomendada a proteção solar, reservando o uso de corticoide tópico somente para casos graves. As lesões evoluem para cura espontânea por volta do 4-8º mês de vida, quando os autoanticorpos maternos são eliminados da circulação sanguínea. O acompanhamento com conduta expectante é recomendado nos quadros hematológicos, hepatobiliares e neurológicos, já que a maioria deles não requer tratamento específico. Em casos de manifestações graves, indica-se a transfusão de concentrado de hemácias e plaquetas, o uso de corticoide e de imunoglobulina endovenosa e, em raros casos, de plasmaférese para reduzir os níveis de anticorpos circulantes (FONSECA & RODRIGUES, 2021).

Quando há acometimento cardíaco, com bloqueio atrioventricular, pode ocorrer óbito em cerca de 30% dos casos entre o período intrauterino e o primeiro trimestre de vida. As demais manifestações clínicas são transitórias e vão regredindo de forma lenta, conforme os autoanticorpos maternos vão sendo eliminados do sangue da criança, por volta dos 6 meses de vida. Embora as manifestações extracardíacas

se resolvam espontaneamente ao longo do primeiro ano de vida, os pacientes com LEN apresentam risco de desenvolver doenças autoimunes durante a infância, como o lúpus eritematoso sistêmico juvenil, e devem ser rigorosamente acompanhados em longo prazo (SBP, 2017).

Associação entre BAVT e LEN

O quadro clínico do recém-nascido portador de LEN independe dos sinais e sintomas apresentados pela mãe, abrangendo lesões cutâneas, manifestações hepáticas, anormalidades hematológicas e cardíacas (SILVERMAN & LAXER, 1997). As manifestações extracardíacas são transitórias, com tendência à regressão conforme desaparecimento dos autoanticorpos maternos da circulação do conceito em torno de seus seis a oito meses de vida (BUYON, 1997); contudo, dentro do grupo de manifestações definitivas, a doença traz como principal complicação o BAVT, quadro irreversível responsável por cerca de 31% da mortalidade no que tange à LEN, dentre outras complicações cardíacas constam bloqueios atrioventriculares (BAV) de variados graus, prolongamento de intervalo QT, bradicardia sinusal, fibroelastose endocárdica e malformações cardíacas como ducto arterioso patente (COELHO *et al.*, 2007).

De alta gravidade e associado à alta morbidade e mortalidade, sobretudo no que tange aos primeiros três meses de vida do recém-nascido, o BAVT derivado da LEN apresenta fisiopatologia ainda discutida; em geral, acredita-se que esteja relacionada aos autoanticorpos Anti-Ro (SSA), Anti-LA (SSB) e Anti-U1RNP, estes reduzem o platô do potencial de ação dos cardiomiócitos e lentificam a condução pelo nó atrioventricular.

Somado a isso, no miocárdio fetal geram cadeia inflamatória responsável por maturação incompleta de órgão, associando-se a fibrose, calcificação e destruição do sistema de condução cardíaco (BUYON & CLANCY, 2003).

Na maioria dos casos, o bloqueio surge de forma isolada, coexistindo com outras manifestações em cerca de 10% dos casos, podendo se associar a defeitos septais, persistência do canal arterial, pericardite fibrinosa, miocardite e endocardite (COELHO *et al.*, 2007). Conforme suas associações, a mortalidade relacionada pode aumentar significativamente, como é o caso de sua associação com bradicardia excessiva e hidropsia fetal que traz uma taxa de mortalidade superior a 80%, com prognóstico desfavorável (DELOOG *et al.*, 1997).

Quanto a identificação e tratamento, o quadro se faz presente entre a 16 e a 24ª semana de gestação, já podendo ser detectado (BUYON, 1997); no entanto, rotineiramente, o bloqueio atrioventricular é detectado ao nascimento. Ademais, em casos de história familiar não investigada, o BAVT se apresenta como indício forte de lúpus eritematoso sistêmico materno (SILVERMAN & LAXER, 1997). No que tange a prevenção de bloqueio cardíaco, têm-se a redução do processo inflamatório e eliminação dos autoanticorpos maternos, assim, o diagnóstico e tratamento precoce de bloqueios atrioventriculares incompletos a partir do uso de corticoides podem impedir a progressão da doença (BUYON & CLANCY, 2003). Em contrapartida, por sua irreversibilidade, em BAVT o tratamento é limitado à implantação de marca-passo cardíaco em recém-nascidos, medida terapêutica com prognóstico positivo e associado à expectativa de vida normal (FREIRE *et al.*, 2018).

RELATO DE CASO

Paciente feminina, 37 anos, no oitavo mês de gestação, vai a emergência encaminhada após a realização de ecocardiograma fetal que evidenciava bradicardia fetal que apresentou piora na internação, sendo indicado uso de salbutamol via oral, mantendo a internação para monitorização. Durante a internação LES foi diagnosticado também hipotireoidismo gestacional. O ecocardiograma realizado dois dias antes do parto mostrou o BAVT com frequência ventricular média de 54 bpm. O exame foi repetido após a cesária, dois dias depois, com aumento de câmaras direitas, tronco pulmonar e aorta ascendente, aorta descendente de calibre aumentado, canal arterial e forame oval patentes, achados condizentes com a impressão de BAVT por lúpus congênito.

Com oito dias de vida, o recém-nascido (RN) foi submetido a uma cirurgia de implantação de marca-passo (MP) (eletrodo bipolar epicárdico em ponta do ventrículo esquerdo). Apresentou instabilidade hemodinâmica no pós-operatório imediato, necessitou de adrenalina temporariamente, tolerando a suspensão após 24 horas.

Paciente evoluiu bem e teve alta uma semana após a cirurgia, segue acompanhado ambulatorialmente, com última sorologia Anti-Ro 114,3 (reagente) e Anti-La 36 (reagente).

O LEN é uma condição rara e pode se manifestar de forma grave com BAVT congênito como no caso apresentado, sendo essencial o acompanhamento pré-natal das mães lúpicas a fim de monitorizar as bradicardias. Por conseguinte, o implante de MP é um tratamento possível e seguro para o BAVT, mesmo no recém-nascido.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O lúpus eritematoso neonatal (LEN) foi descrito pela primeira vez em 1954, após dois pesquisadores observarem a transmissão para recém-nascidos de fatores do lúpus eritematoso materno (DIAZ-FRIAS & BADRI, 2023). Trata-se de uma doença autoimune adquirida e rara que ocorre no período fetal e neonatal, causada pela passagem transplacentária de autoanticorpos patogênicos maternos do isotipo IgG, principalmente anti-Ro/SSA e anti-La/SSB, que ocorre em cerca de 40% das mulheres com lúpus eritematoso sistêmico (LES), além do P57 e anti-U1-RNP, mais raramente (SBP, 2020; MELO *et al.*, 2000). Trata-se de uma doença multifatorial, associada à presença de anticorpos, fatores genéticos e ambientais (SBP, 2020).

Sabe-se, também, que o anti-Ro e o anti-La estão intimamente ligados com efeitos tóxicos no miocárdio e outros órgãos, quando transferidos da mãe para o feto. O risco de bloqueio atrioventricular total (BAVT), apresentado pelo recém-nascido do caso descrito acima, é de 1-2% em mães positivas para esses anticorpos, independente delas manifestarem a doença ou não (ERDEN *et al.*, 2020). O quadro clínico da LEN costuma ser variável, sendo que lesões cutâneas ocorrem em até 70% dos casos, diferentemente do paciente do caso, onde lesões na pele não foram relatadas. Em uma revisão sistemática recente, observou-se a presença de BAVT em 65% dos pacientes, sendo o coração o principal órgão-alvo acometido, um comprometimento grave e irreversível, responsável por 31% dos óbitos relacionados ao LEN, seguido de manifestações cutâneas, hepáticas e hematológicas (SBP, 2020; ERDEN *et al.*, 2020).

Diversos mecanismos tentam explicar as razões pelas quais o BAVT acontece nestes recém-nascidos. Um deles propõe que, da 18 a 26ª semana de gestação, os autoantígenos do tipo A ou B translocam-se para a superfície dos cardiomiócitos, após os autoanticorpos maternos se ligarem ao tecido de condução cardíaca fetal, desencadeando fibrose do nó atrioventricular. Por outro lado, outro mecanismo sugere que é baseado no mimetismo, ligando uma reação cruzada entre canais de cálcio do tipo L e T e autoanticorpos que irão causar um desequilíbrio na homeostase do cálcio, que é fundamental para a propagação do potencial de ação e condução no AV e Nó SA (DIAZ-FRIAS & BADRI, 2023). Esse BAVT pode ser isolado ou associado a outras manifestações cardíacas, como insuficiência cardíaca, disfunção valvular, cardiomiopatia dilatada, defeitos septais, persistência do canal arterial, dentre outras, como parto prematuro e até mesmo hidropsia fetal, que é rara, mas pode ocorrer quando a frequência cardíaca for muito baixa. No caso apresentado, o paciente apresenta outras anormalidades cardíacas, como aumento de câmaras direitas, tronco pulmonar e aorta ascendente aumentados, aorta descendente de calibre aumentado, canal arterial e forame oval patentes, que condizem com o quadro de BAVT por LEN congênito, indicando possível quadro de falência cardíaca (SBP, 2020; MELO *et al.*, 2000).

Apesar dos avanços da tecnologia, que permitem uma identificação mais precoce e precisa do BAVT congênito, ainda não existe uma farmacoterapia médica padronizada e consolidada para o tratamento da doença. O objetivo da farmacoterapia fetal é múltiplo e busca prevenir a progressão para graus mais elevados de bloqueio AV e diminuir o risco de deterioração clínica e progressão para hidro-

pisia, resultando em redução da morbidade e mortalidade (PRUETZ *et al.*, 2019).

Em essência, toda doença sintomática e irreversível do nó AV requer implante de marca-passo permanente. A estimulação cardíaca artificial também deve ser considerada em bloqueios AV de alto grau assintomáticos com condições de risco específicas, como ataques Stokes-Adams. No cenário da LEN associada à BAVT, a única intervenção que melhora a sobrevida das crianças acometidas é o implante de marca-passo definitivo, sendo que quase dois terços dos pacientes necessitarão de marca-passo, a maioria nos primeiros 10 dias de vida, como ocorreu no caso descrito (LISZEWSKA & WOZNIACKA, 2022; BRITO-ZERÓN *et al.*, 2015; BARUTEAU *et al.*, 2016).

A escolha pelo dispositivo epicárdico ou endocárdico nesses casos ainda é motivo de discussão na literatura. A grande população de pacientes adultos permite que as práticas cirúrgicas sejam estudadas de forma mais eficaz, acarretando decisões baseadas em evidências no cuidado ao paciente. Enquanto isso, o menor volume de pacientes pediátricos não fornece informações suficientes e as decisões clínicas acabam muitas vezes baseadas em fé, opinião, experiência e alguns dados retrospectivos. Dentro dessas limitações, há um consenso geral de que os menores lactentes são mais bem servidos com sistemas de estimulação epicárdica, como o eletrodo bipolar epicárdico em ponta do ventrículo esquerdo utilizado no caso, por menor risco de trombose venosa profunda. No período pós-natal, esses pacientes necessitam de monitoramento rigoroso, pois os riscos de mortalidade continuam após o nascimento (BRITO-ZERÓN *et al.*, 2015; BARUTEAU *et al.*, 2016).

Em termos de prevenção, as abordagens profiláticas para a LEN foram revolucionadas

pela observação de que as gestantes com LES que usaram hidroxicloroquina (HCQ) experimentaram atividade reduzida do LES, menos crises e foram mantidas com uma dose menor de esteroides do que aquelas que não usaram HCQ ou interromperam a droga por causa da gravidez. Descobriu-se que a HCQ fornece efeitos protetores contra a LEN cardíaca, o que, no caso descrito, poderia modificar o curso da doença (LISZEWSKA & WOZNIACKA, 2022).

CONCLUSÃO

Apresentamos neste capítulo um relato de caso referente a um recém-nascido portador de lúpus eritematoso neonatal associado a bloqueio atrioventricular total. Este quadro foi secundário ao lúpus eritematoso sistêmico materno, uma doença multifatorial associada à presença de fatores genéticos, ambientais e imunológicos. Ilustramos ao longo do texto a complexidade de ambas as patologias e as possíveis correlações entre elas. Através do estudo do caso associado à uma revisão bibliográfica extensa, é possível observar que o BAVT, uma complicação com diversas repercussões clínicas e prognósticas, representa uma das principais manifestações cardíacas associadas ao LEN (BUYON, 2022).

É possível destacar a importância da identificação precoce e do tratamento com implantação de marca-passo (LISZEWSKA & WOZNIACKA, 2022; BRITO-ZERÓN *et al.*,

2015; BARUTEAU *et al.*, 2016). Pontuamos que, mesmo com os diversos avanços da tecnologia que permitem uma identificação mais precoce do BAVT congênito, não existe uma farmacoterapia consolidada para o tratamento da doença. O objetivo da farmacoterapia é prevenir a progressão para graus mais elevados de bloqueio AV e diminuir o risco de deterioração clínica (PRUETZ *et al.*, 2019).

Além disso, ressaltamos o papel do uso de hidroxicloroquina pelas gestantes com LES, sendo fundamental na prevenção das manifestações cardíacas do LEN, abrindo portas para novas estratégias terapêuticas (LISZEWSKA & WOZNIACKA, 2022). Destacamos também a importância da instalação de um marca-passo já no período neonatal desses recém-nascidos. Visto que, na gestação, o feto até pode tolerar a frequência ventricular baixa, porém, a partir do momento que é observado o risco de hidropsia fetal ou insuficiência cardíaca, deve ser avaliada a necessidade da retirada do feto para colocação de marca-passo (FONSECA & RODRIGUES, 2021). Trata-se de um tratamento eficaz e seguro, com o intuito de melhorar a sobrevida desses pacientes. Por fim, esse relato de caso realça a necessidade de diagnóstico precoce, tratamento eficaz e acompanhamento rigoroso em pacientes com LEN, especialmente aqueles com BAVT, para melhorar o prognóstico e qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALEXANDER, E. *et al.* Anti-Ro/SS-A antibodies in the pathophysiology of congenital heart block in neonatal lupus syndrome, an experimental model: in vitro electrophysiologic and immunocytochemical studies. *Arthritis & Rheumatology*, v. 35, p. 176, 1992. doi: 10.1002/art.1780350209.
- BARUTEAU, A.E. *et al.* Congenital and childhood atrioventricular blocks: pathophysiology and contemporary management. *European Journal of Pediatrics*, v. 175, p. 1235, 2016. doi: 10.1007/s00431-016-2748-0.
- BRITO-ZERÓN, P. *et al.* The clinical spectrum of autoimmune congenital heart block. *Nature Reviews Rheumatology*, v. 11, p. 301, 2015. doi:10.1038/nrrheum.2015.29.
- BRITO-ZERÓN, P. *et al.* Autoimmune congenital heart block: complex and unusual situations. *Lupus*, v. 25, 2016. doi: 10.1177/0961203315624024.
- BRUCATO, A. *et al.* Risk of congenital complete heart block in newborns of mothers with anti-Ro/SSA antibodies detected by counterimmunoelectrophoresis: a prospective study of 100 women. *Arthritis & Rheumatology*, v. 44, 2001. doi: 10.1002/1529-0131(200108)44:8<1832::AID-ART320>3.0.CO;2-C.
- BUYON, J.P. Autoantibodies reactive with RO (SSA) and La (SSB) and pregnancy. *The Journal of Rheumatology*, v. 24, p. 12, 1997.
- BUYON, J.P. *et al.* Autoimmune-associated congenital heart block: demographics, mortality, morbidity and recurrence rates obtained from a national neonatal lupus registry. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 31, 1998. doi: 10.1016/s0735-1097(98)00161-2.
- BUYON, J. Neonatal lupus: epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis. UpToDate, 7 jan. 2022. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/neonatal-lupus-epidemiology-pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=lupus%20neonatal&source=search_result&selectedTitle=1~34&usage_type=default&display_rank=1#H623514712. Acesso em: 15 out. 2023.
- BUYON, J.P. & CLANCY, R.M. Neonatal lupus syndromes. *Current Opinion in Rheumatology*, v. 15, p. 535, 2003. doi: 10.1097/00002281-200309000-00003.
- CARVALHO, J.F. *et al.* Síndrome do lúpus neonatal. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 45, p. 153, 2005. doi:10.1590/S0482-50042005000300011.
- COELHO, R. *et al.* Lúpus neonatal. *Acta Médica Portuguesa*, v. 20, p. 229, 2007.
- DELOOG, E. *et al.* Management with a staged approach of the premature hydropic fetus due to complete congenital heart block. *European Journal of Pediatrics*, v. 156, p. 521, 1997.
- DEWEY, R.C. *et al.* Use of ambulatory electrocardiographic monitoring to identify high-risk patients with congenital complete heart block. *The New England Journal of Medicine*, v. 316, 1987. doi: 10.1056/NEJM198704023161403.
- DIAZ-FRIAS, J. & BADRI, T. Neonatal lupus erythematosus. *StatPearls*, 26 jun. 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526061/>. Acesso em: 2 nov. 2023.
- ERDEN, A. *et al.* Geoepidemiology and clinical characteristics of neonatal lupus erythematosus: a systematic literature review of individual patients' data. *Turkish Journal of Medical Sciences*, v. 50, p. 281, 2020. doi: 10.3906/sag-1910-39.
- FONSECA, A.R. & RODRIGUES, M.C.F., organizadoras. *Reumatologia pediátrica*. Santana de Parnaíba: Manole, 2021.
- FREIRE, K.C.N. *et al.* Lúpus neonatal: relato de caso com achados exuberantes. *Residência Pediátrica*, v. 8, p. 147, 2018.
- GARCIA, S. *et al.* Cellular mechanism of the conduction abnormalities induced by serum from anti-Ro/SSA-positive patients in rabbit hearts. *Journal of Clinical Investigation*, v. 93, 1994. doi: 10.1172/JCI117025.
- GOLDMAN, L. & SCHAFER, A.I. *Goldman-Cecil Medicina*. 26. ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2022.
- HO, S.Y. *et al.* Anatomy of congenital complete heart block and relation to maternal anti-Ro antibodies. *The American Journal of Cardiology*, v. 58, 1986. doi: 10.1016/0002-9149(86)90064-0.
- JAEGGI, E.T. *et al.* Outcome of children with fetal, neonatal or childhood diagnosis of isolated congenital atrioventricular block: a single institution's experience of 30 years. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 39, 2002.
- JOHANSEN, A.S. & HERLIN, T. Neonatal lupus syndrome: association with complete congenital atrioventricular block. *Ugeskr Laeger*, v. 160, p. 2521, 1998.
- KHURSHID, S. *et al.* Frequency of cardiac rhythm abnormalities in a half million adults. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, v. 11, e006273, 2018.

- KUSUMOTO, F.M. *et al.* 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 74, e51, 2019. doi: 10.1016/j.jacc.2018.10.043.
- LISZEWSKA, A. & WOZNIAKA, A. Lúpus eritematoso neonatal: prevenir é melhor do que remediar. *Postepy Dermatologii*, v. 39, p. 1021, 2022. doi: 10.5114/ada.2022.122601.
- MELO, C.S. *et al.* Bloqueio atrioventricular total por lúpus eritematoso neonatal. *Reblampa*, v. 13, p. 143, 2000.
- MICHAELSSON, M. & ENGLE, M.A. Congenital complete heart block: an international study of the natural history. *Cardiovascular Clinic*, v. 4, p. 85, 1972.
- MICHAELSSON, M. *et al.* Isolated congenital complete atrioventricular block in adult life: a prospective study. *Circulation*, v. 92, p. 442, 1995. doi: 10.1161/01.cir.92.3.442.
- MIRANDA-CARÚS, M.E. *et al.* Anti-SSA/Ro and anti-SSB/La autoantibodies bind the surface of apoptotic fetal cardiocytes and promote secretion of TNF-alpha by macrophages. *Journal of Immunology*, v. 165, 2000. doi: 10.4049/jimmunol.165.9.5345.
- PANCHAL, A.R. *et al.* Part 3: adult basic and advanced life support: 2020 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation*, v. 142, S366, 2020. doi: 10.1161/CIR.0000000000000916.
- PRUETZ, J.D. *et al.* Prenatal diagnosis and management of congenital complete heart block. *Birth Defects Research*, v. 111, p. 380, 2019. doi: 10.1002/bdr2.1459.
- SHAH, M.J. *et al.* 2021 PACES Expert consensus statement on the indications and management of cardiovascular implantable electronic devices in pediatric patients. *Heart Rhythm*, v. 18, 2021. doi: 10.1017/S1047951121003413
- SILVA, C.A.A. & CARVALHO, V.O. Lúpus eritematoso sistêmico juvenil, lúpus induzido por drogas e lúpus neonatal. In: SILVA, L.R. *et al.*, organizadores. *Tratado de pediatria*. 5. ed. Santana de Parnaíba: Manole, 2022.
- SILVERMAN, E.D. & LAXER, R.M. Neonatal lupus erythematosus. *Pediatric Rheumatology*, v. 23, p. 599, 1997. doi: 10.1016/s0889-857x(05)70349-5.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA - SBP. *Tratado de pediatria*. 5. ed. Santana de Parnaíba: Manole, 2017.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA - SBP. Lúpus Eritematoso Neonatal. Rio de Janeiro, 2020. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22559b-DC_-_Lupus_Eritematoso_Neonatal.pdf?fbclid=IwAR0eWjmH27nVloGjVLuzSqCaxMegNbUn8adOXikMpwAas1vci2GdHDdrL7s. Acesso em: 13 out. 2023.
- UDINK TEN CATE, F.E. *et al.* Dilated cardiomyopathy in isolated congenital complete atrioventricular block: early and long-term risk in children. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 37, 2001.
- WHITE, P. & EUSTIS, R. Congenital heart block. *American Journal of Diseases of Children*, v. 22, p. 299, 1921.
- ZOEB, M. & SMITH, K.S. The aetiology of complete heart-block. *British Medical Journal*, v. 2, p. 1149, 1963. doi: 10.1136/bmj.2.5366.1149.

CAPÍTULO 6

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: O QUE HÁ DE MAIS RECENTE NA LITERATURA?

JOÃO ANTÔNIO NAVES DIAS AZEVÊDO¹
GABRIEL RODRIGUES JUBÉ¹
FERNANDO SPINA²
DEBORAH RAABE ROCHA FIRMINO³
LUIS FELIPE TOMÉ RIBEIRO³
THIAGO SILVA SOUSA⁴
JOÃO VICTOR DE SOUZA CORRÊA⁵
RAFAELLA BANDEIRA DE MELO SOUZA CAVALCANTI⁵
GABRIEL MACHADO PINHEIRO LEÃO⁵
PEDRO HENRIQUE BRANDÃO CASTELO BRANCO⁵
VITOR LOPES⁵
LUCAS MACEDO MANHÃES DE SOUZA⁶
LEONARDO FERNANDES RIBEIRO⁶
JULIANA DE OLIVEIRA E SILVA⁷
LEONARDO PEREIRA LEVADA⁸

1. Discente - Medicina - Universidade Evangélica de Goiás.
2. Discente - Medicina - Universidade Federal de Viçosa.
3. Discente - Medicina - Universidade Paulista.
4. Discente - Medicina - Universidade Nove de Julho.
5. Discente - Medicina - Universidade Federal do Amazonas (UFAM).
6. Discente - Medicina - Universidade Nilton Lins (UNL).
7. Discente - Medicina - Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia (UESB).
8. Discente - Medicina - Universidade Federal Fluminense (UFF).

Palavras-chave:
Cardiologia; Insuficiência; Insuficiência cardíaca.

INTRODUÇÃO

A Heart Failure Society of America (HFSA), a Heart Failure Association (HFA) da European Society of Cardiology (ESC) e a Japanese Heart Failure Society (JHFS) propuseram a definição universal de insuficiência cardíaca (IC). A IC é uma síndrome clínica com sintomas e/ou sinais causados por uma anormalidade cardíaca estrutural e/ou funcional e corroborada por níveis elevados de peptídeo natriurético (NP) e/ou evidência objetiva de congestão pulmonar ou sistêmica (RICCARDI *et al.*, 2022).

A IC é uma doença progressiva caracterizada por durações variáveis de estabilidade sintomática, muitas vezes pontuadas por episódios de agravamento, apesar da continuação da terapia. Esses períodos de piora clínica são cada vez mais reconhecidos como uma fase distinta na história da IC, denominada piora da IC (WHF). A definição de WHF continua a evoluir de um foco histórico apenas na hospitalização para agora incluir eventos não hospitalares (por exemplo, necessidade de terapia diurética intravenosa na emergência ou em ambiente ambulatorial) (GREENE *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 Insuficiência Cardíaca.

MÉTODO

O capítulo propõe uma revisão da literatura no que tange ao manejo clínico dos pacientes com IC. 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, “Heart failure” como

estratégia de busca no PubMed. Dos 218 artigos encontrados, cinco 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.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Epidemiologia

Apesar do progresso significativo nos últimos 20 anos, a doença cardíaca isquêmica continua a ser a causa mais comum de morte na Europa, tanto em homens como em mulheres, em 2021. O risco de mortalidade é maior na fase inicial após infartos do miocárdio (IM). Uma das principais complicações do IAM é a IC, que ocorre tanto de forma aguda quanto como seqüela tardia. No estudo internacional GRACE, a incidência de IC na admissão foi de cerca de 16%, tanto para IM com supradesnívelamento do segmento ST (STEMI) quanto para infarto do miocárdio sem supradesnívelamento do segmento ST (NSTEMI), e 8% para pacientes com angina instável. Neste registro, a presença de IC avaliada pela classe Killip foi o preditor mais poderoso de mortalidade hospitalar em pacientes que apresentam IM (NÄGELE & FLAMMER, 2022).

Os avanços médicos e cirúrgicos no tratamento de doenças cardíacas congênitas (DCC) contribuíram para a expectativa de que crianças com doença coronariana complexa possam sobreviver até a idade adulta. A prevalência de doença coronariana é de aproximadamente 1% dos nascidos vivos e, em 2007, havia mais de 1 milhão de adultos vivendo com doença coronariana (ACHD) nos Estados Unidos. Embora a melhoria global na

sobrevivência à doença coronariana deva ser celebrada, também deve ser reconhecido que as doenças cardiovasculares e extracardíacas tardias tornaram-se cada vez mais importantes nesta coorte. Em particular, deve-se considerar que a causa mais comum de morte em pacientes com ACHD é a insuficiência cardíaca (CHAUDHRY *et al.*, 2022).

Devido ao crescimento populacional e ao envelhecimento, o número total de pacientes com IC continua a aumentar. Estima-se que 64,3 milhões de pessoas convivam com IC em todo o mundo. Nos países desenvolvidos, a prevalência de IC conhecida é geralmente estimada em 1-2% da população adulta em geral. Um estudo estimou uma prevalência mais realista de 4,2% com IC que permanece não detectada em mais da metade dos casos.

Um aumento alarmante em pessoas relativamente jovens e em países com baixo índice sociodemográfico está provavelmente relacionado ao aumento dos fatores de risco. Além disso, houve uma transição clara para a ICfEP devido a uma melhoria no reconhecimento da doença, mas também na sua relação com obesidade e envelhecimento da população. A IC ainda é sobrecarregada por elevada morbidade e mortalidade (RICCARDI *et al.*, 2022).

Fisiopatologia

Embora a IC após infarto do miocárdio do ventrículo direito (IMVD) seja classicamente observada após oclusão aguda da artéria coronária direita proximal, a disfunção do VD também pode ocorrer após infartos maiores na artéria coronária esquerda. Devido à sua anatomia e fisiologia diferentes, o VD parece ser mais resistente ao infarto permanente em comparação ao VE com maior potencial de recuperação do miocárdio isquêmico. Hipotensão e pressão jugular elevada na presença de

campos pulmonares claros são sinais característicos de insuficiência do VD e devem ser confirmados por ecocardiografia (NÄGELE, & FLAMMER, 2022).

O tamanho do infarto após IAM é o preditor mais importante de disfunção e remodelamento do VE após IAM. Tamanho maior do infarto devido à apresentação tardia ou reperfusão tardia, nenhum ou mínimo fluxo colateral ou localização anterior, está associado a maior disfunção do VE, remodelamento cardíaco adverso e IC ao longo do tempo. Em uma meta-análise em nível de paciente de dez ensaios randomizados, incluindo pacientes submetidos a intervenção coronária percutânea primária (ICP), o tamanho do infarto foi fortemente associado à mortalidade subsequente e hospitalização por IC (DEL BUONO *et al.*, 2022).

Após o IAM, a perda de miócitos contráteis e a redução do volume sistólico levam à dilatação do VE. Este fenômeno pode ser extremamente benéfico, mantendo o volume sistólico através do mecanismo de Frank-Starling. No entanto, o estresse da parede do VE é proporcional ao raio da cavidade ventricular e inversamente correlacionado à espessura da parede do VE, conforme explicado pela lei de Laplace. Consequentemente, a dilatação do VE aumenta o estresse da parede e, portanto, o consumo de oxigênio, levando à isquemia miocárdica subendocárdica por meio da pressão de perfusão coronariana prejudicada, o que promove a contratilidade do VE prejudicada, o débito cardíaco reduzido e a ativação de vias neuro-hormonais adversas ao longo do tempo. Como parte do remodelamento ventricular adverso pós-IAM, a geometria cardíaca muda de formato elíptico para esférico, o que é impulsionado principalmente pelo alongamento hipertrófico dos miócitos na zona não infartada, resultando em aumento da massa da parede e aumento do VE. Além disso, a disfunção

miocárdica remota pode ser vista como secundária a alterações morfológicas na região do infarto, levando a um aumento do estresse sistólico longitudinal da parede e à perda da função ventricular global. Um aumento relativo no volume diastólico final do VE (VDFVE) de pelo menos 20% usando ecocardiografia tem sido tradicionalmente usado para definir o remodelamento adverso do VE. Em comparação com pacientes sem remodelação adversa, aqueles que sofreram remodelação adversa apresentaram maior risco do composto de morte cardiovascular, IAM, IC, acidente vascular cerebral ou parada cardíaca ressuscitada (DEL BUONO *et al.*, 2022).

Diagnóstico

No campo do diagnóstico e prognóstico da IC, os níveis de eletrólitos desempenham um papel crucial. Tanto a hipocalemia quanto a hipercalemia foram associadas a piores desfechos, com evidências sugerindo que a hipercalemia pode ser um marcador de risco para a descontinuação de medicamentos específicos, como inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Além disso, biomarcadores como o peptídeo natriurético cerebral (BNP) e a troponina cardíaca (Tn) têm se mostrado importantes para avaliar o prognóstico, com Tn associada a comorbidades e evolução clínica desfavorável. Outros biomarcadores em estudo incluem sST2, galectina-3 e GDF-15, que têm potencial para fornecer informações valiosas sobre a inflamação e fibrose associadas à IC (RICCARDI *et al.*, 2022).

A utilização de técnicas de imagem desempenha um papel fundamental no diagnóstico e prognóstico da IC. A ecocardiografia bidimensional com *speckle tracking*, por exemplo, pode identificar anormalidades na função cardíaca e prever resultados adversos. A

medida da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) continua sendo um determinante importante do prognóstico, e a ecocardiografia é capaz de detectar pressões intracardíacas elevadas e sobrecarga de fluidos (RICCARDI *et al.*, 2022).

Além disso, a avaliação da função atrial, conhecida como “doença atrial”, é relevante especialmente em pacientes com IC de fração de ejeção preservada (ICFEP). Finalmente, o uso de aprendizado de máquina tem se destacado na estratificação de risco, permitindo a criação de escores de mortalidade e a identificação de diferentes subgrupos de pacientes com ICFEP com desfechos diversos. Essas abordagens têm o potencial de melhorar significativamente o manejo clínico e a tomada de decisões terapêuticas em pacientes com IC (RICCARDI *et al.*, 2022).

Em resumo, a avaliação dos eletrólitos, o uso de biomarcadores e técnicas de imagem e o emprego de aprendizado de máquina desempenham papéis essenciais no diagnóstico e prognóstico da insuficiência cardíaca, contribuindo para a melhoria da gestão e dos resultados clínicos (RICCARDI *et al.*, 2022).

Tratamento

O tratamento da cardiomiopatia isquêmica abrange diversas abordagens terapêuticas respaldadas por evidências sólidas. Para pacientes com infarto agudo do miocárdio, a reperfusão imediata da artéria afetada é crucial para reduzir o tamanho do infarto e prevenir a insuficiência cardíaca. O tratamento farmacológico inclui inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA), bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) e antagonistas dos receptores mineralocorticoides, demonstrando benefícios na prevenção da fibrose miocárdica e na melhoria da função ventricular. Além disso, medicamentos como sacubitril-valsartana,

inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2) e anakinra têm mostrado eficácia na melhoria dos desfechos em pacientes com cardiomiopatia isquêmica. A revascularização do miocárdio viável também é considerada, sendo a cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) uma opção em pacientes com anatomia coronariana apropriada. Novas abordagens, como dispositivos de suporte circulatório mecânico e controle da resposta inflamatória, oferecem promissoras perspectivas terapêuticas para melhorar a recuperação e os resultados dos pacientes (DEL BUONO *et al.*, 2022).

O tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) é um desafio devido à sua natureza heterogênea e múltiplas etiologias. A síndrome é responsável por mais da metade das hospitalizações por IC e possui vários fenótipos clínicos. Diversos fatores, incluindo diabetes e obesidade, desempenham um papel na fisiopatologia da ICFEP. O diagnóstico é complicado, mas escores como H2FPEF e HFA-PEFF foram propostos para ajudar no diagnóstico e prognóstico. O tratamento revolucionário com inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2) demonstrou benefícios significativos na redução de eventos cardiovasculares e hospitalizações por IC em pacientes com ICFEP. Além disso, outras terapias, como drogas como a dronedarona, dispositivos de *shunt* atrial e modulação do nervo esplâncnico, estão sendo investigadas para melhorar os desfechos e a qualidade de vida dos pacientes com ICFEP (RICCARDI *et al.*, 2022).

O tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr) envolve uma abordagem farmacológica baseada em medicamentos como inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs), bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA),

betabloqueadores e inibidores do receptor de angiotensina-neprilisina (ARNIs). No entanto, muitos pacientes não atingem doses-alvo ideais desses medicamentos, logo, estratégias de implementação são necessárias. Além disso, novas terapias, como inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2), finerenona e estimuladores solúveis de guanilato ciclase, mostraram benefícios significativos na redução de hospitalizações e melhora dos desfechos cardiovasculares. Terapias não farmacológicas, como intervenções dietéticas, treinamento físico, implante de desfibrilador cardíaco e terapia de ressincronização cardíaca, também desempenham um papel importante. Além disso, tratamentos percutâneos, como o reparo da válvula mitral e da válvula tricúspide, estão sendo explorados como opções para pacientes com insuficiência cardíaca grave e regurgitação valvar. Essas estratégias têm o potencial de melhorar a qualidade de vida e a sobrevida dos pacientes com ICFEr (RICCARDI *et al.*, 2022).

CONCLUSÃO

Em síntese, a IC é uma condição de crescente relevância global, impulsionada pelo envelhecimento da população e pela prevalência de fatores de risco cardiovascular. Neste estudo, exploramos diversos aspectos relacionados à prevenção, identificação, diagnóstico e tratamento dessa síndrome complexa. A epidemiologia revelou sua persistente ameaça, especialmente após eventos cardíacos isquêmicos, enfatizando a necessidade de intervenções precoces e eficazes.

Na fisiopatologia, destacou-se a importância do tamanho do infarto na disfunção ventricular pós-infarto, enfatizando a relevância da reperfusão e do controle do remodelamento ventricular. O diagnóstico evoluiu com a utilização de biomarcadores e

técnicas de imagem, enquanto o tratamento abraçou uma abordagem multifacetada, desde a terapia farmacológica tradicional até as promissoras terapias direcionadas, com destaque para os inibidores do co-transportador de sódio-glicose 2 (SGLT2) e novas intervenções não farmacológicas.

Este estudo ressalta a importância de abordagens integradas e inovações contínuas para melhorar a qualidade de vida e os resultados clínicos dos pacientes com IC, refletindo os avanços da medicina no combate a essa condição desafiadora.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CHAUDHRY, A. *et al.* Heart failure in complex congenital heart disease of the adult. *Current Cardiology Reports*, v. 24, p. 1727, 2022. doi: 10.1007/s11886-022-01788-0.

DEL BUONO, M.G. *et al.* Ischemic cardiomyopathy and heart failure after acute myocardial infarction. *Current Cardiology Reports*, v. 24, p. 1505, 2022. doi: 10.1007/s11886-022-01766-6.

GREENE, S.J. *et al.* Worsening heart failure: nomenclature, epidemiology, and future directions: JACC Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 81, p. 413, 2023. doi: 10.1016/j.jacc.2022.11.023.

NÄGELE, M.P. & FLAMMER, A.J. Heart failure after right ventricular myocardial infarction. *Current Heart Failure Reports*, v. 19, p. 375, 2022. doi: 10.1007/s11897-022-00577-8.

RICCARDI, M. *et al.* Heart failure: an update from the last years and a look at the near future. *ESC Heart Failure*, v. 9, p. 3667, 2022. doi: 10.1002/ehf2.14257.

CAPÍTULO 7

DOENÇA ARTERIAL PERIFÉRICA: O QUE HÁ DE MAIS RECENTE NA LITERATURA?

LUAN ANDRADE CARVALHO¹
EUCIMAR DA SILVA SANTANA¹
NEUSA GABRIELA SANSÃO²
EDUARDO VASCONCELOS DE SOUZA²
POLIANA ALVES DE OLIVEIRA RIBEIRO²
MARIANA JARDIM RODRIGUES²
VERÔNICA MARTINS SANCHES DE BARROS²
LUÍZA DANIELA DE TOLÊDO ARAÚJO³
LUCCA RODRIGUES PASSOS⁴
JÚLIA KALIDA DINIZ⁵
FABLINE RIBEIRO AMORIM⁵
CÉSAR RIBEIRO DA SILVA⁶
TAYNARA CIBELLE NASCIMENTO LIMA⁷
JULIANA DE OLIVEIRA E SILVA⁸
LEONARDO PEREIRA LEVADA⁹

1. Discente - Medicina - Universidade Federal do Vale do São Francisco (Univasf).

2. Discente - Medicina - Universidade Brasil.

3. Discente - Medicina - Centro Universitário (UNIPÊ).

4. Discente - Medicina - Universidade FTC.

5. Discente - Medicina - Universidade Evangélica de Goiás.

6. Discente - Medicina - Universidade de Marília (UNIMAR).

7. Discente - Medicina - Universidade Tiradentes (UNIT).

8. Médica - Graduada pela Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Pós-graduada em Cardiologia pela Faculdade IPAMED de Ciências Médicas.

9. Discente - Medicina - Universidade Federal Fluminense.

Palavras-chave:

Cardiologia; Vasos; Doença arterial periférica.

INTRODUÇÃO

A doença arterial periférica (DAP) resulta da perda isolada e/ou combinada da elasticidade arterial, agregação plaquetária patológica e aumento da incidência de complicações microvasculares, como observado em casos de hipertensão, hiperglicemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia e tabagismo. A hipertensão não controlada e de longa data reduz os efeitos vasodilatadores das células endoteliais e ativa o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), o que leva à aterosclerose hialina e perda de elasticidade arterial. O DM tipo II tem sido associado à DAP através da disfunção endotelial induzida por leucócitos. Fumar causa diminuição da vasodilatação e agregação plaquetária inadequada, levando à aterosclerose e eventos trombóticos. As complicações a longo prazo da DAP incluem isquemia e se apresentam como pulsos ausentes, cianose, úlceras que não cicatrizam e claudicação intermitente. Pode progredir para isquemia crítica de membro (CLI), sepse, amputação e morte (PARWANI *et al.*, 2023).

Os objetivos da intervenção médica são promover medidas preventivas na população, detectar a doença nas suas fases iniciais, gerir os sintomas de forma adequada e prevenir a recorrência e a mortalidade. Doença arterial nas artérias aortoiliaca, ilíaca comum e externa, femoral, poplítea, tibial anterior e posterior e pedal dorsal é abordada. Técnicas comuns de mapeamento arterial, como ultrassonografia duplex (DUS), angiografia por ressonância magnética (ARM), angiografia por subtração digital (DSA) e angiografia por tomografia computadorizada (CTA), são analisadas quanto à sua eficácia na visualização de diferentes artérias. Métodos não invasivos, como cessação do tabagismo, terapia antitrombótica e terapia com estatinas, foram pesquisados para o manejo do paciente. Intervenções endo-

vasculares e cirúrgicas também foram revisadas (PARWANI *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 DAP.

MÉTODO

O capítulo propõe uma revisão da literatura no que tange ao manejo clínico dos pacientes com DAP. 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, “Peripheral arterial disease” como estratégia de busca no PubMed. Dos 146 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 o 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.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Epidemiologia

Nosso planeta é atualmente habitado por aproximadamente 7.850 bilhões de pessoas. Com uma taxa de crescimento de 1,05% ao ano, o aumento médio da população é estimado em 81 milhões de pessoas anualmente. Enquanto isso, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), as doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de morte em todo o mundo, resultando em aproximadamente 17,9 milhões de mortes anualmente. Apesar da enormidade das doenças cardiovasculares e dos esforços

para promover a importância da sua prevenção, a nutrição continua a ser um aspecto dramaticamente subestimado na abordagem desta “pandemia de aterosclerose” (CECCHINI *et al.*, 2022).

Dados recentes da literatura mostram que a DAP afeta cerca de 240 milhões de pessoas em todo o mundo (VISONÀ *et al.*, 2022).

Números exatos sobre a prevalência de DAP não podem ser fornecidos, pois a prevalência geral de DAP varia entre 1,8 e 25%, dependendo da população estudada e do valor de corte do Índice Tornozelo Braquial (ITB). A prevalência aumenta com a idade, de 3 a 10% entre aqueles com idade entre 40 e 70 anos para 10 a 20% entre aqueles com 70 anos ou mais. As estimativas da incidência de DAP são raras; no entanto, o estudo de coorte ARIC relatou uma prevalência anual geral de DAP padronizada por idade de 10 a 13%, acompanhada de uma incidência anual geral padronizada por idade de > 25% por mil pessoas-ano. Na DAP das pernas, a gravidade clínica é estimada com a classificação de Fontaine, que é o principal determinante para encaminhamento ao especialista vascular e ponto de partida para o manejo clínico (NAGY *et al.*, 2022).

A DAP ocorreu predominantemente em indivíduos mais velhos em países de alta renda (PAR). No entanto, nos últimos anos, ocorreu uma transição epidemiológica global, de modo que muitas populações em todo o mundo são agora afetadas.

Em países de alta renda, a prevalência de DAP (sintomática e assintomática) relatada em 2013 foi semelhante em homens e mulheres e aumentou com a idade, de 5% aos 45 a 49 anos para 18% aos 85 a 89 anos. Nos países de baixo e médio rendimento (PRMB) foi encontrado um padrão comparável. O número de casos de DAP em todo o mundo entre os anos 2000 e 2010

aumentou em um quarto, para aproximadamente 200 milhões em 2010. Este aumento foi maior nos países de baixa e média renda (29%) do que nos países de alta renda (13%), resultando nos números mais altos em 2010 ocorrendo no Sudeste, regiões da Ásia e do Pacífico Ocidental. Esta tendência ascendente persiste, de modo que, em 2015, estimava-se que 236 milhões de pessoas tinham a doença (NORDANSTIG *et al.*, 2023).

Fisiopatologia

A hipertensão é uma das principais causas de formação de placa aterosclerótica. Embora a hipertensão possa ser classificada em dois grandes tipos, acredita-se que sua associação com as células endoteliais permaneça a mesma. A interação da hipertensão arterial com as células endoteliais é considerada um procedimento de mão dupla. Observa-se que a disfunção endotelial diminui a síntese de óxido nítrico, levando à diminuição da vasodilatação e, finalmente, à hipertensão. Outro regulador da pressão arterial, o SRAA, desempenha um papel importante na manutenção da pressão arterial. Embora o objetivo do SRAA seja otimizar os níveis de pressão arterial, o sistema pode ser de natureza mal adaptativa, contribuindo para a rigidez arterial devido à disfunção endotelial (PARWANI *et al.*, 2023).

Há efeitos na microcirculação devido à hiperlipidemia, diabetes mellitus e hipertensão. Além das artérias e veias, a vasculatura restante não possui as três camadas de músculo liso: túnica íntima, túnica média e túnica adventícia. Os capilares contêm pericitos, que revestem as células endoteliais e formam uma parede interrompida, permitindo trocas gasosas e nutrientes. Os pericitos secretam o fator de crescimento angiopoietina-1, que se liga ao receptor Tie-2 encontrado nas células endoteliais. Essa interação permite a liberação de fatores

antiapoptóticos, como BAD e procaspase-9, bem como fatores de sobrevivência, como survivina. Fatores como espécies reativas de oxigênio (ROS), hipóxia e neoplasia impactam negativamente a microcirculação. A interação do colesterol, diabetes mellitus e hipertensão arterial com pericitos foi discutida separadamente. A hipercolesterolemia causa a regulação negativa dos pericitos devido à diminuição da expressão de N-caderinas, bem como uma redução na NO sintase, um importante regulador necessário para o recrutamento de pericitos. A regulação negativa de fatores de crescimento, como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e a regulação positiva de leucócitos devido a ERO, também é observada na hiperlipidemia. Sabe-se também que a hiperglicemia crônica afeta a perda de pericitos, levando a danos nas células endoteliais, resultando em hipóxia e, finalmente, em neovascularização. Isso, por sua vez, leva à retinopatia diabética (RD), uma das primeiras complicações do diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Ao contrário da hiperlipidemia e do DM2, a hipertensão arterial resulta na proliferação de pericitos. Isso se deve à superexpressão de fatores de crescimento, como fator de crescimento de fibroblastos-2 e interleucina-6. Apesar de uma superproliferação de pericitos, o resultado final é a disfunção capilar. As complicações microvasculares complicam ainda mais o perfil do paciente com DAP (PARWANI *et al.*, 2023).

Embora seja geralmente aceito que a aterosclerose é caracterizada pela acumulação de lipídios e inflamação na camada íntima da parede do vaso arterial, a sua patogênese permaneceu controversa durante décadas. A aterosclerose é complexa e acredita-se que seja causada por um conjunto de interações entre lipídios, células imunológicas, plaquetas e endotélio, resultando no desenvolvimento de

placa aterosclerótica e sinalização pró-inflamatória na parede arterial. A liberação de quimiocinas, citocinas e vesículas extracelulares (EVs) impulsiona ainda mais o crescimento da placa aterosclerótica pelo recrutamento contínuo de células imunes. Quando as lesões ateroscleróticas crescem, a hipóxia resulta em morte celular, formação de núcleo necrótico e angiogênese em placas. Além disso, essas interações resultam na troca fenotípica de células musculares lisas vasculares (VSMCs), causando migração, proliferação e subsequente calcificação iniciada por vesículas extracelulares. Além da inflamação e dos lipídios, os fatores de coagulação ativados (estado pré-trombótico) foram agora aceitos como fatores-chave na gênese e progressão da doença vascular. Os fatores de coagulação ativados (F) IIa e Xa sinalizam através de uma família de receptores celulares ativados por protease (PARs), PAR1–4. Os PARs são amplamente distribuídos nas células vasculares em condições normais e são superexpressos durante a aterogênese. A ativação proteolítica de PARs por FIIa ou FXa resulta na ativação de uma via canônica da proteína G, e as vias de sinalização a jusante influenciam múltiplos eventos específicos de células regulados pela transcrição, incluindo proliferação, inflamação, migração, adesão e apoptose (NAGY *et al.*, 2022).

Tratamento

Recomenda-se uma dieta saudável, exercícios regulares e a cessação do tabagismo como medidas preventivas primárias. Terapias hipolipemiantes, incluindo estatinas, são recomendadas para controlar o colesterol. O tratamento anti-hipertensivo é importante, especialmente para pacientes com pressão arterial elevada. O tratamento antiplaquetário é benéfico para DAP sintomática e a combinação de rivaroxabana e aspirina é sugerida em certos

casos. O controle rigoroso da glicose é recomendado para pacientes com DAP e diabetes. Em relação aos sintomas de claudicação intermitente (CI), o exercício é fundamental, e alguns medicamentos como cilostazol e pentoxifilina podem ser considerados, embora a documentação seja limitada. A revascularização de membros inferiores é uma opção para pacientes com DAP, especialmente aqueles com claudicação intermitente ou isquemia crítica de membros. A escolha entre procedimentos cirúrgicos e endovasculares depende da avaliação individual do paciente. No entanto, a falta de evidências de alta qualidade torna a decisão variável. Finalmente, terapias de angiogênese, incluindo terapia de genes e terapia celular, foram estudadas, mas resultados consistentes e conclusivos ainda não foram alcançados. A terapia de genes e a terapia celular têm mostrado resultados variáveis em ensaios clínicos. Em suma, a pesquisa mostrou que há várias estratégias de tratamento para pacientes com DAP, incluindo mudanças no estilo de vida, medicamentos e opções cirúrgicas, além de terapias emergentes, como a angiogênese terapêutica (NORDANSTIG *et al.*, 2023).

O tratamento da doença arterial periférica (DAP) envolve principalmente o uso de agentes antiplaquetários, como o clopidogrel, para prevenção secundária da aterosclerose sintomática. Após intervenções percutâneas, a dupla inibição plaquetária é prescrita por um curto período, seguida de uma terapia antiplaquetária única vitalícia. Para casos específicos, como a aterosclerose da artéria carótida, o uso de clopidogrel é rotineiro, enquanto a anticoagulação oral é indicada apenas em cirurgias de revascularização venosa. Recentemente, estudos clínicos sugeriram que agentes an-

titrombóticos, como a rivaroxabana, além de reduzirem o risco de trombose, fornecem suporte cardiovascular, sendo incluídos nas diretrizes de tratamento. Além disso, novos alvos terapêuticos estão sendo explorados, incluindo a inibição de FXI(a) ou FXII(a) e terapias anti-inflamatórias, com o objetivo de encontrar abordagens mais seguras e específicas para combater a aterosclerose, embora permaneçam desafios na identificação de terapias eficazes (CECCHINI *et al.*, 2022).

CONCLUSÃO

A DAP é uma condição complexa com múltiplos fatores de risco, incluindo hipertensão, diabetes, hiperlipidemia e tabagismo, que contribuem para sua patogênese. Ela apresenta uma alta prevalência global e está associada a complicações microvasculares graves.

O manejo clínico da DAP é multifacetado e envolve medidas preventivas, diagnóstico precoce, controle de fatores de risco, terapias medicamentosas e intervenções cirúrgicas quando necessário. Novas abordagens terapêuticas, como a combinação de agentes antiplaquetários e anticoagulantes, estão sendo exploradas para melhorar os resultados dos pacientes. Além disso, a pesquisa continua em busca de alvos terapêuticos mais seguros e eficazes para enfrentar a aterosclerose subjacente à DAP.

A compreensão sobre epidemiologia, fisiopatologia e opções de tratamento da DAP é essencial para melhorar a qualidade de vida dos pacientes e reduzir sua morbidade e mortalidade. Portanto, o conhecimento atualmente disponível destaca a importância da prevenção, diagnóstico precoce e abordagens terapêuticas inovadoras no manejo da DAP.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CECCHINI, A.L. *et al.* Dietary risk factors and eating behaviors in peripheral arterial disease (PAD). *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, p. 10814, 2022. doi: 10.3390/ijms231810814.

NAGY, M. *et al.* Integrating mechanisms in thrombotic peripheral arterial disease. *Pharmaceuticals*, v. 15, p. 1428, 2022. doi: 10.3390/ph15111428.

NORDANSTIG, J. *et al.* Peripheral arterial disease (PAD): a challenging manifestation of atherosclerosis. *Preventive Medicine*, v. 171, p. 107489, 2023. doi: 10.1016/j.ypmed.2023.107489.

PARWANI, D. *et al.* Peripheral arterial disease: a narrative review. *Cureus*, v. 15, e40267, 2023. doi: 10.7759/cureus.40267.

VISONÀ, A. *et al.* Bleeding risk in patients with peripheral arterial disease. *Life*, v. 13, p. 47, 2022. doi: 10.3390/life13010047.

CAPÍTULO 8

EFEITOS CARDIOVASCULARES DO EXERCÍCIO FÍSICO NA SÍNDROME DE MARFAN

RAFAELA MACHADO DE SOUZA¹
MARIANA MOREIRA DE OLIVEIRA¹
JUCELINO LIBARINO DOS SANTOS JUNIOR¹
ANA CAROLINE RODRIGUES SILVA¹
ISABELA MACHADO DE SOUZA¹
MARIA CAROLINE TURATE FELGUEIRA¹
ANA CAROLINA DUTRA DE SOUSA¹
RAYANE ALVES CRUZ¹
CAMILA BENTO SOARES MIRANDA¹
RAINY DA SILVA ROGÉRIO¹
ISABELA CRISTINA CARDOSO DAMASIO¹
LUCAS DE DEUS BORGES¹
JOÃO IVO DE FREITAS LINS RIBEIRO FIRMO¹

1. Discente - Medicina - Centro Universitário Alfredo Nasser.

Palavras-chave:

Exercício físico; Síndrome de Marfan; Efeitos cardiovasculares.

INTRODUÇÃO

A síndrome de Marfan (SM) é uma doença de caráter genético autossômica dominante, com alteração do braço longo do cromossomo 15. Os portadores desta doença têm alteração no gene fibrilina-1 (FBN-1), responsável pela formação da fibrilina. Esta proteína é componente importante na estrutura das artérias, sem ela, as túnicas das artérias tendem a ser mais finas e consequentemente menos elásticas e fracas. O gene também é responsável pela contenção do crescimento ósseo e fixação e sustentação do cristalino. Trata-se de uma doença com alterações sistêmicas (DIETZ, 1993-2016; LOEYS & DIETZ, 1993-2016).

O diagnóstico principal é clínico, baseando-se em três características que o grupo desenvolve, sendo elas: aneurisma de artéria aórtica, podendo até ter ruptura; estatura alta com membros longos, sem repercussão hormonal; e luxação do cristalino. Através do acompanhamento genético é possível confirmar a alteração da FBN-1 e investigar suas mutações (DE PAEPE *et al.*, 1996).

O tratamento desta doença é farmacológico ou, em alguns casos, cirúrgico. O uso de betabloqueadores é indicado para diminuir a pressão arterial na artéria aórtica e evitar sua ruptura. A longo prazo, os medicamentos betabloqueadores podem ter efeitos colaterais, sendo os mais limitantes fadiga, hipotensão postural e broncoespasmo. O procedimento cirúrgico envolve a colocação de um enxerto quando há dilatação ou dissecção em estágio avançado (MAGALHÃES *et al.*, 2015; ALBUQUERQUE *et al.*, 2004).

Reabilitação cardíaca é um método não invasivo de tratamento que envolve uma equipe multidisciplinar, cujo objetivo é garantir integridade física, social e psicológica ao

indivíduo. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a reabilitação cardíaca deve garantir assistência ao paciente para que ele consiga com o seu próprio esforço integrar-se à comunidade. Isso porque o exercício físico utilizado na reabilitação gera alterações e/ou adaptações fisiológicas (metabólicas, na função ventricular, pressão arterial, consumo de oxigênio) resultantes de uma alta demanda energética exigida provocada pelo estresse fisiológico. Com o tempo, estas alterações tendem a virar crônicas e a intensidade do exercício deve ser ajustada para provocar novas adaptações, promovendo melhor efetividade do treinamento que deve ser protocolado, contínuo, com carga e velocidade progressiva (MORAES *et al.*, 2005).

Apesar dos benefícios, há contraindicações relativas e absolutas à reabilitação cardíaca. A SM é uma contraindicação relativa por conta da presença de aneurismas de aorta que é considerada uma contraindicação absoluta para inclusão deste tipo de paciente em um programa de reabilitação, mas deve ser levado em consideração o nível de gravidade e a associação com a dissecção aórtica (HERDY *et al.*, 2014).

Visto que a elevação acentuada da pressão arterial se mostra como uma contraindicação à atividade física, bem como um impedimento à prática de exercício, ficando restrita a prática de alguns esportes de acordo com o grau de contato físico e exposição ao estresse físico (**Quadro 8.1**), nos interessou entender o comportamento desta e de outras variáveis cardiovasculares para que, diante da necessidade de abordagem destes indivíduos, tenhamos mais segurança na aplicação dos exercícios terapêuticos (MARON *et al.*, 2004).

Quadro 8.1 Nível de atividade, de acordo com intensidade e contato, que deve se ter atenção segundo a *The Marfan Foundation**

Nível de contato	Atividade física
Contato elevado	Basquete, boxe, hóquei em campo, futebol, hóquei no gelo, artes marciais, rodeio, futebol, wrestling.
Contato limitado	Beisebol, ciclismo (intenso), ginástica, passeios a cavalo, patinagem, softball, squash, vôlei
Sem contato: intensidade média para alta	Dança aeróbica (alto impacto), correndo (rápido), levantamento de peso
Sem contato: Intensidade moderada	Dança aeróbica (baixo impacto), ciclismo (lazer), natação (lazer), tênis de mesa, tênis

Legenda: *Physical activity guidelines*. **Fonte:** Marfan Foundation.

O objetivo deste trabalho foi verificar, por meio de uma revisão bibliográfica, as respostas cardiovasculares frente ao exercício físico na síndrome de Marfan.

MÉTODO

Nossa busca baseou-se em estudos experimentais utilizando os descritores em português e inglês, com os seguintes termos: exercício (“*exercise*”) e síndrome de Marfan (“*Marfan Syndrom*”), conectados pelo booleano AND.

Essa busca foi realizada de dezembro de 2015 a junho de 2016 e as bases de dados consultadas foram PUBMED, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Cochrane Library e Physiotherapy Evidence Database (PEDro).

- Critérios de inclusão:

- Estudos experimentais com pacientes diagnosticados com SM, contendo ou não histórico clínico de cirurgia de revascularização de aorta;

- Estudos que associaram atividade física (qualquer tipo de atividade) ao tratamento da SM;

- Estudos protocolados;

- Na equipe responsável, deve constar pelo menos um fisioterapeuta.

- Critérios de exclusão:

- Todos os estudos nos quais os pacientes eram diagnosticados com aneurisma de aorta não associado à SM;

- Estudos experimentais que não abordassem o exercício físico no tratamento dos pacientes com SM;

Os dados extraídos dos três artigos selecionados nesta pesquisa foram apresentados de forma descritiva a seguir.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados 109 artigos, que tiveram seus títulos lidos. Após análise dos mesmos, foram selecionados apenas três trabalhos pertinentes ao tema escolhido, com sucesso de busca apenas nas bases PUBMED e BVS. Nas demais não foram encontrados artigos.

Dos estudos recuperados, 54 eram duplicados, 51 não atendiam aos critérios de inclusão e um era uma republicação. Assim, foram incluídos apenas três artigos para revisão.

A leitura da versão “*full text*” dos três artigos só foi possível com o contato com o pesquisador principal das publicações, que disponibilizou os três estudos via e-mail.

Os três artigos encontrados pertencem ao mesmo grupo de pesquisadores, que abordam de forma diferente a exposição do portador de síndrome de Marfan à atividade física (**Quadro 8.2**).

Quadro 8.2 Efeitos cardiovasculares em pacientes com SM expostos ao exercício físico, com base nos artigos selecionados

Autor	Objetivo	Resultado
Medeiros <i>et al.</i> (2012)	Verificar a resposta do remodelamento cardíaco no exercício físico	Foi demonstrada uma diminuição do remodelamento cardíaco, mas não foi possível explicar exatamente qual efeito fisiológico no exercício físico causou esse antirremodelamento
Peres <i>et al.</i> (2010)	Comparar a resposta da velocidade da onda de pulso entre um grupo com síndrome de Marfan e um com indivíduos normais após realização do teste submáximo	Não houve diferença significativa na variação do pulso elétrico antes e pós-teste submáximo, em comparação a indivíduos que não possuem a doença
Peres <i>et al.</i> (2016)	Analisar o tempo de recuperação cardíaca após o exercício submáximo e o risco	Os pacientes tiveram uma redução no tempo de recuperação, sugestiva de uma disfunção autossômica e pelo déficit cronotrópico

É certo que alterações morfológicas na artéria podem causar cardiopatias secundárias e modificações estruturais no músculo cardíaco. O paciente com síndrome de Marfan, ao longo do tempo, pode ou não desenvolver cardiopatias secundárias sua deficiência genética, mas nada impede que esta patologia seja de origem primária. O aneurisma arterial, como já foi dito, é a principal complicação cardiovascular e fator incapacitante das atividades físicas. Em contrapartida, é possível encontrar pacientes que desenvolvem remodelamento cardíaco por aumentos pressóricos ou volumétricos no coração. O remodelamento cardíaco é uma alteração de formação e quantidades dos miócitos, podendo levar a uma hipertrofia concêntrica, resultante de aumento de pressão, ou uma hipertrofia excêntrica, devido ao aumento de volume (ISSA *et al.*, 2007).

Medeiros *et al.* (2012) relatam o caso de uma paciente que apresenta um remodelamento cardíaco resultante de uma hipertrofia excêntrica, que faz uso de medicamentos betabloqueadores e inibidores de ECA, estes que, pela literatura, têm seu efeito comprovado no anti-remodelamento cardíaco. No entanto, nos últimos dois anos pré-iniciação, o paciente apresenta um aumento da geometria cardíaca e espessura de suas paredes. Nos primeiros dois

anos pós-inclusão, já era possível verificar anti-remodelamento cardíaco e diminuição geométrica do coração nos exames de rotina, demonstrando um resultado benéfico após a prática de exercícios físicos.

Peres *et al.* (2010) comparam a velocidade de onda de pulso (VOP) entre dois grupos, um com síndrome de Marfan e outro grupo-controle com indivíduos normais. No estudo, não foram vistas alterações significantes na VOP pré e pós-exercícios de intensidade submáxima. A VOP é uma onda de pressão gerada com a ejeção ventricular que percorre do coração em sentido às artérias. Quanto menor a complacência e maior o enrijecimento da artéria, maior será a VOP. Um aumento da VOP pode ocasionar um estresse maior do coração e aumento da hipertrofia. Neste grupo de pacientes com SM, o aneurisma era mínimo ou não existente em alguns casos.

Peres *et al.* (2016) comparam a frequência cardíaca de recuperação do primeiro minuto (FCR1) após a realização de um teste submáximo entre um grupo de pacientes com síndrome de Marfan e um grupo-controle com indivíduos normais. Estudos demonstram que uma $FCR1 \leq 12$ bpm é um forte preditor de mortalidade e morbidade por disfunção dos tônus vagais cardíacos. Após correlação entre

os dois grupos não foram apontadas diferenças significativas entre as FCR1.

CONCLUSÃO

Os pacientes que participaram dos estudos não apresentaram piora do quadro clínico ou alterações cardiovasculares inesperadas. As

diretrizes de reabilitação cardiovascular contraindicam a prática de exercícios físicos para estes pacientes. Os benefícios que a prática da atividade física traz para os demais grupos populacionais podem ser melhor discutidos com os profissionais de saúde envolvidos, favorecendo uma ampla inclusão deste paciente nas atividades físicas fisioterapêuticas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALBUQUERQUE, L.C. *et al.* Diretrizes para a cirurgia das doenças da aorta. *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*, v. 82, 2004. doi: 10.1590/S0066-782X2004001100003.
- DE PAEPE, A. *et al.* Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, v. 62, p. 417, 1996. doi: 10.1002/(SICI)1096-8628(19960424)62:4<417::AID-AJMG15>3.0.CO;2-R.
- DIETZ, H.C. Marfan Syndrome GeneReview. Seattle: University of Washington, 1993-2016.
- HERDY, A.H. *et al.* Diretriz Sul-Americana de Prevenção e Reabilitação Cardiovascular. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 103, 2014. doi: 10.5935/abc.2014S003.
- ISSA, V.S. *et al.* Effects of bisoprolol on cardiac function and exercise in patients with heart failure. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 88, p. 340, 2007. doi: 10.1590/S0066-782X2007000300014.
- LOEYS, B.L. & DIETZ, H.C. Loeys-Dietz Syndrome GeneReviews. Seattle: University of Washington, 1993-2016.
- MAGALHÃES, C.C. *et al.* Tratado de cardiologia SOCESP. 3. ed. Barueri: Manole, 2015.
- MARON, B.J. *et al.* Working Groups of the American Heart Association Committee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention; Councils on Clinical Cardiology and Cardiovascular Disease in the Young. Recommendations for physical activity and recreational sports participation for young patients with genetic cardiovascular diseases. *Circulation*, v. 109, p. 2807, 2004. doi: 10.1161/01.CIR.0000128363.85581.E1.
- MEDEIROS, W.M. *et al.* Effect of a physical exercise program in a patient with Marfan syndrome and ventricular dysfunction. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 98, e70, 2012.
- MORAES, R.S. *et al.* Diretriz de Reabilitação Cardíaca. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 84, 2005.
- PERES, P. *et al.* Immediate effects of submaximal effort on pulse wave velocity in patients with Marfan syndrome. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 43, p. 397, 2010. doi: 10.1590/S0100-879X2010007500021.
- PERES, P. *et al.* Abnormal heart rate recovery and deficient chronotropic response after submaximal exercise in young Marfan syndrome patients. *Cardiology in the Young*, v. 26, 2016. doi: 10.1017/S1047951115002322.

CAPÍTULO 9

FEBRE REUMÁTICA: UM ALERTA SILENCIOSO PARA AS COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES

JOANNE CONCEIÇÃO MARTINS ARAGÃO COSTA DIAS¹
AMANDA SASSE²

GEOVANA MANOELA BRAGA CRUCIOL³

THIAGO GABAN TRIGUEIRO⁴

BÁRBARA MARIA ROCHA PONTE⁵

HELOÍSA MACEDO DE ARAÚJO MATIAS DA COSTA⁴

GISELLA RAMOS MESQUITA⁵

NATÁLIA NUNES DA CUNHA⁶

EUGÊNIO FROTA DE ALMEIDA NETO⁷

GABRIELA SACRAMENTO TENÓRIO COSTA¹

THIAGO MORAIS DA COSTA¹

MARIANA MEDEIROS DE SOUSA⁸

LUIZ PEDRO BOSCHETTI⁸

ANA CLARA OLIVEIRA LIMA¹

NATHÁLIA LINS SAMPAIO ARAÚJO¹

MARIA EDUARDA FONSECA DE MELO¹

FELIPE MOURA SANTOS¹

1. Discente – Medicina na Universidade Tiradentes.

2. Discente – Medicina na Faculdade São Leopoldo Mandic.

3. Discente – Medicina no Centro Universitário do Pará.

4. Discente – Medicina na Universidade Potiguar.

5. Discente – Medicina no Centro Universitário INTA.

6. Discente – Medicina na Universidade Católica de Pelotas.

7. Discente – Medicina na Universidade do Estado do Pará.

8. Discente – Medicina na Universidade Federal Rural do Semi-Árido.

Palavras-chave:

Febre reumática; Cardiopatia; Estreptococos.

INTRODUÇÃO

A febre reumática (FR) representa uma doença tropical negligenciada, apesar de seu impacto substancial em termos de pacientes afetados e seu potencial para desencadear complicações graves, incluindo a doença cardíaca reumática (DCR). Esta enfermidade, cuja etiologia está associada ao estreptococo do grupo A, apresenta um desafio diagnóstico significativo, devido à diversidade de manifestações clínicas e ausência de exames laboratoriais específicos ou patognomônicos para a condição. O impacto cardiovascular é caracterizado por sua natureza pancardíaca, influenciando todas as camadas do coração, a saber, miocárdio, pericárdio e endocárdio. Neste contexto, uma das consequências de maior relevância identificadas é a valvopatia mitral.

Um levantamento no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HCFMUSP), com dados da fila cirúrgica de 2018 com 950 pacientes, mostra que 44% dos pacientes possuem valvopatia de etiologia reumática. Dos pacientes reumáticos, 42% têm cirurgia cardíaca prévia, porcentagem bem maior que valvopatas de etiologia não reumática (26%). A doença reumática, desta forma, acarreta um dos maiores custos para o Sistema Único de Saúde e para a comunidade em geral, pois acomete indivíduos muito jovens e frequentemente determina múltiplas internações hospitalares e cirurgias (JATENE *et al.*, 2022).

Portanto, a FR, apesar de sua negligência, continua sendo um desafio clínico e de saúde pública. O estudo dessa patologia é essencial, não apenas para aprimorar o diagnóstico e tratamento precoces, mas também para reduzir o impacto devastador da DCR, contribuindo para a promoção da saúde cardiovascular em

escala global. Por isso, o objetivo deste estudo é contemplar a fisiopatologia da febre reumática e suas consequências no aparelho cardiovascular.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa realizada no período de agosto a setembro, por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed, SciELO, Google Scholar e Medline. Foram utilizados os descritores: Febre Reumática, Cardiopatia, Valvopatia e Streptococcus. Desta busca, foram encontrados 298 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção. Além disso, utilizou-se o DATASUS para compor o estudo epidemiológico da revisão.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês, português e espanhol, publicados no período de 2018 a 2023, que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão, meta-análise, coorte, 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, porém, que apresentavam forte impacto científico foram selecionados.

Após os critérios de seleção restaram sete artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando fisiopatologia da febre reumática, cardiopatia reumática crônica e profilaxia da febre reumática.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Febre reumática

A febre reumática é uma doença inflamatória multissistêmica aguda imunomediada que costuma ocorrer de 10 dias a 6 semanas após faringite por estreptococos do grupo A em um hospedeiro suscetível e com determinados fatores ambientais. Ocorre com mais frequência em crianças entre 5 e 15 anos, mas pode ocorrer na meia-idade (KUMAR *et al.*, 2013).

Os dados epidemiológicos apontam, entre janeiro de 2018 e julho de 2023, os casos de

internações por febre reumática aguda entre 1.617 crianças e adolescentes entre 5-14 anos, sendo a região Nordeste responsável por 42,7% dos casos. Também é importante ressaltar a presença da FR em 1.341 internações de adultos entre os 50-59 anos e 1.348 internações de idosos entre os 60-69 anos (**Tabela 9.1**), seja por conta das complicações nos sistemas secundários ou por conta da subnotificação em idades mais jovens (DATASUS, 2023).

Tabela 9.1 Internações por febre reumática

Região	5 a 9 anos	10 a 14 anos	50 a 59 anos	60 a 69 anos
Norte	129	139	92	86
Nordeste	313	437	362	315
Sudeste	187	215	590	627
Sul	39	42	165	203
Centro-Oeste	6	51	132	117

Fonte: DATASUS, 2023.

Como dito anteriormente, os antígenos estreptocócicos, como a proteína M e o antígeno de carboidrato (N-acetil-beta-D-glucosamina) produzem anticorpos que reagem de forma cruzada com proteínas cardíacas humanas, como a miosina e laminina, e resultam em lesão mediada humoral. Fatores genéticos, como alelos HLA classe II (DR, DQ), alo antígeno específico de células B (D8/17), polimorfismos genéticos (TNF- α , interleucinas, TGF B1 etc.) foram propostos para contribuir para esta suscetibilidade do hospedeiro (ARVIND & RAMAKRISHNAN, 2020).

A suscetibilidade do hospedeiro à infecção é, provavelmente, poligênica. Gêmeos mono-igóticos demonstram um risco de concórdância superior a 40% à febre. Alelos de antígenos leucocitários humanos e polimor-

fismos do fator de necrose tumoral desempenham um papel na suscetibilidade genética ao desenvolvimento da infecção. Um estudo realizado em oito países da Oceania sugeriu que um alelo na cadeia pesada de imunoglobulinas está associado à suscetibilidade à doença (CHOWDHURY *et al.*, 2023).

O diagnóstico da FR é feito pelos critérios de Jones de 2015, sendo preciso cumprir 2 critérios maiores ou 1 maior e 2 menores para diagnosticar uma infecção primária e 2 critérios maiores ou 1 critério maior e 2 menores ou 3 critérios menores (**Quadro 9.1**). Culturas faríngeas para estreptococos podem ser negativas quando a doença começa. Anticorpos para uma ou mais enzimas estreptocócicas, tais como estreptolisina O e DNase B, podem ser detectados no soro da maioria dos pacientes com FR (ARVIND & RAMAKRISHNAN, 2020).

Quadro 9.1 Critérios de Jones

	População de baixo risco	População de risco moderado/alto
Definição	Incidência anual de IRA ≤ 2 por 1.00.000 crianças em idade escolar ou prevalência de DCR em todas as idades ≤ 1 por 1.000	Aqueles que não preenchem os critérios de baixo risco
Principais manifestações		
• Manifestações conjuntas • Cardite	Poliartrite Clínico e/ou subclínico Coréia Eritema marginado Nódulos subcutâneos	Poliartrite e/ou poliartralgia Monoartrite Clínico e/ou subclínico Coréia Eritema marginado Nódulos subcutâneos
Manifestações menores		
• Cardite • Artralgia • Febre • Marcadores inflamatórios	Prolongamento de PR (ajustado por idade) Poliartralgia $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ VHS ≥ 60 mm na primeira hora e/ou PCR $\geq 3,0$ mg/dl	Prolongamento de PR (ajustado por idade) Monoartralgia $\geq 38^{\circ}\text{C}$ VHS ≥ 30 mm na primeira hora e/ou PCR $\geq 3,0$ mg/dl
Evidência de apoio de infecção antecedente por GAS		
	• Aumento ou aumento do título de antistreptolisina O ou outros anticorpos estreptocócicos (anti DNaseB) • Cultura de garganta positiva para GAS ou antígeno de carboidrato de GAS rápido positivo	
Primeiro episódio de IRA: 2 maiores ou 1 maior mais 2 menores (na presença de evidências de apoio)		
Recorrência: 2 maiores ou 1 maior mais 2 menores ou 3 menores (na presença de evidências de apoio)		

Legenda: IRA: febre reumática aguda; CRP: proteína C reativa; VHS: velocidade de hemossedimentação; GAS: Streptococcus do grupo A. **Fonte:** ARVIND & RAMAKRISHNAN, 2020.

As principais manifestações clínicas são poliartrite migratória das grandes articulações, pancardite (miocardite, pericardite ou endocardite), nódulos subcutâneos, eritema *marginatum* e coreia de Sydenham, um distúrbio neurológico com movimentos involuntários rápidos (KUMAR *et al.*, 2013).

A poliartrite migratória é apontada em 40-70% dos episódios de FR e é descrita como a presença de edema e dor em duas grandes articulações subsequentes, como joelhos, tornozelos, cotovelos e punhos. Porém, esse achado está se tornando menos comum e a monoartrite e as artralgias são mais frequentes. A pancardite é uma manifestação precoce responsável pela maioria dos casos de estenose mitral. Os nódulos cutâneos são lesões

nodulares redondas, firmes e insensíveis, ocorrendo principalmente em proeminências ósseas como cotovelos, punhos, joelhos, tornozelos e processos espinhosos (**Figura 9.1**). O eritema *marginatum* é uma erupção maculopapular rosa brilhante, indolor, com bordas serpiginosas e clareamento central (**Figura 9.2**). A coreia de Sydenham é caracterizada por movimentos involuntários e sem propósito e labilidade emocional, podendo ser uma manifestação tardia ou até 6 meses após uma faringite por estreptococos e, de forma rara, pode ser a única manifestação da febre reumática aguda (ARVIND & RAMAKRISHNAN, 2020; AUWAERTER, 2022; POONIA *et al.*, 2019).

Figura 9.1 Nódulos cutâneos



Legenda: Sinal clínico de febre reumática. **Fonte:** POONIA *et al.*, 2019.

Figura 9.2 Eritema *marginatum*



Legenda: Sinal clínico de febre reumática. **Fonte:** AUWAERTER, 2022.

O manejo da febre reumática aguda concentra-se no tratamento da faringite pelos estreptococos, tratamento das suas manifestações, prevenção de recorrências e educação do paciente e família. Inicia-se com a adoção de medidas para eliminar o *Streptococcus* do Grupo A da corrente sanguínea, independentemente da presença de sintomas de dor de garganta. A penicilina é o antibiótico de escolha para esse propósito, visto que a maioria das cepas são sensíveis a essa substância (ARVIND & RAMAKRISHNAN, 2020).

A abordagem principal no tratamento da FR concentra-se em fornecer cuidados de suporte

para alívio dos sintomas. Durante um período de 4 a 6 semanas, recomenda-se repouso na cama e limitação da atividade física em casos de cardite. A febre pode ser controlada com o uso de paracetamol ou aspirina; no entanto, em situações de incerteza, a aspirina geralmente é evitada, pois pode obscurecer certos aspectos clínicos e dificultar o diagnóstico preciso da IRA (ARVIND & RAMAKRISHNAN, 2020).

A terapia anti-inflamatória é introduzida na forma de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) ou esteroides. A prednisona é o esteroide preferido em pacientes com cardite, sendo administrada na dose de 2 mg/kg/dia. O

curso da terapia geralmente se estende por 4 semanas, mas pode ser prolongado até 12 semanas em casos de cardite grave. A aspirina é o AINE de escolha e é prescrita na dose de 180–100 mg/kg/dia, dividida em três a quatro doses (ARVIND & RAMAKRISHNAN, 2020).

Cardiopatia reumática crônica

Posteriormente, como a principal sequela da progressão da infecção, pode surgir uma cardiopatia reumática crônica (CPR) caracterizada por uma valvopatia fibrótica deformante, envolvendo principalmente a válvula mitral e sendo praticamente a única causa de estenose mitral (KUMAR *et al.*, 2013).

Do ponto de vista imunológico, após cerca de 2 ou 3 semanas da infecção reumática aguda pelo *Streptococcus*, a resposta imune adaptativa é gerada através do recrutamento de anticorpos e células TCD4+ que irão se dirigir contra as proteínas M estreptocócicas. No entanto, por mais que seja uma resposta relativamente específica, pode haver reações cruzadas das células de defesa com os autoantígenos cardíacos e causar uma autoimunidade cardíaca. Após a resolução da inflamação aguda, lesões fibróticas crônicas são as consequências previsíveis da cicatrização resolutive (KUMAR *et al.*, 2013).

As características do acometimento cardiovascular durante a febre reumática aguda e da cardiopatia reumática crônica consistem em lesões inflamatórias focais encontradas em vários tecidos e, no coração, são caracterizadas por focos de linfócitos T e plasmócitos chamados de nódulos de Aschoff (**Figura 9.3B**), como também de grandes macrófagos ativados chamados de células de Anitschkow, ambos os achados podem ser encontrados em quaisquer das três camadas do coração,

ocasionando a chamada pancardite (KUMAR *et al.*, 2013).

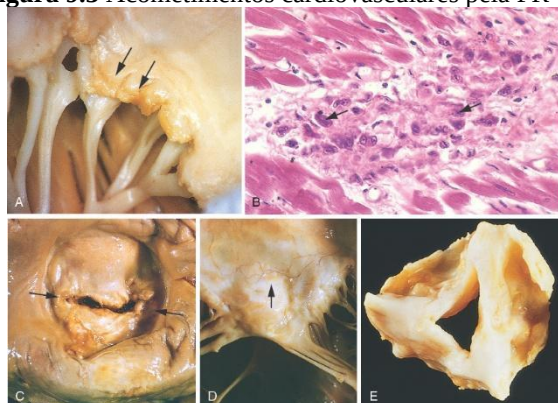
Na CPR crônica também podem conter necrose fibrinoide nas cúspides ou cordas tendíneas derivada da inflamação do endocárdio e vegetações de 1 a 2 mm acima das linhas de fechamento (**Figura 9.3A**). A valva mitral é a principal envolvida e é afetada de modo isolado em cerca de dois terços dos casos e em outros 25% é afetada com a valva aórtica (**Figura 9.3E**), alterações na tricúspide e na pulmonar são raras. As alterações cardinais da mitral na CPR crônica são espessamento de folheto, fusão e encurtamento comissural e espessamento e fusão das cordas tendíneas (**Figura 9.3D**) (KUMAR *et al.*, 2013).

Na estenose mitral reumática, ocorre a calcificação e a formação de fibras que atravessam as comissuras valvares, resultando na criação de estreitamentos em forma de “boca de peixe” (**Figura 9.3C**). Quando a estenose é significativa, o átrio esquerdo começa a dilatar progressivamente, podendo acumular trombos nas paredes, os quais têm potencial para causar embolias. A presença de congestão crônica nos pulmões pode desencadear modificações vasculares e parenquimatosas ao longo do tempo, eventualmente levando à hipertrofia do ventrículo direito. É importante destacar que a estenose mitral pura isolada praticamente não afeta o ventrículo esquerdo (KUMAR *et al.*, 2013).

Do ponto de vista microscópico, as válvulas exibem sinais de inflamação aguda em processo de organização, acompanhada de neovascularização pós-inflamatória e fibrose que atravessa todas as camadas dos folhetos, resultando na desorganização da sua estrutura. Notavelmente, nódulos de Aschoff são raramente identificados em amostras cirúrgicas ou em tecidos de necropsia de pacientes com cardiopatia reumática crônica, devido aos longos

intervalos que se passam entre o evento inicial e o desenvolvimento da deformidade crônica (KUMAR *et al.*, 2013).

Figura 9.3 Acometimentos cardiovasculares pela FR



Legenda: Cardiopatia reumática aguda e crônica. A: Valvulite mitral reumática aguda sobreposta à cardiopatia reumática crônica. B: Fotomicrografia de um nódulo de Aschoff em um paciente com cardite reumática aguda. C e D: Estenose mitral com espessamento fibroso difuso e distorção dos folhetos valvares e fusão comissural (setas, C) e espessamento das cordas tendíneas (D). E: Amostra de estenose aórtica reumática ressecada cirurgicamente demonstrando espessamento e distorção das cúspides com fusão comissural. **Fonte:** KUMAR *et al.*, 2013.

As manifestações clínicas da CPR aparecem anos ou mesmo décadas após o episódio inicial de FR e dependem de quais valvas estão envolvidas. A CPR pode apresentar sopros cardíacos, hipertrofia e dilatação cardíaca e insuficiência cardíaca, arritmias (particularmente, fibrilação atrial no contexto de estenose mitral), complicações tromboembólicas e endocardite infecciosa. O reparo cirúrgico ou a substituição das valvas doentes melhorou muito as perspectivas para pessoas com CPR com um prognóstico a longo prazo altamente variável (KUMAR *et al.*, 2013).

A estenose mitral apresenta-se de 20 a 40 anos após um episódio de FR com sintomas comuns como ortopneia e dispneia paroxística noturna. Além disso, os pacientes podem apresentar palpitações, dor torácica, hemoptise, tromboembolismo quando o volume atrial

esquerdo está aumentado, ascite, edema e hepatomegalia (se houver desenvolvimento de insuficiência cardíaca direita).

O tratamento da estenose mitral envolve terapia médica, valvoplastia mitral percutânea e terapia cirúrgica. Atualmente, nenhuma terapia médica pode aliviar uma obstrução fixa da válvula mitral. A terapia médica tem como objetivo prevenir a endocardite, diminuir novos casos de febre reumática, melhorar os sintomas e diminuir o risco tromboembólico. A profilaxia da febre reumática com penicilina benzatina é o tratamento de prevenção primária em pacientes com faringite estreptocócica.

Profilaxia primária da febre reumática

A prevenção eficaz da FR é fundamental para evitar surtos da doença. Isso pode ser alcançado por meio da profilaxia primária, que consiste em identificar e tratar adequadamente as infecções por estreptococos beta-hemolíticos do grupo A na orofaringe, impedindo que indivíduos suscetíveis desenvolvam a FR. Essa abordagem é crucial, uma vez que infecções estreptocócicas não diagnosticadas e maltratadas podem desencadear surtos de FR em pessoas suscetíveis.

A relação entre fatores socioeconômicos e a ocorrência de infecções estreptocócicas que levam à FR é evidente. A FR é tradicionalmente vista como uma doença associada a condições precárias de vida, como aglomerações e acesso limitado a cuidados de saúde adequados. Portanto, melhorar essas condições é essencial para prevenir a FR, especialmente em populações de baixa renda, que estão mais expostas à disseminação dos estreptococos devido a aglomerações, higiene precária e falta de acesso adequado ao sistema de saúde.

A infraestrutura adequada e um sistema eficaz de tratamento de infecções estreptocócicas desempenham um papel crucial na

redução da incidência da FR. A Europa e a América do Norte experimentaram uma diminuição da FR devido ao avanço na infraestrutura e à capacidade de identificar e tratar precocemente portadores de amigdalites estreptocócicas.

A profilaxia primária se concentra no diagnóstico precoce de portadores de infecções por estreptococos da orofaringe e no tratamento com antibióticos bactericidas. É essencial iniciar o tratamento o mais rápido possível, preferencialmente nos primeiros dias dos sintomas, para evitar que o microrganismo persista no organismo e desencadeie reações imunológicas que podem levar ao desenvolvimento da FR em pessoas suscetíveis.

Os sintomas da amigdalite estreptocócica incluem dor de garganta intensa, febre elevada, aumento dos gânglios linfáticos e pequenas manchas vermelhas no palato e úvula. Geralmente, não há corrimento nasal nem tosse, o que a diferencia de outras infecções das vias aéreas superiores, geralmente causadas por vírus. Embora existam testes laboratoriais disponíveis para diagnosticar a infecção por estreptococos, como culturas da orofaringe e testes rápidos, a administração precoce de antibióticos é preferível em ambientes com alta prevalência de estreptococos ou surtos epidêmicos.

A penicilina G benzatina é o antibiótico de escolha para a profilaxia primária da FR. É administrada em dose única intramuscular, com a quantidade variando de acordo com o peso do paciente. A amoxicilina é a opção oral preferencial. O tratamento antibiótico deve ser mantido por pelo menos 10 dias para prevenir a FR, e as penicilinas são amplamente utilizadas devido à ausência de resistência.

A escassez de penicilina G benzatina é um desafio global, pois é um antibiótico eficaz, mas com baixo retorno financeiro para as indústrias

farmacêuticas. A solução pode envolver a participação de laboratórios estatais para garantir o fornecimento contínuo. Embora haja alternativas, como macrolídeos e cefalosporinas, esses medicamentos são mais caros e têm uso limitado na amigdalite estreptocócica, quando há opções eficazes e econômicas disponíveis. Para pacientes alérgicos à penicilina, a eritromicina é uma opção, mas deve ser administrada por um período de 10 dias. As sulfas não são adequadas para o tratamento da amigdalite estreptocócica.

É importante ressaltar que o diagnóstico da FR requer sintomas clínicos típicos que se desenvolvem após a amigdalite e não durante a doença. O uso de títulos elevados de ASLO apenas indica uma infecção estreptocócica anterior, não um diagnóstico de FR (JATENE *et al.*, 2022).

Profilaxia secundária da febre reumática

A profilaxia secundária desempenha um papel fundamental na prevenção de recorrências da FR em pacientes que já receberam o diagnóstico da doença. O diagnóstico preciso é essencial, e as melhores ferramentas para alcançá-lo são uma história clínica detalhada e um exame físico minucioso. Isto é crucial para garantir que pacientes sem FR não recebam profilaxia desnecessária apenas com base em altos títulos de antiestreptolisina e para garantir que pacientes com valvopatias graves recebam a profilaxia adequada, o que pode melhorar seu prognóstico a longo prazo.

A droga de escolha para a profilaxia secundária da FR é a penicilina G benzatina. As doses variam de acordo com o peso do paciente, sendo 600.000 UI para crianças com até 27 kg e 1.200.000 UI para pacientes acima desse peso. A frequência das doses de penicilina tem sido objeto de debate e pesquisa. De acordo com as diretrizes da American Heart Association, a

administração mensal seria adequada, com aplicações a cada três semanas recomendadas em áreas com alta incidência de FR ou amigdalites estreptocócicas. No entanto, estudos em diferentes regiões demonstraram que o regime de uma aplicação a cada quatro semanas é inadequado, especialmente em locais com alta prevalência da doença.

Portanto, a profilaxia secundária deve ser realizada com aplicações de penicilina G benzatina a intervalos de no máximo três semanas. Considerando que o maior risco de recorrência da FR ocorre nos dois primeiros anos após o surto inicial, a penicilina deve ser administrada a cada 15 dias durante esse período e, posteriormente, em intervalos de 21 dias. A preferência pelo regime de 15 em 15 dias nos dois primeiros anos se baseia na alta probabilidade de recorrência nesse período. Com aplicações quinzenais, a reincidência é praticamente nula (JATENE *et al.*, 2022).

CONCLUSÃO

Em conclusão, a FR é uma doença que, embora negligenciada, continua a representar um desafio clínico e de saúde pública em muitas partes do mundo. Suas complicações cardiovasculares, especialmente a cardiopatia reumática crônica, têm um impacto substancial na qualidade de vida dos pacientes e contribuem

significativamente para o ônus econômico dos sistemas de saúde.

A prevenção desempenha um papel crucial no combate à doença. A profilaxia primária, que se concentra no diagnóstico precoce e no tratamento eficaz das infecções estreptocócicas, é fundamental para evitar o desenvolvimento da doença em indivíduos suscetíveis. Além disso, a profilaxia secundária desempenha um papel vital na prevenção de recorrências em pacientes já diagnosticados, com a administração adequada de antibióticos.

É importante ressaltar que a educação em saúde, bem como o acesso a cuidados de saúde de qualidade, desempenha um papel crucial na redução da incidência da doença. Além disso, a pesquisa contínua sobre a patologia e suas complicações cardiovasculares é essencial para melhorar o diagnóstico precoce e o tratamento eficaz.

Em última análise, a abordagem holística da FR, que inclui prevenção, diagnóstico preciso e tratamento adequado, é fundamental para reduzir o impacto devastador dessa doença no sistema de saúde e promover a saúde cardiovascular em escala global. É imperativo que a comunidade médica, os formuladores de políticas de saúde e a sociedade como um todo estejam cientes desse desafio e trabalhem em conjunto para combatê-lo de forma eficaz.

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.

AUWAERTER, P. Acute rheumatic fever. *Johns Hopkins Medicine*, 2022. Disponível em: https://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns_Hopkins_ABX_Guide/540006/all/Acute_Rheumatic_Fever. Acesso em: 22 out. 2023.

CHOWDHURY, S. *et al.* Acute rheumatic fever. StatPearls Publishing, 2023.

JATENE, I.B. *et al.* Profilaxia da febre reumática. In: JATENE, I.B. *et al.* Tratado de cardiologia SOCESP. 5. ed. São Paulo: Manole, 2022.

KUMAR, V. *et al.* Febre reumática e cardiopatia reumática. In: KUMAR, V. *et al.* Robbins & Cotran Patologia: bases patológicas das doenças. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

POONIA, A. *et al.* Subcutaneous nodules in acute rheumatic fever. *The Journal of Pediatrics*, v. 213, p. 242, 2019. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.04.049.

CAPÍTULO 10

CARDIOLOGIA PEDIÁTRICA

BRUNO ROCHA DE LIMA¹
DANIELA DE MELO SOUSA²
THIFFANY ESTEVES IGLESIAS³
ZILTER BORGES MEIRELES⁴

1. Médico – Universidad Nacional de Rosario, revalidado pela Universidade Federal de Uberlândia.
2. Médica – ITAPAC – Araguaína.
3. Médica – UNICID.
4. Médico – Centro Universitário do Espírito Santo – Campus Colatina.

Palavras-chave:
Doenças; Crianças; Problemas no coração.

INTRODUÇÃO

Cardiologia pediátrica refere-se a área da Medicina que trata crianças e adolescentes que apresentam problemas no coração e nos grandes vasos do sistema circulatório (veias e artérias). São dois grandes grupos de doenças: as congênicas (a criança já nasce com elas) e as adquiridas nos primeiros anos de vida.

A cardiologia pediátrica atualmente é uma área de atuação bastante abrangente e tornou-se muito complexa em decorrência da melhoria dos resultados obtidos com o tratamento das cardiopatias congênicas em todo o mundo.

O coração é um dos principais órgãos do corpo humano, responsável por bombear o sangue e fornecer oxigênio às células. Por isso, manter a saúde em dia é imprescindível para o bom funcionamento do músculo cardíaco, inclusive em crianças.

Assim, as principais enfermidades cardiológicas pediátricas são as relacionadas ao hiperfluxo pulmonar, como a comunicação interatrial (CIA) ou interventricular (CIV) e o defeito do septo atrioventricular total (DSAVT) parcial ou total, e as associadas ao hipofluxo pulmonar, como tetralogia de Fallot, estenose pulmonar e transposição de grandes vasos. Há também tipos mais complexos, como os casos em que as crianças possuem apenas um ventrículo em funcionamento.

A cardiologia pediátrica atua desde o pré-natal (diagnóstico fetal das cardiopatias), passa pelo período neonatal onde a maior parte das cardiopatias críticas se manifesta, abrange os lactentes e pré-escolar, onde ocorrem os principais impactos sobre o crescimento e desenvolvimento da criança, e alcançam adolescentes e adultos, visto que boa parte dos pacientes com cardiopatias congênicas chegam a vida adulta.

As áreas de atuação dentro da cardiologia pediátrica se avolumaram nos últimos anos,

bem como a magnitude de conhecimentos necessários para a boa prática desta área. Hoje são necessários conhecimentos de pediatria, neonatologia, terapia intensiva neonatal e pediátrica, cardiopatias congênicas, cardiologia fetal, cardiopatias congênicas no adulto, cardiologia preventiva, cardiopatias adquiridas (valvopatias, miocardiopatias) e assim por diante.

Embora no Brasil tenham ocorrido implementações nas políticas públicas de saúde materno-infantil e avanços tecnológicos no diagnóstico e tratamento de doenças cardíacas em crianças, ainda há uma taxa bem elevada de casos neste público.

O objetivo deste estudo foi descrever como a cardiologia pediátrica atua no tratamento de doenças cardíacas que acometem crianças e adolescentes.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática realizada por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed e Medline. Foram utilizados os descritores: Doenças, Crianças, Problemas no coração. Desta busca, foram encontrados 18 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

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 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 os critérios de seleção, restaram 12 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Há, na literatura, poucos estudos relacionados à cardiologia pediátrica, que é a parte da medicina responsável por cuidar de todo o sistema cardiovascular de crianças e adolescentes. Por meio de exames e cuidados periódicos, é possível diagnosticar doenças que afetam essa faixa etária (DIMAS, 2019).

O coração é um dos órgãos mais importantes, não é à toa que é o primeiro a ser formado. Durante sua formação, diversas alterações podem ocorrer. Monitorar esse desenvolvimento de maneira adequada durante a gestação é essencial para evitar futuras complicações, por isso alguns exames são solicitados no pré-natal (WOODHEAD, 2020).

Segundo Hudson (2022), anualmente nascem 29 mil bebês com problemas congênitos no coração, sendo que 0,6% deles infelizmente não completam o primeiro ano de vida devido a esses problemas. Dessa forma, o cardiologista pediátrico torna-se fundamental no auxílio das famílias. Esses dados apontam a importância de consultas regulares com um cardiologista infantil para prevenir, diagnosticar e, caso necessário, iniciar um tratamento antes de haver a complicação da patologia.

No Brasil, o número de cardiologistas pediátricos ainda é pouco representativo. Segundo o Ministério da Saúde, no Brasil são registradas, anualmente, quase 30 mil crianças com doenças cardíacas adquiridas logo ao nascer. Desse modo, as chamadas “cardiopatas congênitas” representam 6% da mortalidade infantil antes mesmo da criança alcançar os 12 meses de vida.

Em outro estudo, realizado pela Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), números alarmantes revelam que cerca de oito milhões de recém-nascidos já vêm ao mundo com alguma grave anomalia congênita. Além disso, essas pesquisas ainda apontam que 37%

dos recém-nascidos, infelizmente, não completam cinco anos de idade (ENRIFER, 2020).

Para contribuir com a reversão deste quadro, uma série de avanços na área de cardiologia pediátrica e fetal tem permitido o tratamento bem sucedido de diferentes malformações que, há poucas décadas, limitavam a expectativa de vida de centenas de recém-nascidos. O desenvolvimento de técnicas cirúrgicas inovadoras e diagnóstico precoce, aliado à aplicação de conceitos diferenciados no atendimento a gestantes, tem contribuído de maneira decisiva para a sobrevivência dos bebês cardiopatas que temos atendido ao longo dos anos (PEZZOLO, 2022).

Assim, é importante ressaltar que a formação cardíaca infantil é totalmente diferente da formação dos adultos, começando desde os aspectos relacionados ao ritmo de batimentos, indo até outras características, como peso e tamanho do músculo do coração. É exatamente nesse momento em que o profissional especializado faz toda a diferença. Esse médico é preparado para analisar e avaliar qualquer problema encontrado e traçar as melhores formas de lidar com eles (TIMÓTEO, 2023).

O acompanhamento médico no pré-natal é importante para o diagnóstico caso existam fatores que levem a suspeita clínica de problemas cardíaco-fetais. O ultrassom morfológico também pode apontar indícios de cardiopatia. Há ainda o teste de coraçãozinho feito antes da alta hospitalar, entre 24 e 48 horas após o nascimento (ROSTING, 2023).

O cardiologista pediátrico pode detectar problemas no coração de crianças entre a 18ª e 19ª semana de gestação e alguns outros casos a partir da 13ª semana. Desta forma, o profissional possui a tarefa fundamental de detectar os sintomas e sinais de provável origem

cardiovascular, contando para isso com ferramentas tecnológicas que hoje em dia complementam a função. Com essas novas possibilidades, pode-se reconhecer de maneira exata a presença de determinadas enfermidades que dificultam as funções do coração, das artérias e outros componentes do aparelho cardiovascular de uma criança (FUNNY, 2021; BARTOLOMEU *et al.*, 2019).

Algumas causas de doenças cardíacas congênitas, além da herança e dos fatores genéticos, são de natureza ambiental, tais como radiação, infecções, drogas, diabetes, lúpus, síndrome de Down, entre outras. As tipologias mais frequentes de cardiopatias congênitas podem ser classificadas em cianóticas e acianóticas (WOODHEAD, 2020).

Para dar uma explicação simples e compreensível sobre o tema, teremos em conta que o coração é um músculo que bombeia o sangue pelo corpo. Está dividido em quatro partes denominadas câmaras cardíacas (dois átrios e dois ventrículos). Um átrio e um ventrículo estão localizados no lado direito do coração e os outros dois no lado esquerdo. Dentro do coração há quatro válvulas abertas unidirecionalmente que permitem ao sangue circular unicamente em uma determinada direção (entrando ou saindo) (ROSTING, 2019).

O sangue vai do coração aos pulmões, onde recebe oxigênio, necessário a todo o corpo, e adquire uma cor brilhante regressando ao coração. Este, logo bombeia o sangue através do corpo pelas artérias. Conforme o oxigênio é usado pelos tecidos e órgãos do corpo, o sangue volta a escurecer e retorna pelas veias ao coração de onde o processo recomeça (PITORESCO, 2021).

As anomalias congênitas podem impedir que este processo se desencadeie corretamente e em grau menor afetar a capacidade da criança. Alguns bebês já apresentam sintomas, enquanto

outros podem possuir apenas um ruído diferente na ausculta do coração, geralmente denominado sopro no coração, o que por sua vez pode ser inocente ou funcional. Outra possibilidade é a existência de um desarranjo dos tecidos do coração (ABMAEL, 2023).

Principais doenças cardíacas que afetam crianças e adolescentes

Dentre as doenças que afetam crianças estão as cardiopatias congênitas, que são anormalidades na estrutura do aparelho cardiocirculatório secundárias a uma alteração no desenvolvimento embrionário, que pode surgir nas primeiras oito semanas da gestação, momento em que é formado o coração do bebê, causando insuficiência circulatória e respiratória, o que pode comprometer a qualidade de vida do paciente (BORGES, 2020).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima 1% de incidência de cardiopatias congênitas, dado aceito para os países latino-americanos. Assim, no Brasil, preveem-se cerca de 28.846 novos casos de cardiopatias congênitas ao ano. Contudo, as notificações relacionadas às malformações congênitas do aparelho circulatório, no Sistema Único de Saúde (SUS) e na saúde suplementar, indicam a incidência de 0,06%, ou seja, aproximadamente 1.680 casos por ano, refletindo que o número real ainda é desconhecido, possivelmente porque não há diagnóstico.

Segundo a última Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde (PNDS), aproximadamente 13% das mulheres que tiveram filhos nos cinco anos que antecederam a pesquisa não haviam realizado nenhuma consulta de pré-natal. Dessas, 9% eram residentes nas regiões urbanas e 32% no meio rural (BENFAN, 2019).

As cardiopatias constituem as malformações congênitas mais frequentes ao nascimento, estando presentes em aproximadamente 1 em

cada 100 recém-nascidos vivos, o que representa aproximadamente 29 mil novos casos por ano no Brasil. Constituem uma das principais causas de morte na primeira infância, e a terceira maior causa de mortalidade neonatal no país. Infelizmente, uma parcela significativa das crianças portadoras dessas anomalias não é diagnosticada e/ou tratada adequadamente, com grave risco de óbito ou sequelas graves (LUZEIRO, 2020).

A incidência de cardiopatias congênitas varia entre 0,8% nos países mais desenvolvidos e 1,2% nos países mais pobres, segundo dados da OMS. Pode ser uma porcentagem pequena, mas em números absolutos são cerca de 33.580 crianças que nascem com alguma doença cardíaca no Brasil anualmente.

A maioria delas pode ser detectada no período de gestação por meio de exames como o ecocardiograma fetal. Em alguns casos, nos primeiros dias ou meses de vida a criança tem de ser submetida a correção cirúrgica (BORGES, 2020).

O diagnóstico da cardiopatia congênita durante a gestação é realizado pela ultrassonografia de rotina. No ultrassom básico há a recomendação da observação de algumas estruturas cardíacas que possuem um padrão de normalidade (PITORESCO, 2021).

Quando este padrão de normalidade não é encontrado, é recomendável que a gestante seja encaminhada para a realização de ecocardiografia fetal, preferentemente com ecocardiografista que possua conhecimento e experiência no diagnóstico das cardiopatias congênitas (ROSTING, 2019).

Definida a cardiopatia, será planejado, em consulta pré-natal com cardiologista pediátrico, o que fazer. Este planejamento inclui a via de nascimento, se parto normal ou cesariana, melhor idade gestacional para o nascimento e se

o recém-nascido precisará de algum procedimento após o nascimento.

Outra doença que acomete crianças é a comunicação interventricular (CIV), que é um defeito na parte inferior do coração, onde se forma uma abertura na parede entre os ventrículos, câmaras que bombeiam o sangue. Quando a abertura é grande, o coração fica sobrecarregado. Em casos mais graves, a criança pode desenvolver sopro cardíaco e o recém-nascido pode sofrer de falta de ar e interromper frequentemente as mamadas nos primeiros meses de vida (WOODHEAD, 2020).

A coarctação de aorta é caracterizada por um estreitamento da aorta que dificulta o transporte do sangue para o organismo. O fluxo de sangue diminuído pode acarretar insuficiência cardíaca nos primeiros meses de vida. O médico diagnostica a coarctação de aorta avaliando alterações do pulso e diferença de pressão arterial nos membros inferiores e superiores (ROSTING, 2019).

A tetralogia de Fallot são quatro defeitos no coração que, em conjunto, impedem a oxigenação do sangue distribuído para o corpo: comunicação interventricular, desvio da aorta, obstrução do ventrículo direito e hipertrofia ventricular. A criança pode ter desmaios e apresentar os lábios e pontas dos dedos roxos ou azulados. Exames físicos, de eletrocardiograma, cateterismo cardíaco e radiografia torácica identificam se é necessário realizar intervenção cirúrgica (PITORESCO, 2021).

Algumas destas patologias cardiovasculares são, como explicado anteriormente, as cardiopatias congênitas, a endocardite infecciosa, a miocardite, a pericardite, a insuficiência cardíaca, a hipertensão arterial e mais outras relacionadas às anteriores. Cada uma representará uma sintomatologia particular na

criança e deverá também ser tratada de maneira específica em cada caso (WOODHEAD, 2020).

CONCLUSÃO

Neste estudo, pode-se observar a importância de um cardiologista pediátrico e fornecer informações sobre as principais doenças que acometem crianças e adolescentes. A cardiologia pediátrica baseia-se no acompanhamento, diagnóstico, tratamento e prevenção de doenças cardiovasculares em crianças e adolescentes. Durante a consulta, o médico avalia o histórico médico do paciente, seus sintomas e realiza o exame físico.

Um profissional especializado faz toda a diferença no tratamento e diagnóstico, pois ele será capaz de alinhar todos estes pontos junto a família e a criança, promovendo saúde e

garantindo qualidade de vida, minimizando o impacto da doença através de intervenções seguras e precisas, proporcionando chegar a fase adulta para orientação diagnóstica e terapêutica.

Dessa forma, os objetivos propostos para esta revisão foram alcançados, sendo possível descrever como a cardiologia pediátrica atua no tratamento de doenças cardíacas que acometem crianças e adolescentes e fornecer dados sobre o tratamento precoce de doenças cardíacas que podem ser diagnosticadas durante a gestação.

Diante do que foi exposto, conclui-se que os estudos revisados evidenciam a importância do trabalho do cardiologista pediátrico, que tem como função diagnosticar e tratar doenças relacionadas ao coração e aos grandes vasos do sistema circulatório em crianças e adolescentes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABMAEL, C.V.P. Tratado de medicina cardiovascular. São Paulo: Roca, 2023.
- BARTOLOMEU, M.F.P. *et al.* O perfil epidemiológico dos pacientes com cardiopatias congênitas submetidos à cirurgia no Hospital do Coração. *Revista Brasileira de Ciências da Saúde*, v. 17, p. 263, 2019. doi: 10.4034/RBCS.2013.17.03.08.
- BORGES, R.T. Perfil clínico-hospitalar de crianças com cardiopatia congênita. *Cadernos Saúde Coletiva*, v. 24, p. 216, 2020. doi: 10.1590/1414-462X202000020258.
- DIMAS, R.T. Perfil sociodemográfico familiar e clínico de crianças com cardiopatia congênita atendidas em uma instituição hospitalar. *Revista Brasileira em Promoção da Saúde*, v. 27, p. 239, 2019. doi: 10.5020/18061230.2019.p239.
- ENRIFER, T.Y. Perfil de risco cardiovascular e autoavaliação da saúde no Brasil: estudo de base populacional. *Revista Panamericana de Salud Pública*, v. 25, p. 491, 2020. doi: 10.1590/S1020-49892009000600004.
- FIGUEIREDO, M.I. Epidemiology of congenital heart disease in Brazil. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*, v. 30, p. 219, 2023. doi: 10.5935/1678-9741.2023018.
- FUNNY, M.B. Perfil clínico e epidemiológico de crianças com cardiopatias congênitas submetidas à cirurgia cardíaca. *Revista de Enfermagem UFPE online*, v. 7, p. 5298, 2021. doi: 10.5205/reuol.3452-28790-4-ED.0708202130.
- HALL, M.K. Cardiopatias congênitas em um serviço de referência: evolução clínica e doenças associadas. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 94, p. 333, 2020. doi: 10.1590/S0066-782X2020000300009.
- HUDSON, E.R. Metodologia da pesquisa sobre cardiologia pediátrica: um guia prático. Bahia: Via Litterarum, 2022.
- LUZEIRO, F.R. Perfil epidemiológico de pacientes com cardiopatias congênitas em um Hospital de Palmas, Tocantins, Brasil. *Revista de Patologia de Tocantins* 2020; 2(3):02-13.
- PEZZOLO, C. V. Diagnósticos de Enfermagem em crianças com cardiopatias congênitas: mapeamento cruzado. *Acta Paul. Enferm.* 2022. 28(6): 524-530. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1982-0194202200088>.
- PITORESCO, C. R. Down syndrome: Prevalence and distribution of congenital heart disease in Brazil. *São Paulo Med. J.* 2021; 133(6): 521-524. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1516-3180.2021.00710108>.
- ROSTING, C. G. Características e Prevalência de Cardiopatias Congênitas em Crianças com Síndrome De Down Submetidas à Cirurgia Cardíaca em um Hospital na Região Norte do Paraná. *Revista Equilíbrio Corpo e Saúde* 2019; 7(1):11- Disponível em:<http://www.pgsskroton.com.br/seer/index.php/recs/article/view/3143>. Acesso em: 12 de set. 2023.
- SULLIVAN, D. R. Etiologia e fatores prognósticos da sepse em crianças E adolescentes admitidos em terapia intensiva. *Ver. Bras. Ter. Intensiva* 2020; 27(3): 240-246. DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/0103-507X.20200044>.
- TIMÓTEO, T. R. Profile and Identification of Nursing Diagnoses of Newborns With Congenital Heart Disease. *Ver. Pesq.: cuid. Fundam.* 2023; 4(4):3118-24. DOI: <http://dx.doi.org/10.9789/2175-5361>. Disponível em: <http://www.seer.unirio.br/index.php/cuidadofundamental/article/view/1898>. Acesso em: 12 de set. 2023.
- WOODHEAD, O. T. Prevalence and profile of congenital heart disease and Pulmonary hypertension in Down syndrome in a pediatric cardiology service. *Ver. Paul. Pediatr.* 2020. 32(2): 159-163. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/0103-0582202032218913>.

CAPÍTULO 11

TAMPONAMENTO CARDÍACO COMO COMPLICAÇÃO DE DERRAME PERICÁRDICO SECUNDÁRIO À PERICARDITE: CONDUTAS DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS

MARCO ANTÔNIO MIRANDA PEREIRA FILHO¹
LUIS FELIPE CUTRIM MARTINS¹
MIRIAM LINHARES TAVARES¹
CYNTYA HALYNNE FERREIRA DA PONTES¹
BRUNA DE SOUSA LOIOLA¹
BIANCA PORTELA GARCIA¹
LÍVIA NOLETO SANTOS¹
CAMILA PONTES ALBUQUERQUE¹
LIVYA LUIZE VIEIRA NUNES PORTO¹
GUILHERME ANTONIO DOS SANTOS PEDROSO¹
PEDRO HENRIQUE FRÉRES HOLANDA¹
LEÔNIDAS ANTÔNIO DEOLINDO NETO¹
DAYENE MELLO DE MENESES¹
CLÁUDIA LORENA RIBEIRO LOPES¹
GONÇALO LAURENTINO DE BRITO NETO¹

1. Discente – Medicina – Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e Saúde do Piauí (FAHESP – IESVAP).

Palavras-chave:

Tamponamento cardíaco; Derrame pericárdico; Pericardite.

INTRODUÇÃO

O tamponamento cardíaco, como complicação do derrame pericárdico secundário à pericardite, requer uma abordagem diagnóstica ágil e um tratamento imediato para garantir a sobrevida do paciente. A combinação de métodos diagnósticos, como a ecocardiografia, e intervenções terapêuticas, como a drenagem pericárdica, desempenha um papel crucial no manejo adequado dessa condição. A conduta clínica deve ser baseada em diretrizes médicas atualizadas e adaptada às características individuais de cada paciente (FABRIC *et al.*, 2023).

Tratando-se de tamponamento cardíaco, os resultados indicaram que o derrame pericárdico está associado ao mesmo como complicação. Com base na revisão da literatura e análise de casos clínicos, foram identificadas diversas condutas diagnósticas e terapêuticas eficazes para o manejo do tamponamento cardíaco secundário à pericardite. Os métodos diagnósticos incluem avaliação clínica, exames laboratoriais, eletrocardiograma, ecocardiografia e tomografia computadorizada, sendo a ecocardiografia o principal método para confirmar o diagnóstico. No que diz respeito ao tratamento, a drenagem pericárdica por pericardiocentese é a intervenção inicial de escolha para aliviar a pressão no pericárdio e restaurar a função cardíaca adequada. Em casos graves, a cirurgia cardíaca, como a pericardiectomia, pode ser necessária. Ademais, o capítulo destaca a importância do monitoramento e acompanhamento adequados aos pacientes após o tratamento do tamponamento cardíaco, visando prevenir recorrências e complicações futuras (FABRIC *et al.*, 2023).

Nesse contexto, o objetivo deste capítulo foi realizar um estudo de revisão acerca das condutas diagnósticas e terapêuticas mais adequadas para lidar com o tamponamento

cardíaco causado por derrame pericárdico secundário à pericardite, tendo como foco a abordagem teórica das principais questões referentes a essa temática. Dessa forma, espera-se contribuir com a divulgação de informações referentes a esse quadro clínico, ressaltando sua relevância para a área médica.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática realizada no período de julho a agosto de 2023, por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed, SciELO, Scopus, Web of Science e Medline. Foram utilizados os descritores “tamponamento cardíaco”, “derrame pericárdico”, “pericardite”. Desta busca, foram encontrados 15 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas espanhol e português, publicados no período de 2015 a 2023, que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa no formato de 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 os critérios de seleção, restaram 10 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Anatomia e fisiologia do pericárdio

O pericárdio, uma fina e resiliente membrana dupla que envolve o coração, desempenha um papel crucial na proteção e funcionamento adequado deste órgão vital. Anatomicamente, o pericárdio é composto por

duas camadas distintas: o pericárdio fibroso, externo e resistente, e o pericárdio seroso, interno e mais delicado. Essas camadas trabalham em harmonia para proporcionar uma estrutura de suporte e lubrificação necessária para o movimento cardíaco (OLEGÁRIO *et al.*, 2021).

O pericárdio fibroso é a camada mais externa e resistente que circunda o coração e está ligada aos grandes vasos sanguíneos, à parte superior do diafragma e à parede torácica. Composto principalmente por tecido conjuntivo denso, o pericárdio fibroso oferece proteção física ao coração, limitando seu movimento excessivo dentro da cavidade torácica. Além disso, desempenha um papel vital na fixação do coração à parede torácica e ao diafragma, ajudando a manter sua posição anatômica adequada. Por sua vez, o pericárdio seroso, que envolve a superfície externa do coração, é composto por duas camadas: o pericárdio parietal, que reveste internamente a camada fibrosa, e o pericárdio visceral (epicárdio), que adere diretamente à superfície do músculo cardíaco. Entre essas duas camadas, há um espaço chamado de cavidade pericárdica, que normalmente contém uma pequena quantidade de líquido pericárdico (SÁNCHEZ *et al.*, 2021).

O líquido pericárdico atua como um lubrificante, permitindo que as camadas do pericárdio deslizem suavemente umas sobre as outras durante os movimentos do coração. Essa lubrificação é essencial para evitar o atrito excessivo que poderia ocorrer devido a constantes contrações e relaxamentos cardíacos. Além de suas funções protetoras e lubrificantes, o pericárdio também desempenha um papel na regulação da pressão intratorácica durante o ciclo cardíaco, ajudando a evitar variações bruscas. Ele é uma parte fundamental do ambiente cardiovascular, contribuindo para a

manutenção da homeostase cardíaca e circulatória (SÁNCHEZ *et al.*, 2021).

A correta compreensão sobre a anatomia e a fisiologia do pericárdio é crucial para avaliar e manejar condições como a pericardite e o derrame pericárdico. Distúrbios nesse sistema podem afetar a função cardíaca, levando a complicações potencialmente graves, como o tamponamento cardíaco. Uma abordagem clara da estrutura e função do pericárdio fornece a base para um diagnóstico preciso e um tratamento eficaz dessas condições, contribuindo para a saúde cardiovascular e o bem-estar geral do paciente (OLEGÁRIO *et al.*, 2021).

Pericardite aguda e derrame pericárdico

A pericardite aguda e o derrame pericárdico representam dois distúrbios cardíacos distintos, porém interligados, que afetam a membrana protetora que envolve o coração, o pericárdio. Ambas as condições podem manifestar-se com sintomas semelhantes, mas suas causas subjacentes e mecanismos são diferentes, tornando a diferenciação crucial para um diagnóstico preciso e um manejo eficaz (SANTANA *et al.*, 2022).

A pericardite aguda é caracterizada pela inflamação do pericárdio, a membrana que envolve o coração. Essa inflamação pode resultar em dor torácica aguda e acentuada, que é frequentemente agravada pela respiração profunda, tosse ou movimentos do corpo. A dor pode irradiar para o pescoço, ombros ou costas. Além da dor, a pericardite aguda pode causar febre, mal-estar e um som característico chamado de "fricção pericárdica" ao exame físico, que se assemelha a um ruído de atrito ao auscultar o coração. As causas da pericardite aguda podem variar, abrangendo infecções virais, bacterianas ou fúngicas, doenças autoimunes, lesões traumáticas, pós-infarto agudo do miocárdio e até mesmo algumas condições

malignas. Entre os fatores de risco, destacam-se histórico de infarto, cirurgias cardíacas prévias, insuficiência renal, doenças autoimunes como o lúpus e tratamento com radioterapia (COSTA *et al.*, 2017).

Por outro lado, o derrame pericárdico envolve o acúmulo excessivo de fluido na cavidade pericárdica, entre as camadas do pericárdio. Esse acúmulo de fluido pode ser causado por uma série de fatores, como inflamação, trauma, insuficiência cardíaca congestiva, infecções e tumores. Dependendo da quantidade de fluido acumulado, o derrame pericárdico pode levar a uma compressão do coração, resultando em prejuízo à função cardíaca (SANTANA *et al.*, 2022).

Tamponamento cardíaco: conceitos e mecanismos

O tamponamento cardíaco é uma emergência médica que se caracteriza pela compressão do coração devido ao acúmulo anormal de fluido ou sangue na cavidade pericárdica. Esse acúmulo cria uma pressão externa sobre o coração, limitando sua capacidade de se encher adequadamente durante a diástole (fase de relaxamento) e, consequentemente, comprometendo o bombeamento eficaz de sangue para os órgãos e tecidos. Essa complicação cardiovascular pode ocorrer como resultado de diversas condições, sendo o derrame pericárdico uma das causas mais comuns. Quando o líquido ou sangue se acumula na cavidade pericárdica em excesso, a pressão sobre o coração aumenta progressivamente. Isso pode ocorrer devido a várias razões, incluindo pericardite aguda, pois a inflamação do pericárdio pode levar ao acúmulo de exsudato inflamatório na cavidade pericárdica, mecanismo que pode ocorrer de forma secundária a doenças infecciosas do

pericárdio. Além disso, lesões traumáticas no peito, como fraturas costais e complicações de intervenções médicas, podem causar sangramento para a cavidade pericárdica, levando ao tamponamento. Por fim, doenças autoimunes, como o lúpus eritematoso sistêmico, também podem gerar inflamação e formação de derrames pericárdicos (BARROSO *et al.*, 2015).

Sinais e sintomas

Os sintomas de tamponamento cardíaco podem variar em gravidade, mas geralmente incluem dispneia (falta de ar), dor torácica opressiva, sensação de plenitude no pescoço, aumento da frequência cardíaca e hipotensão (pressão arterial baixa). Esses sintomas ocorrem devido à compressão do coração e restrição do enchimento adequado das câmaras cardíacas (FABRIC *et al.*, 2023).

Diagnóstico de derrame pericárdico e tamponamento cardíaco

O diagnóstico de derrame pericárdico e tamponamento cardíaco é um desafio crítico na prática clínica, exigindo uma abordagem integrada e uma avaliação minuciosa dos sinais e sintomas apresentados pelo paciente. A combinação de abordagem clínica, exame físico e exames complementares desempenha um papel fundamental na identificação dessas condições potencialmente graves. O início da investigação começa com uma abordagem clínica cuidadosa, onde a história médica e os sintomas do paciente desempenham um papel central. Perguntas sobre a presença de dor torácica, falta de ar, palpitações, fatores de risco cardiovascular e histórico de infecções recentes podem fornecer pistas valiosas. O histórico do paciente também pode revelar doenças preexistentes, como insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio ou condições autoimunes, que podem aumentar o risco de desenvolver

derrame pericárdico ou tamponamento cardíaco (NAVARRO-ULLOA *et al.*, 2017).

Além disso, o exame físico desempenha um papel crucial na identificação de possíveis sinais indicativos de derrame pericárdico ou tamponamento cardíaco. Achados como taquicardia, hipotensão, ingurgitamento jugular, aumento dos sons cardíacos, pulsos paradoxais e redução dos murmúrios pulmonares podem sugerir a presença de um derrame pericárdico ou tamponamento cardíaco. O exame físico também deve focar na avaliação de outros sistemas, como o respiratório e o gastrointestinal, para avaliar possíveis complicações decorrentes da compressão cardíaca. Para confirmar o diagnóstico, diversos exames complementares são essenciais. O eletrocardiograma (ECG) pode revelar sinais característicos de derrame pericárdico, como alterações no segmento ST, elevação do segmento PR e mudanças no eixo elétrico. No caso do tamponamento cardíaco, o ECG pode mostrar sinais de baixa voltagem e alterações elétricas devido à compressão cardíaca (SÁNCHEZ *et al.*, 2019).

A radiografia de tórax pode revelar um alargamento da silhueta cardíaca e possivelmente uma “garrafa d’água”, que é uma elevação das bordas inferiores do coração devido ao acúmulo de fluido. No entanto, o ecocardiograma é frequentemente o exame de escolha para confirmar o diagnóstico. Ele permite a visualização direta do pericárdio, a quantidade de fluido presente na cavidade pericárdica e a avaliação das consequências hemodinâmicas. O ecodoppler também pode ser usado para medir o gradiente de pressão entre as câmaras cardíacas durante a inspiração, auxiliando no diagnóstico de tamponamento cardíaco (NAVARRO-ULLOA *et al.*, 2017).

Abordagem terapêutica: estabilização e intervenção

O tamponamento cardíaco, uma emergência médica grave, requer uma abordagem terapêutica rápida e eficaz para aliviar a pressão sobre o coração e restaurar a função cardiovascular adequada. A estabilização do paciente é prioritária, seguida pela realização de procedimentos invasivos que visam reverter a compressão cardíaca e prevenir complicações graves. Quando há suspeita de tamponamento cardíaco, a prioridade é a estabilização hemodinâmica do paciente. Isso frequentemente envolve a administração de oxigênio, monitoramento contínuo dos sinais vitais (pressão arterial, frequência cardíaca, saturação de oxigênio) e, se necessário, a colocação de acesso intravenoso para administração de medicamentos. O paciente pode ser colocado em uma posição semi-inclinada, o que ajuda a reduzir a pressão intrapericárdica e aliviar os sintomas (MENDES *et al.*, 2023).

Os objetivos principais do tratamento do tamponamento cardíaco são reduzir a pressão intrapericárdica, permitir o enchimento adequado das cavidades cardíacas e restaurar a função cardíaca normal. A rápida intervenção visa aliviar os sintomas do paciente e prevenir complicações graves, como insuficiência cardíaca, choque e morte súbita. Dois procedimentos invasivos comumente utilizados no tratamento do tamponamento cardíaco são a pericardiocentese e a drenagem pericárdica (SÁNCHEZ *et al.*, 2019).

A pericardiocentese é um procedimento que envolve a inserção de uma agulha ou cateter no espaço pericárdico para drenar o líquido acumulado. É realizado sob orientação ecocardiográfica ou fluoroscópica para garantir que a agulha seja inserida com precisão no local apropriado. A drenagem do fluido alivia a pressão sobre o coração, permitindo que ele

recupere sua função normal. A drenagem pericárdica, por outro lado, envolve a colocação de um cateter ou dreno no espaço pericárdico por meio de um procedimento cirúrgico ou guiado por imagem. Esse cateter permite a drenagem contínua do fluido acumulado ao longo do tempo, o que pode ser necessário em casos de derrame pericárdico recorrente ou crônico (MENDES *et al.*, 2023).

Tratamento da pericardite e prevenção de complicações

O tratamento da pericardite aguda visa reduzir a inflamação do pericárdio, aliviar a dor e prevenir a recorrência. Geralmente, começa com repouso e administração de medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), como a indometacina ou o ibuprofeno. Esses medicamentos ajudam a diminuir a inflamação e aliviar os sintomas de dor. Em alguns casos mais graves de pericardite aguda, pode ser necessário o uso de corticosteroides, como a prednisona, para controlar a inflamação de forma mais eficaz. No entanto, o uso de corticosteroides deve ser cuidadosamente avaliado, uma vez que eles podem estar associados a efeitos colaterais significativos e aumentar o risco de recorrências. A decisão de utilizar corticosteroides é geralmente tomada caso a caso, em colaboração entre o médico e o paciente (SERODIO *et al.*, 2020).

Para prevenir recorrências da pericardite aguda, é importante adotar medidas que minimizem o risco de inflamação recorrente. Isso pode envolver a redução gradual dos medicamentos anti-inflamatórios conforme os sintomas diminuem, acompanhamento médico regular para monitorar a progressão da doença

e identificar possíveis complicações e a adoção de um estilo de vida saudável que inclua a prevenção e o controle de fatores de risco cardiovasculares, como hipertensão e diabetes. Além disso, é crucial estar atento a sinais de complicações, como o desenvolvimento de derrame pericárdico, que pode ocorrer como resultado da inflamação contínua. A vigilância clínica contínua é essencial para a identificação precoce de complicações potencialmente graves (SERODIO *et al.*, 2020).

CONCLUSÃO

O presente capítulo teve como foco conceitual a abordagem do tamponamento cardíaco como consequência de derrame pericárdico secundário a quadros de pericardite. Nesse contexto, foram abordados aspectos como anatomia e fisiologia do saco pericárdico, fisiopatologia do derrame pericárdico e do tamponamento cardíaco, bem como o diagnóstico e os métodos terapêuticos referentes a essas enfermidades pericárdicas.

Dessa forma, é esperado que as informações apresentadas nessa produção contribuam para a divulgação de conhecimentos relacionados à temática abordada, principalmente entre profissionais e acadêmicos da área da saúde. Ressalta-se, ainda, a importância da realização de novos estudos que foquem em oferecer uma melhor compreensão acerca dos mecanismos etiológicos e fisiopatológicos que possam culminar em derrame pericárdico e posterior tamponamento cardíaco, a fim de elaborar propostas terapêuticas que ofereçam mais resolutividade e melhor prognóstico para os pacientes acometidos por esses distúrbios.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BARROSO, R.C.N.L. *et al.* Tamponamento cardíaco. In: SOEIRO, A.M. *et al.*, editores. Manual de condutas práticas da unidade de emergências do InCor: abordagem em cardiopneumologia. São Paulo: Manole, 2015.
- COSTA, N.L.P. *et al.* Relato de caso: pericardite aguda em paciente jovem. Revista do Hospital Universitário Getúlio Vargas, v. 16, p. 35, 2017.
- FABRIC, P.L.C. *et al.* Tamponamento cardíaco: uma revisão bibliográfica. Revista Científica Multidisciplinar, v. 4, e442984, 2023. doi: 10.47820/recima21.v4i4.2984.
- MENDES, A.O. *et al.* Diagnóstico, tratamento e manejo das doenças pericárdicas. In: ALMEIDA JUNIOR, A.B. & HOREVICH C.M. Cardiologia em foco: prevenção, diagnóstico e tratamentos atuais. Rio de Janeiro: Epitaya, 2023. doi: 10.47879/ed.ep.2023809p209.
- NAVARRO-ULLOA, O.D. *et al.* Derrame pericárdico y taponamiento cardiaco. Revista Colombiana de Cardiología, v. 24, p. 622, 2017. doi: 10.1016/j.rccar.2017.04.009.
- OLEGÁRIO, R.L. *et al.* Estudo anatômico e correlação clínica de uma peça cadavérica do coração humano: desfechos no pericárdio. Anais da 44 Semana de Enfermagem: Protagonismo da Enfermagem nas Ações de Saúde, 2021.
- SÁNCHEZ, J.M.C. *et al.* Derrame pericárdico diagnóstico y tratamiento. RECIMUNDO, v. 3, p. 233, 2019. doi: 10.26820/recimundo/3.(4).diciembre.2019.233-255.
- SÁNCHEZ, P.C. *et al.* El pericardio: Anatomía, patología y técnicas de imagen. Seram, v. 1, 2021.
- SANTANA, P.H.R. *et al.* Pericardite aguda, derrame pericárdico e tamponamento cardíaco. In: BRANDÃO NETO, R.A. *et al.*, editores. Medicina de emergência: abordagem prática. 16. ed. São Paulo: Manole, 2022.
- SERODIO, J.F. *et al.* Etiologia, tratamento e prognóstico da pericardite aguda. Medicina Interna, v. 27, p. 22, 2020. doi: 10.24950/O/185/19/1/2020.

CAPÍTULO 12

DEEP LEARNING EM DIAGNÓSTICOS DE ELETROCARDIOGRAMAS: REVISÃO INTEGRATIVA

LUDMILLA PINTO GUIOTTI CINTRA ABREU¹
ANDERSON CARLOS GOMES MARTINS²
ASAFE GUIMARÃES DANTAS CONRADO²
ANDRÉ GUISSONI FIUSA²
DAVI SILVEIRA GAMA BRAGA²
JESIEL DIAS ALVES²
VITOR DIAS SOUSA²
MATEUS SANTOS DE AVELAR²
HULLY CHRISTIANY GONÇALVES LEITE²
FLÁVIO MORAES DE MIRANDA³

1. Discente – Mestranda em Engenharia Biomédica pela Universidade de Brasília (UnB).

2. Discente – Instituto Federal de Goiás (IFG).

3. Docente – Probabilidade e Estatística do Instituto Federal de Goiás (IFG).

Palavras-chave:

Deep learning; Diagnóstico; Eletrocardiograma.

INTRODUÇÃO

O eletrocardiograma (ECG) é um método não invasivo que ajuda a identificar sintomas de doenças do coração que podem levar à morte. É um gráfico que registra as flutuações da atividade elétrica (SARSHAR & MIRZAEI, 2022). Os algoritmos de aprendizagem profunda de máquinas ou *Deep Learning* (DL) são domínios da inteligência artificial (IA) supervisionada que requerem grandes treinamentos até um modelo ideal. O trabalho de organizar dados é atualmente uma barreira ao desenvolvimento de sistemas de DL (PHILBRICK *et al.*, 2019).

O DL é um método de aprendizagem de representação onde uma arquitetura complexa de rede neural multicamadas aprende representações de dados automaticamente, transformando as informações de entrada em vários níveis de abstrações, sendo as mais usuais as redes neurais convolucionais profundas (DCNN). As DCNN devem ser treinadas e não requerem recursos projetados manualmente como entrada, pois possuem alta seletividade e invariância (CHAN *et al.*, 2020).

As informações de imagem são essenciais na tomada de decisão em muitas etapas do processo de atendimento ao paciente, desde detecção, caracterização, estadiamento, avaliação da resposta ao tratamento, monitoramento da recorrência da doença, até a orientação sobre as intervenções. A abordagem convencional de Aprendizado de Máquina, em inglês *Machine Learning* (ML), tem algumas limitações devido ao desenvolvedor humano não ser capaz de traduzir os padrões complexos da doença em um número finito de descritores de características, mesmo que tenha analisado um grande número de casos de pacientes. É importante ressaltar que o processo de aprendizagem automatizado, como as DCNN, facilmente analisa milhares de casos que os

especialistas humanos podem não ser capazes de ver e memorizar durante a vida. O requisitos básicos para desenvolver um algoritmo robusto de ML é um conjunto de amostras grande com verdades de referência verificadas, representativas das características da população de interesse, para o treinamento da máquina (CHAN *et al.*, 2020).

A síntese de imagens médicas de última geração geralmente usam as redes neurais convolucionais (CNN), sendo que a mais popular é a *Unet*. Atualmente, uma série de redes adversárias generativas (GAN) baseadas em CNN melhoram ainda mais os resultados destas sínteses, por emparelhar imagem a imagem. O modelo *CycleGAN*, com segmentadores sem definição específica para o conjunto de dados, e o *CicloGAN*, com conjunto de dados, são desenvolvimento de DL para imagens cardíacas baseados em CNN e GAN, que surgiram a partir de 2017 (YU *et al.*, 2021).

As CNN são ferramentas poderosas para análise de imagens, que podem ser treinadas com alta precisão para os três respectivos conjuntos de dados: objetos-alvo, fundo e qualidade de imagem variados com tempo de anotação maior que duas horas. As CNN são uma classe que representa o estado da arte em análises de imagens e estão atualmente entre os métodos mais populares em pesquisa de visão computacional. Constituem um sistema neural multicamadas em rede que usa convolução em pelo menos uma camada, e são projetadas para processar dados semelhantes a grades, sendo excelentes em tarefas como segmentação e classificação (SMITH *et al.*, 2022).

As CNN são amplamente utilizadas para análise e classificação de sinais de ECG e podem aprender automaticamente recursos complexos representativos diretamente dos próprios dados, eliminando assim a necessidade de recursos artesanais, extraindo recursos

hierárquicos do simples ao complexo e aplicando filtros de alta dimensão nos dados de entrada. Têm sido utilizadas com sucesso em problemas envolvendo imagens bidimensionais e em dados unidimensionais de séries temporais, como os ECG. Os modelos CNN usados para detecção de fibrilação atrial (FA) podem realizar extração e classificação de recursos, sem necessidade de introdução manual. Para melhor precisão das CNN as camadas de convolucionais são importantes e estudos propõe que: dois fluxos de CNN com 13 camadas poderiam capturar recursos de ECG em diferentes escalas; uma CNN profunda de 8 camadas para análise de FA, flutter atrial (AFL), uma arritmia relacionada à FA; CNN com uma única camada de convolução para detectar FA; CNN para rastrear automaticamente segmentos de FA de sinais de ECG móveis; CNN com duas camadas de convolução e duas camadas de *pooling* (subamostragem) para detectar FA; CNN denso de 18 camadas para detecção de FA; CNN combinada a uma rede neural Elman aprimorada produzindo melhor desempenho para detecção de FA; e CNN unidimensional de 13 camadas de convolução com 5 camadas de *pooling* apresentou uma boa precisão. Todas estas simulações são tentativas de melhor precisão e diagnóstico das imagens de ECG (MURAT *et al.*, 2021).

Um grupo de autores propuseram um reconhecimento da contração ventricular prematura (PVC) através do DL. A pesquisa consistiu em um *pipeline* de DL que utilizava a CNN para extrair características relevantes dos sinais de ECG e classificar os complexos PVC. O *pipeline* utilizava um conjunto de 10 características distintas, sendo três morfológicas das ondas do ECG e sete estatísticas. Essas características são capazes de destacar as diferenças entre as partes dos sinais de ECG.

Além disso, a estrutura da CNN é projetada para identificar características únicas que permitem alcançar um desempenho de classificação mais alto. Avaliando a eficácia desta abordagem, compararam resultados obtidos com outras estratégias de referência, incluindo abordagens baseadas em ML tradicional, e outras técnicas de DL. Os resultados mostraram que a abordagem proposta alcançou maior precisão em comparação às estratégias de referência e reduziu o tempo de computação. Os autores utilizaram uma rede neural artificial (ANN) como classificador, embora não forneçam detalhes específicos sobre a arquitetura da ANN utilizada (SARSHAR & MIRZAEI, 2022).

As redes neurais recorrentes (RNN) são um tipo de rede neural artificial desenvolvido para resolução de problemas temporais com entradas sequenciais, como sinais de ECG. Um ciclo único, ou segmentos curtos de ECG, é adequado para aplicações de monitoramento remoto de dispositivos em tempo real, experimentado para FA. As RNN bidirecionais (BiRNN) aumentam o número de mecanismos de atenção. Foram criados quatro modelos distintos para análise da precisão: RNN sem o mecanismo de atenção, e RNN de rede hierárquica (HAN)-ECG com um, dois e três mecanismos de atenção. Melhores desempenho e precisão foram obtidos com mais mecanismos de atenção, ou seja, continham atenção de onda, batida e janela impressadas entre camadas BiRNN (MURAT *et al.*, 2021).

Modelos de memória de longo prazo (LSTM) são amplamente utilizados em DL para resolver deficiências na arquitetura RNN que incluem problemas de explosão e desaparecimento de gradiente, que limitam a capacidade de aprender dependências de longos períodos de tempo. Os LSTMs bidirecionais aprendem e extraem efetivamente recursos de

dados de entrada do intervalo compostos de segmentos de 100 batimentos e atingiram 98,51 e 99,77% de precisão para detecção de FA com validação cruzada de dez vezes e validação às cegas, respectivamente. O LSTM foi capaz de aprender recursos na presença ou ausência de FA, passando para modelos superiores totalmente conectados para classificação, eliminando a necessidade de redução de informações por extração de recursos. Existem sinergias teóricas entre as CNN e os LSTM que podem ser combinados para produzir modelos DL poderosos onde os recursos obtidos das camadas CNN são alimentados nas camadas LSTM em sequência, classificando FA ou ritmos sinusais (SR), extraindo características de alto nível. Vários modelos utilizando essas junções foram propostos, observando uma versão melhorada da perda de entropia cruzada, e relataram sucesso na detecção de FA em quatro ritmos diferentes. Ao incorporarem métodos de otimização os modelos, apresentaram bons resultados quando testado com três bancos de dados de ECG separados (MURAT *et al.*, 2021).

O algoritmo *K-Nearest Neighbours* (KNN) é um modelo não paramétrico, onde os elementos de uma mesma classe possuem características semelhantes estando mais próximos no espaço de dados, baseado na distância entre os pontos em relação a cada dado no hiperespaço, e como pontos, pode-se calcular geometricamente a distância entre eles. Quando um novo dado é apresentado ao sistema, a distância entre eles influencia na classificação, e a previsão é dada como a classificação dos vizinhos mais próximos. É extremamente simples no formato computacional e muito rápido, podendo essa distância ser medida de variadas formas: Euclidiana, Manhattan, Minkowski, entre outras. O fator importante na qualidade do algoritmo é o número de vizinhos (K) considerados, poucos erros de vizinhos nos dados de

treinamento (GOMES-JÚNIOR *et al.*, 2022; SANTIAGO & DIAS, 2022).

Outra ferramenta é a *Logistic Regression*, Regressão Logística (LR), que é uma generalização da regressão linear permitindo a classificação em três funções: predição, custo e otimização da predição. Inicialmente, a LR se comporta como uma regressão linear tentando calcular uma linha no hiperespaço que produza a melhor resposta para qualquer dado de entrada (SANTIAGO & DIAS, 2022). É um método simples e poderoso que infere a probabilidade de ocorrência de um evento, com base na modelagem do logaritmo de sua razão de chances como uma combinação linear de algum conjunto de variáveis explicativas assumidas como independentes (GOMES-JÚNIOR *et al.*, 2022).

O algoritmo *Support Vector Machine*, Máquinas de Vetores de Suporte (SVM), utiliza o cálculo vetorial para separar as distintas classes através de hiperplanos equidistantes e paralelos ao principal, estando o mais próximo possível dos dados para classificação binária. Teoricamente, este método é semelhante à regressão linear, mas o cálculo é diferente. Um vetor ortogonal ao hiperplano é obtido, chamados vetores de suporte, todas as entradas são um componente. A classificação é baseada na projeção do vetor correspondente à entrada no hiperplano, sendo o módulo maior que um determinado valor pertence a uma classe, se menor, a outra. O método utilizado para a otimização é o multiplicador de Lagrange (GOMES-JÚNIOR *et al.*, 2022; SANTIAGO & DIAS, 2022). O SVM pode endereçar conjuntos de dados não linearmente separáveis, utilizando o truque do *Kernel*, segundo o qual a entrada é intrinsecamente mapeada em um espaço de alta dimensão com o objetivo de tornar as classes de dados linearmente separáveis. O SVM apresenta alto desempenho, mas possui treinamento

complexo e exigente (GOMES-JÚNIOR *et al.*, 2022).

Outro algoritmo é o *Extra Trees* que não utiliza o gradiente descendente para sua otimização, e são ajustados pela *Decision Trees*, árvores de decisão (DT), que separa os dados de acordo com alguma característica onde o ganho de informação é máximo (considera maior aleatoriedade em sua parametrização), tornando-o mais robusto que os demais, em determinados casos. Ao separar os dados em grupos, a classificação é feita de forma muito mais rápida e com a possibilidade de utilizar menos dados do que outros algoritmos. É uma aplicação mais sofisticada do DT, onde se constroem vários modelos de DT mais simples e ao final a decisão é tomada por maioria de votos. Este tipo de modelo é mais robusto do que os vistos anteriormente, pois reduz drasticamente o *overfitting*, e é muito eficiente. Os algoritmos DT são modelos simples não paramétricos baseados em uma sequência de partições binárias do conjunto de dados, considerando um conjunto de variáveis identificadas como as mais relevantes para a previsão de classes. São instáveis e propensos a superajustar os classificadores, uma vez que uma pequena alteração no conjunto de treinamento pode modificar significativamente a estrutura da árvore (SANTIAGO & DIAS, 2022).

O algoritmo *AdaBoost* é um modelo conjunto que combina muitos classificadores simples, implementados por árvores rasas, com classificação altamente discriminativa, sendo aditivo e, portanto, para cada iteração do algoritmo uma nova árvore é adicionada ao conjunto. Uma desvantagem do *AdaBoost* é sua sensibilidade a dados ruidosos e valores discrepantes. Há também o algoritmo *Random Forests*, Florestas Aleatórias (RF), que representa uma técnica de conjunto em que

múltiplas DT são geradas sobre amostras de *bootstrap* do conjunto de dados, considerando apenas um subconjunto pequeno e aleatório dos recursos originais. Uma vantagem significativa do RF é conjugar um bom desempenho em muitos problemas práticos com uma seleção de características intrínsecas. Uma inconveniência reside em uma interpretação do modelo mais desafiador do que a DT padrão (GOMES-JÚNIOR *et al.*, 2022).

O algoritmo *Gradient Boosting*, Aumento de gradiente (GB), semelhante ao *Adaboost*, explora a abordagem de *boosting*, mas utiliza um critério para fundir os modelos que integram o conjunto com base no gradiente de uma função de perda definida pelo usuário, embora possuam o DT como classificador base mais comum adotado. O GB dispõe de uma seleção de características intrínsecas e tem como desvantagem o custo computacional maior que o RF. Já o algoritmo *Perceptron* multicamadas (MLP) é uma rede *feedforward* totalmente conectada composta por uma ou mais camadas de *perceptrons*, de aproximação universal, é uma abordagem útil ao lidar com problemas não lineares complexos. A desvantagem do MLP é o elevado número de hiperparâmetros do modelo e as dificuldades na interpretação da regra de decisão implementada pela rede (GOMES-JÚNIOR *et al.*, 2022).

Alguns autores sugerem o *software RIL-Contour* para acelerar o DL de imagens médicas como ECG, pois suporta a automatização, os métodos semiautomáticos e os métodos manuais para anotação de *voxel* e/ou texto, além de promover a padronização de conjunto de dados. Isso pode melhorar a eficiência e a precisão dos diagnósticos, auxiliando os médicos no tratamento de doenças cardíacas (PHILBRICK *et al.*, 2019).

Em um estudo onde foram analisados 24 artigos sobre métodos de DL desenvolvidos

para detecção automática de FA em sinais baseados em ECG, os autores discorrem sobre a eficácia de mais de 90% de precisão dos modelos de DL (MURAT *et al.*, 2021).

Autores sugerem, através do desenvolvimento de seus estudos, que é necessário um conhecimento médico especializado para interpretação de exames, o que torna o ML uma alternativa eficiente, importante e com alta precisão para esses diagnósticos (FENLON *et al.*, 2023).

Para realizar diagnósticos médicos através de exames de imagem, uma camada de complexidade perigosa é destinada ao profissional médico que precisa interpretar os exames. A subjetividade e os erros humanos devem ser considerados, inclusive no diagnóstico. Sendo assim, é importante padronizar a interpretação

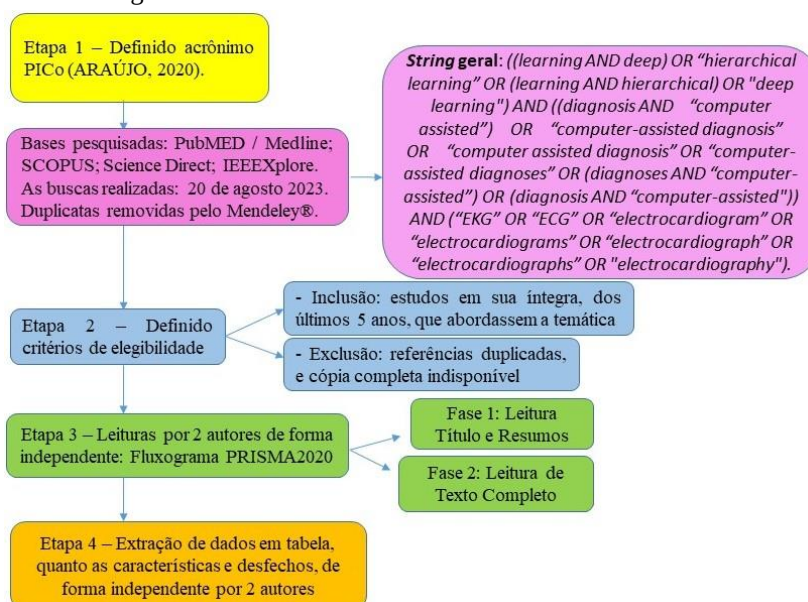
médica de exames por imagens e a IA é uma resposta para isso (HAFIZOVIC *et al.*, 2021).

Com base neste contexto, o objetivo deste estudo foi analisar por meio de uma revisão integrativa a eficácia do DL em diagnósticos de ECG.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa, elaborada segundo as diretrizes metodológicas para revisões (BRASIL, 2021), e acrônimo PICO (ARAÚJO, 2020), para pesquisas não clínicas. Os critérios de elegibilidade foram: de inclusão - estudos disponibilizados na íntegra, publicados nos últimos 5 anos, que abordassem a temática; e de exclusão - referências duplicadas, e cópia completa indisponível. O diagrama da metodologia utilizada neste estudo segue conforme a **Figura 12.1**.

Figura 12.1 Diagrama da metodologia deste estudo



Após a metodologia aplicada para revisões, foi realizada a análise bibliométrica em gráfico de rede através do *software* VOSviewer 1.6.18., para verificação da coocorrência, citações e cocitações e acoplamento bibliográfico dos

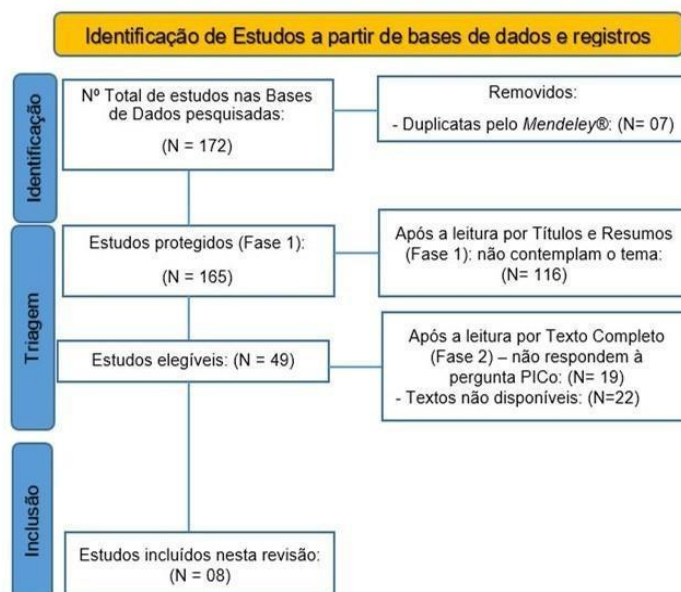
autores e das palavras-chave utilizadas nos estudos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados 172 estudos nas bases de dados. Após serem submetidos aos critérios

de elegibilidade, restaram oito trabalhos para extração de dados, conforme **Figura 12.2**.

Figura 12.2 Fluxograma PRISMA



Observou-se que 100% das pesquisas (n = 08) apontavam para desfechos favoráveis à eficácia do uso do DL em diagnósticos de ECG. Verificou-se, também, que o ano que contou com mais publicações foi 2022 (n = 04, 50%), seguido de 2021 (n = 03; 37,5%) e 2023 (n = 01; 12,5%), o que enfatiza a atualidade e a relevância da temática para a comunidade científica.

O modelo que apresentou maior precisão foi o *Método de Otimização de Mud Ring com um Algoritmo de Classificação de Sinal de ECG baseado em DL* (MROA-DLECGSC). E o

método mais usual, menos oneroso e popular de DL para ECG são as CNN, porém, apresentam como desvantagem os ajustes de parâmetros. Foi observado que a precisão de cada tipo de DL depende da técnica usada para esta avaliação, motivo pelo qual os percentuais são distintos em cada estudo analisado. Ao utilizarem uma mesma técnica avaliativa em um estudo individual verificaram a precisão comparada às outras DL. Também foi possível observar que o Brasil foi o país com mais estudos que responderam à questão de pesquisa desta revisão, conforme **Quadro 12.1**.

Quadro 12.1 Características e desfechos dos artigos elegíveis para esta revisão

Autor e ano/País	Delineamento/ Amostra	Tipo de DL em ECG	Financiamento	Objetivo	Resultados
Alluhaidan et al. (2023) Suíça	Experimental (simulações) 3.000 ECG	MROA-DLECGSC	Universidade King Khalid e Príncipe Sattam bin Abdulaziz (Arábia Saudita), e Future University in Egypt (Egito)	Apresentar uma técnica de otimização de Mud Ring com uma técnica de classificação de ECG baseada em DL	Melhor desempenho (88,97% precisão) comparado as metodologias recentes (DLECG-CVD 88,24%; DL-ECGA 84,70%; GBT 84,98%; RF 79,83%; 1-DCNN 73%; LR 37,28%; DT 27,9%; e KNC 66,89%).

Brites <i>et al.</i> (2021) Brasil	Revisão 58 estudos	CNN	N/A	Analisar métodos e técnicas de DL	Aumento quantitativo de artigos após 2017 devido aumento da oferta de sensores e <i>wearables</i> . Evidenciou o foco em descrever modelos diagnósticos de disfunções cardiovasculares através do DL nos trabalhos mais recentes.
Gomes-Júnior <i>et al.</i> (2022) Brasil	Experimental (simulações) 105 amostras	DT AdaBoost RF SVM KNN GB LR MLP	N/A	Discutir sobre um detector automático de arritmia em pacientes em diálise, visando operar dispositivos portáteis em tempo real, de resposta rápida aos profissionais de saúde	Classificador <u>RF</u> treinado com sobreamostragem de classe minoritária, é econômico em termos de complexidade e custo computacional, alcançando uma precisão de 98,7% para tamanhos de janelas pequenas.
Isabel <i>et al.</i> (2021) Espanha	Experimental (simulações) 7027 ECG	Modelo ResNet CNN LSTM bidirecional	N/A	Apresentar um algoritmo para digitalização de ECG e classificação baseada em DL e, posteriormente, é introduzida uma rede neural residual, pré-treinada	Bem-sucedido em 100% em que o ângulo de declinação da imagem não ultrapassou 20°, 100% precisa em que a imagem foi digitalizada, modelo <u>ResNet</u> acurácia de 88%, 43% na <u>CNN</u> e 59% no <u>LSTM bidirecional</u> .
Murat <i>et al.</i> (2021) Turquia	Revisão 24 estudos	DN CNN LSTM Híbrido(CNN+LSTM)	N/A	Discutir modelos DL baseados em rede neural profunda, rede neural recorrente, memória de longo prazo, CNN, e estruturas híbridas	<u>CNN</u> : maior desempenho de detecção usando ECG e sinais de variabilidade da frequência cardíaca. É carente em análise de projetos e ajustes de parâmetros. <u>DNN</u> : em velocidade e memória é mais vantajoso, pobre na representação de sequências. <u>LSTM</u> : útil para representações de sequências, porém, lento e consome muitos recursos. <u>Híbrido</u> : vantajoso na representação de sequências, mas exige mais tempo e custo.
Santiago & Dias (2022) Brasil	Experimental (simulações) 1000 sinais de ECG	KNN LR SVM <i>Extra Trees</i>	N/A	Desenvolver um algoritmo para detecção e classificação de arritmia cardíaca em ECG	<u>Extra Trees</u> apresentou os melhores resultados para diagnosticar o ritmo cardíaco alterado (98,9% de acurácia e 98,8% de sensibilidade), mais robusta em técnicas de processamento de sinal, com resultados semelhantes para as 3 modelagens. <u>KNN</u> bons resultados, porém, um pouco inferiores.

Sarshar & Mirzaei (2022) Irã	Experimental (simulações) 48 ECG	CNN	N/A	Propor um reconhecimento de PVC baseado em uma DL usando o banco de dados de arritmia (MIT-BIH)	Melhora o desempenho do diagnóstico de forma mais eficaz; leva à diminuição da taxa de falsos positivos e ao aumento da taxa de verdadeiros positivos.
Yu <i>et al.</i> (2021) Suíça	Revisão 4 estudos	CNN GAN	N/A	Discutir dois tipos típicos de modelos de DL para síntese de imagens médicas (CNN e GAN) e apresentar quatro trabalhos recentes	<u>GAN</u> alcança melhor desempenho de síntese de imagens que os modelos convencionais em <u>CNN</u> , devido à arquitetura 3D que preserva informações contextuais contínuas melhorando os resultados. Os detalhes das imagens são essenciais para a clínica.

Legenda: Não se aplica ao estudo (N/A). *Método de Otimização de Mud Ring com um Algoritmo de Classificação de Sinal de ECG baseado em DL* (MROA-DLECGSC). Análise de sinal de ECG baseada em DL (DL-ECGA). DL para diagnóstico de ECG de doenças cardiovasculares (DLECG-CVD). *Gradient-boosting Tree* (GBT). *Random Forests* (RF). Rede Neural Convolutiva Profunda Unidimensional (1-DCNN). *K Neighbors Classifier* (KNC). *Decision Trees* (DT). *Support Vector Machine* (SVM). *K-Nearest Neighbors* (KNN). *Gradient Boosting* (GB). *Logistic Regression* (LR). *Multilayer Perceptron* (MLP). Redes Adversárias Generativas (GAN).

Para a verificação de coocorrência, citações e cocitações e o acoplamento bibliográfico dos autores e das palavras-chave utilizadas nos estudos, foi identificada a força total dos *links* entre elas. São autores que possuem acoplamento bibliográfico com termos DL, *neural networks* e ML. Essa análise garante a confiabilidade, a qualidade técnica e científica do estudo proposto em uma abordagem quantitativa no mapeamento do campo da pesquisa. Observou-se o grau de colaboração entre os autores e a exploração de referências científicas sobre este assunto, auxiliando a compreensão da tendência de novos estudos com esta temática, justificando futuras pesquisas sobre DL e sua eficácia nos diagnósticos da ECG em virtude das recentes publicações na área. Identificou-se os autores com maior número de publicações, citações e cocitações neste assunto, proporcionando embasamento teórico consolidado para a análise da atuação do grupo de pesquisa.

Para interpretação e melhor visualização dos dados, foi escolhido o formato em rede,

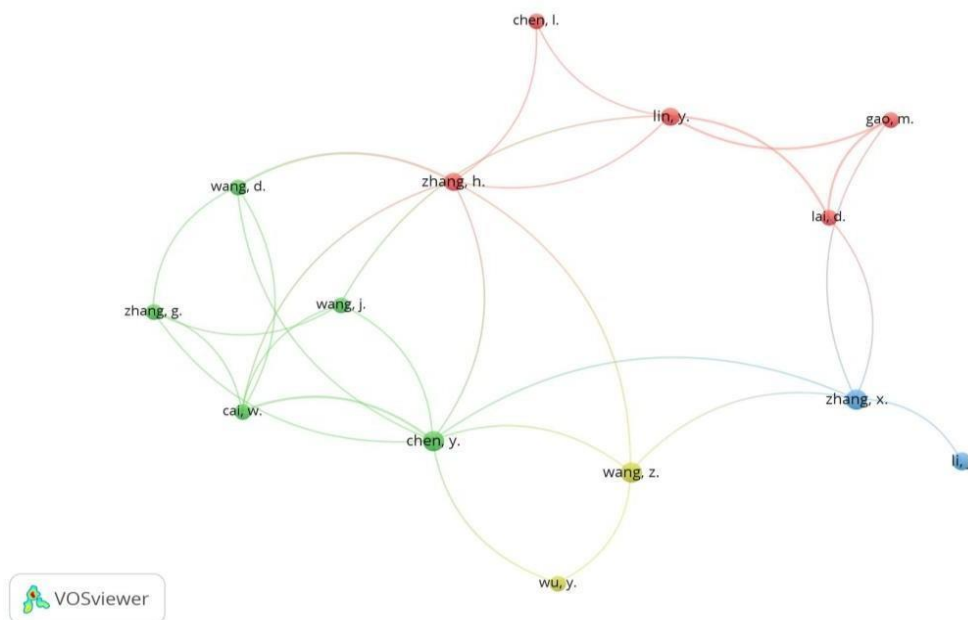
conforme a **Figura 12.3**. A figura corrobora o estudo de Brites *et al.* (2022), que mapeou os mesmos termos e observou maior frequência nos artigos publicados no ano de 2020, evidenciando foco em descrever modelos para auxiliar nos diagnósticos de disfunções cardiovasculares por DL em estudos mais recentes, ratificando a relevância atual desta temática.

Alguns autores citaram a existência de duas abordagens gerais para desenvolver ferramentas automáticas de diagnóstico de arritmias cardíacas, sendo a divisão dos sinais de ECG em unidades de batimento cardíaco ou ciclos das formas de onda, o que gera uma grande quantidade de dados para treinar modelos de ML. Enfatizam que extrair características morfológicas do ECG é desafiador devido à imprecisão, embora a previsão tenha obtido precisões tão altas quanto 99% em estudos baseados em batimentos (CHEN *et al.*, 2020). Outros estudos sobre a aplicação de inteligência artificial para detectar e classificar arritmias, como a detecção de FA ou classificando o

infarto do miocárdio usando bancos de dados de ECG de 12 eletrodos, são realizados regularmente e os resultados demonstram uma

eficácia tão ou superior a de um cardiologista humano (YOON *et al.*, 2020).

Figura 12.3 Rede de coocorrência, citação, cocitação e acoplamento bibliográfico das palavras-chave deste estudo



Devido ao crescente número de pacientes com doenças cardiovasculares, o resultado da classificação dos ECG em virtude das grandes mudanças nos padrões de sinal necessita de ferramentas de diagnóstico automático assistidas por computador. Portanto, autores sugerem a técnica MROA-DLECGSC. Esta abordagem reconhece a presença de doença cardíaca, pré-processando os sinais de ECG para transformá-los em um formato uniforme, e otimiza hiperparâmetros, o que auxiliou na obtenção de melhor desempenho. Os resultados experimentais do algoritmo MROA-DLECGSC foram testados e demonstram melhor desempenho se comparados com outros algoritmos recentes (ALLUHAIDAN *et al.*, 2023).

CONCLUSÃO

O DL se mostrou preciso e eficaz no diagnóstico das ECG em todos os trabalhos

analisados, e foi enfatizada a eficácia superior à de um cardiologista humano. Foi possível observar que, neste contexto, o uso da CNN alcançou um desempenho alto de classificação se comparado às outras estratégias tradicionais e de DL. Mais recentemente, o algoritmo de otimização de *Mud Ring* (MROA-DLECGSC) mostrou melhor desempenho se comparado aos algoritmos atuais analisados.

Esta revisão integrativa é parte inicial de um projeto onde, inicialmente, levantou-se a leitura para extração de dados para entendimento do tema seguida por análise bibliográfica, garantindo confiabilidade e qualidade técnica e científica do estudo proposto em uma abordagem quantitativa no mapeamento do campo da pesquisa. Observou-se as recentes publicações com esta temática, explorando as referências, o que auxiliou a compreensão da tendência de novos estudos, justificando futuras pesquisas sobre DL e sua eficácia nos

diagnósticos da ECG.

Esta revisão é importante como recurso para os pesquisadores interessados em desenvolver abordagens inovadoras de DL baseadas em ECG. Outros estudos experimentais de grande precisão, com maior amostragem e mais robustos são necessários para o aprimoramento desta medição, sendo uma proposta importante para trabalhos futuros. Outra proposta seria

desenvolver um algoritmo mais completo de DL que agregasse todos os exames cardiológicos e proporcionasse uma análise completa destes sinais e sintomas para o diagnóstico mais eficaz possível e com menor margem de erro. Sugere-se o método de Monte Carlo para esse desenvolvimento, além de pesquisas futuras.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALLUHAIDAN, A.S. *et al.* Mud ring optimization algorithm with deep learning model for disease diagnosis on ECG monitoring system. *Sensors*, v. 23, p. 6675, 2023. doi: 10.3390/s23156675.
- ARAÚJO, W.C.O. Recuperação da informação em saúde: construção, modelos e estratégias. *Convergências em Ciência da Informação*, v. 3, p. 100, 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados. Brasília: Ministério da Saúde, 2021.
- BRITES, I.S.G. *et al.* Aplicação da internet das coisas e aprendizado de máquina na identificação de doenças cardíacas pelas bulhas: um mapeamento sistemático. *Revista Brasileira de Computação Aplicada*, v. 14, p. 16, 2022. doi: 10.5335/rbca.v14i1.12913.
- CHAN, H.P. *et al.* Deep learning in medical image analysis. *Deep Learning in Medical Image Analysis*, v. 1213, p. 3, 2020. doi: 10.1007/978-3-030-33128-3_1.
- CHEN, T.M. *et al.* Detection and classification of cardiac arrhythmias by a challenge-best deep learning neural network model. *IScience*, v. 23, p. 100886, 2020. doi: 10.1016/j.isci.2020.100886.
- FENLON, J.B. *et al.* A dosimetric correlation between radiation dose to bone and reduction of hemoglobin levels after radiation therapy for prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, v. 4, S0360, 2023. doi: 10.1016/j.ijrobp.2023.07.036.
- GOMES-JÚNIOR, S.P. *et al.* Intelligent detection of arrhythmia episodes in dialysis patients. *Journal of the Brazilian Society on Computational Intelligence*, v. 20, p. 34, 2022.
- HAFIZOVIC, L. *et al.* The use of artificial intelligence in diagnostic medical imaging: systematic literature review. *IEEE 21st International Conference on Bioinformatics and Bioengineering (BIBE)*, p.1-6, 2021. doi: 10.1109/BIBE52308.2021.9635307.
- ISABEL, A. *et al.* Mobile app for the digitization and deep-learning-based classification of electrocardiogram printed records. *Computing in Cardiology*, v. 48, 2021.
- MURAT, F. *et al.* Review of deep learning-based atrial fibrillation detection studies. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 18, 2021. doi: 10.3390/ijerph182111302.
- PHILBRICK, K.A. *et al.* RIL-contour: a medical imaging dataset annotation tool for and with deep learning. *Journal of Digital Imaging*, v. 32, p. 571, 2019. doi: 10.1007/s10278-019-00232-0.
- SANTIAGO, H. & DIAS, M. Automated detection of anomalies in electrocardiograms using empirical mode decomposition. *Revista Gestão & Tecnologia*, v. 22, p. 51, 2022.
- SARSHAR, N.T. & MIRZAEI, M. Premature ventricular contraction recognition based on a deep learning approach. *Journal of Healthcare Engineering*, 2022. doi: 10.1155/2022/1450723.
- SMITH, A.G. *et al.* RootPainter: deep learning segmentation of biological images with corrective annotation. *New Phytologist*, v. 236, p. 774, 2022. doi: 10.1111/nph.18387.
- YOON, D. *et al.* Discovering hidden information in biosignals from patients using artificial intelligence. *Korean J Anesthesiol*, v. 73, p. 275, 2020. doi: 10.4097/kja.19475.
- YU, B. *et al.* Medical image synthesis via deep learning. *Deep Learning in Medical Image Analysis*, v. 1213, p. 23, 2021. doi: 10.1007/978-3-030-33128-3_2.

CAPÍTULO 13

COMUNICAÇÃO INTERVENTRICULAR: UMA ABORDAGEM INTEGRALIZADA

ANNE CAROLINE SIQUEIRA ALVES¹
ARTHUR OLIVEIRA DA CRUZ¹
ENZO JANÓLIO CARDOSO SILVA¹
GABRIELLA LUCAS DE ASSIS¹
GIOVANNA DOS REIS MARTINS BARROS¹
JOANNE CONCEIÇÃO MARTINS ARAGÃO COSTA¹
JOÃO VICTOR ARAGÃO DE ALMEIDA OLIVEIRA¹
THIAGO MORAIS DA COSTA¹

1. Discente - Medicina na Universidade Tiradentes, UNIT, Aracaju – SE.

Palavras-chave:
Comunicação; Comunicação interventricular; Pediatria.

INTRODUÇÃO

A comunicação interventricular (CIV) é uma malformação acianótica caracterizada por um defeito no septo (parede) que separa os ventrículos do coração. Essa condição permite a comunicação direta entre os ventrículos direito e esquerdo, resultando em uma passagem anormal de sangue entre essas câmaras. A CIV pode ocorrer juntamente com outros tipos de problemas ou defeitos cardíacos, tendo impactos no desenvolvimento e na saúde das crianças afetadas (SCHAAN *et al.*, 2019; MOREIRA *et al.*, 2020).

O diagnóstico da CIV geralmente é feito por meio de exames, como ecocardiografia, que permitem visualizar a abertura na parede do coração e seu tratamento depende do tamanho e da gravidade do defeito, bem como dos sintomas apresentados. Pesquisas no campo da cardiologia pediátrica resultaram na classificação da CIV em vários tipos com base em sua localização e tamanho, sendo fundamental para a avaliação da gravidade da condição e para determinar a abordagem terapêutica adequada (RIVERA *et al.*, 2008; SCHAAN *et al.*, 2019; MOREIRA *et al.*, 2020; RIBEIRO, 2020; SHAN *et al.*, 2023). Em casos mais leves, a CIV pode passar despercebida e se resolver espontaneamente ao longo do tempo. No entanto, CIVs maiores podem causar problemas sérios, como insuficiência cardíaca, problemas de crescimento e desenvolvimento inadequado, além de complicações pulmonares.

O impacto hemodinâmico está relacionado à passagem anormal de sangue de um ventrículo ao outro, ocasionando uma sobrecarga de volume no coração e nos pulmões que desencadeia a hipertensão pulmonar e o aumento do trabalho cardíaco (RIVERA *et al.*, 2008; KIŞIN *et al.*, 2023). Além disso, sintomas como fadiga e dispneia afetam a capacidade da criança em realizar atividades normais e desfrutar de uma

infância mais ativa (SCHAAN *et al.*, 2019). Neste sentido, o desenvolvimento físico e psicológico da criança é afetado, gerando desafios emocionais relacionados às restrições físicas impostas pela condição.

A endocardite infecciosa, as arritmias e a hipertensão arterial pulmonar irreversível são complicações possíveis (NUNES, 2009; RIBEIRO, 2020; SHAN *et al.*, 2023). Devido ao potencial impacto a longo prazo na qualidade de vida e na sobrevivência das crianças afetadas, muitas vezes o acompanhamento médico é necessário ao longo de todo o período de vida para monitorar a função cardíaca e avaliar a necessidade de intervenções adicionais (SCHAAN *et al.*, 2019; MOREIRA *et al.*, 2020; RIBEIRO, 2020; KIŞIN *et al.*, 2023). Dessa forma, a rotina diária e o acesso ao cuidado de saúde são, ainda, afetados.

O diagnóstico precoce e a avaliação adequada da gravidade da CIV são essenciais para determinar o melhor curso de tratamento. A intervenção cirúrgica, por sua vez, é frequentemente necessária para corrigir a CIV e evitar complicações a longo prazo. Geralmente sua indicação é feita quando a CIV é grande o suficiente para causar sintomas significativos, como a sobrecarga de volume no coração, hipertensão pulmonar ou outros problemas cardíacos (RIVERA *et al.*, 2008; SCHAAN *et al.*, 2019; MOREIRA *et al.*, 2020; RIBEIRO, 2020; KIŞIN *et al.*, 2023). Há várias abordagens cirúrgicas para corrigir a CIV, dependendo da localização e tamanho do defeito e, de maneira semelhante, as técnicas de fechamento são variadas, como o uso de patches sintéticos, tecido próprio do paciente ou uma combinação de ambos. Embora a cirurgia comumente seja eficaz, implica riscos e demandas significativas, incluindo um período de recuperação variável com relação à complexidade da intervenção. No entanto, os benefícios da

correção da CIV geralmente superam os riscos, especialmente quando a CIV é significativa.

Devido à complexidade da condição e às implicações do tratamento, o acompanhamento médico e o apoio aos pais de pacientes com CIV também desempenham um papel crucial no manejo eficaz da condição e no bem-estar geral das crianças afetadas (SOARES *et al.*, 2022). A educação continuada no cuidado à criança, a participação ativa dos pais na tomada de decisões e a formação de uma rede de apoio são fundamentais para o sucesso do manejo e tratamento desses pacientes, garantindo o melhor cuidado possível e a melhoria na qualidade de vida de toda a família.

Desta forma, a combinação de diagnóstico precoce, tratamento eficaz, acompanhamento médico e de uma rede de apoio é essencial para garantir que as crianças com CIV tenham a oportunidade de crescer e desenvolver-se da melhor forma possível, superando as limitações impostas pela condição cardíaca congênita e desfrutando de uma vida saudável e ativa. Neste sentido, a fim de esclarecer as principais lacunas no conhecimento sobre a CIV, o presente estudo reúne informações da literatura mais atual sobre a epidemiologia, etiologia, fatores de risco, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento da CIV.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura produzida a partir de artigos científicos, bibliografias e sistemas de informação epidemiológica para dissertar sobre as atualizações dos últimos 5 anos acerca da CIV. O método de investigação utilizado foi individualizado de acordo com cada tópico, visando o melhor aproveitamento das pesquisas.

O presente capítulo foi dividido em várias categorias temáticas, a saber: introdução, metodologia, epidemiologia, etiologia, fatores

de risco, fisiopatologia, diagnóstico, tratamento e conclusão. Nesta revisão, procuramos identificar as principais tendências e descobertas no campo da CIV, com foco nas contribuições mais recentes. Abordamos questões como a prevalência da CIV em diferentes populações e grupos etários, as causas subjacentes à sua ocorrência, os fatores de risco associados e os avanços no diagnóstico e tratamento. Os resultados da pesquisa foram satisfatórios e apresentados principalmente de forma descritiva.

RESULTADO E DISCUSSÃO

Epidemiologia

A coleta da epidemiologia da CIV é desafiadora devido à variabilidade na detecção, ao subdiagnóstico em populações com menor acesso aos serviços de saúde e à falta de padronização nos registros de casos. Segundo o Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), foram registrados 300 casos de CIV em 2017, seguidos por 265 casos em 2018, 238 em 2019, 279 em 2020 e 210 em 2021, totalizando 1.292 casos no período de análise. Dentre esses casos, observou-se uma variação significativa na incidência por etnia, com a população autodeclarada branca representando a maioria, com 57,5% dos casos ($n = 743$). Em contraste, a etnia indígena registrou apenas dois casos.

É importante ressaltar que a baixa incidência de CIV em certas populações pode ser influenciada por fatores socioeconômicos e falta de acesso aos serviços obstétricos de saúde, o que pode introduzir potenciais vieses nos resultados do estudo (DATASUS, 2023).

Esses achados enfatizam a relevância de um monitoramento contínuo e de uma avaliação aprofundada da condição de saúde de recém-nascidos, especialmente considerando as disparidades étnicas na incidência de CIV. Este estudo destaca a necessidade de políticas e

intervenções direcionadas para garantir um atendimento igualitário e abrangente a todas as

comunidades, visando a prevenção e o tratamento eficaz da CIV (DATASUS, 2023).

Tabela 13.1 Ocorrência de comunicação interventricular entre 2017 a 2021 e sua variação por etnia

	Branca	Preta	Amarela	Parda	Indígena	Não informado	Total
TOTAL	743	89	18	422	2	18	1.292
2017	173	16	5	103	-	3	300
2018	148	21	3	88	1	4	265
2019	140	20	3	71	-	4	238
2020	173	15	6	80	1	4	279
2021	109	17	1	80	-	3	210

Fonte: Adaptado do DATASUS, 2017-2021.

Etiologia

No início do segundo mês de desenvolvimento, ocorre o crescimento do septo interventricular, iniciando no ápice e se dirigindo aos coxins endocárdicos. Durante um período, um forame interventricular permanece logo abaixo do canal atrioventricular, mas fecha-se rapidamente devido à formação de uma massa composta de tecido conjuntivo originado da base dos coxins endocárdicos, do cone e do próprio tecido conjuntivo presente no septo muscular. É evidente que irregularidades no desenvolvimento desse processo podem resultar em diversos tipos de CIV (JATENE *et al.*, 2022).

Irregularidades associadas ao septo membranoso (CIV perimembranosa) constituem aproximadamente 70% dos casos e situam-se na região média superior do septo ventricular, também conhecida como porção membranosa (HADDAD *et al.*, 2021). Esses defeitos podem estender-se para o septo muscular adjacente, abrangendo a porção trabecular, a via de entrada ou a via de saída. Geralmente, encontram-se em estreita proximidade à valva aórtica, possibilitando uma conexão entre essa valva e a valva tricúspide (JATENE *et al.*, 2022).

Defeitos associados às valvas atrioventriculares ocupam a posição posterior e inferior do septo, sendo classificados como defeitos de via de entrada, representando cerca de 5% dos casos (JATENE *et al.*, 2022).

Defeitos relacionados às valvas arteriais localizam-se na porção anterior e superior do septo, denominados supracristais ou subpulmonares, e compreendem aproximadamente 5% dos casos (JATENE *et al.*, 2022).

Irregularidades localizadas exclusivamente na porção muscular do septo apresentam-se como um único orifício na parte média do septo (trabecular) ou como múltiplos orifícios na porção trabecular ou próximo ao ápice. Esses casos representam cerca de 10% do total (JATENE *et al.*, 2022).

Fatores de risco

A cardiopatia congênita é uma doença genética, constituída por uma malformação congênita, que ocorre quando o coração do feto é formado. Há fatores de risco, mas em termos de cardiopatia congênita, as estatísticas demonstram que 90% das crianças cardiopatas vêm de gestação sem fator de risco comprovado (LEITE *et al.*, 2021).

Assim, alguns dos fatores de risco na causa da CIV são comuns a todas as cardiopatias congênitas: tabagismo, alcoolismo, idade materna avançada, histórico de cardiopatia congênita na família (principalmente quando envolve mãe, pai ou irmão/irmã) (LEITE *et al.*, 2021).

Para a CIV, algumas especificações relacionadas aos fatores de risco podem ser encontradas, como as relacionadas à síndrome de Down e anormalidades cromossômicas (LEITE *et al.*, 2021).

A síndrome de Down é considerada a anomalia cromossômica mais comum entre os nativos e a mais frequentemente associada a defeitos cardíacos. Esses defeitos ocorrem em 50% das crianças afetadas pela síndrome, sendo que cerca de 33% do grupo apresenta CIV. A correção cirúrgica das cardiopatias em tais casos aumenta a sobrevida e melhora a qualidade de vida dos pacientes (JATENE *et al.*, 2021).

Um estudo feito por pesquisadores na China com um total de 220 fetos com CIV apontou que a presença de anormalidades cromossômicas pode aumentar em 6,5 vezes a chance de desenvolvimento da CIV, sendo um importante fator de risco (SHAN *et al.*, 2023).

Segundo resultados da revisão empreendida por Shan *et al.* (2023), as anormalidades cromossômicas mais comuns entre pacientes com CIV eram trissomias, síndrome de Turner e microdeleção 22q11.2. Contatou-se a forte associação entre alterações cromossômicas e malformações cardíacas, especialmente em CIV.

Ademais, a exposição a certos agentes teratogênicos e radiações promovem a indução às modificações genéticas que, em última instância, causam a CIV (JATENE *et al.*, 2021).

Dessa forma, é importante que as gestantes sigam o devido pré-natal para reduzir os riscos de desenvolvimento das malformações con-

gênicas. Apesar de a maior parte dos casos de CIV advém de fatores de risco não comprovados, o acompanhamento garante melhores desfechos gestacionais e reduz o risco desse grupo de doenças (LEITE *et al.*, 2021).

Fisiopatologia

Estudos revelam a influência do gene PPM1K nos casos de CIV. Esse gene, também chamado de PP2Cm, que é um membro da família da proteína fosfatase 2C direcionada à matriz mitocondrial, demonstrou ser essencial para a sobrevivência celular e o desenvolvimento saudável, com os níveis de expressão mais altos detectados no coração e no cérebro, codificando proteínas essenciais para as células do miocárdio por influenciar no potencial de membrana mitocondrial (DONG & DU, 2019).

A proteína fosfatase K1 desempenha um papel importante no desenvolvimento normal e na sobrevivência celular e descobriu-se que se liga especificamente ao complexo alfa-cetoácido desidrogenase de cadeia ramificada (BCKD) e induz a desfosforilação de Ser293 na presença de substratos de BCKD. Em estudos realizados de caso-controle, observou-se que todos os pacientes com defeitos do septo ventricular estavam com o gene PPM1K duplicados, fator que afeta o desenvolvimento cardíaco na fase intrauterina (DONG & DU, 2019).

As CIVs podem ser classificadas conforme margem e localização, do ponto de vista anatômico e fisiológico. A CIV perimembranosa é a mais frequente, em que o septo membranoso é uma pequena área do septo interventricular, localizada atrás do folheto septal da valva tricúspide e logo abaixo da valva aórtica. Já a CIV muscular é a segunda classificação mais frequente, completamente margeada por miocárdio e que se apresenta, na maioria das vezes, múltiplas, com orifícios em qualquer porção do

septo muscular. A CIV subarterial ou duplamente relacionada é situada no septo de saída e margeada pela continuidade fibrosa das valvas aórtica e pulmonar (JATENE *et al.*, 2022).

As CIVs se apresentam de diversos tamanhos, variando desde defeitos mínimos, sem repercussão hemodinâmica, até defeitos significativos, os quais geram insuficiência cardíaca e hipertensão pulmonar (JATENE *et al.*, 2022).

Por isso, a intensidade do desvio de sangue pelo defeito depende do tamanho da comunicação entre os ventrículos e da relação entre a resistência vascular pulmonar e sistêmica. Dessa forma, se a CIV for pequena e restritiva a resistência ao fluxo é determinada pelo defeito propriamente dito, limitando o desvio de sangue da esquerda para a direita, mesmo na presença de baixos níveis de resistência vascular pulmonar. Contudo, quando a CIV é grande, não restritiva e há baixa resistência vascular pulmonar, ocorre grande desvio de sangue da esquerda para a direita pelo defeito (JATENE *et al.*, 2022).

A resistência pulmonar na câmara direita influencia diretamente o desvio do fluxo sanguíneo da esquerda para direita, assim como a resistência vascular sistêmica. Nos casos em que a resistência vascular pulmonar excede a sistêmica, o desvio de sangue ocorre da direita para a esquerda, independentemente do tamanho do defeito. Uma vez que o volume sistólico do ventrículo esquerdo está reduzido proporcionalmente ao volume do desvio de sangue pela CIV, ocorre aumento compensatório do volume intravascular, de forma a manter a pressão diastólica final e o débito sistólico do ventrículo esquerdo (JATENE *et al.*, 2022).

Por outro lado, na presença de CIV grande, não restritiva, os ventrículos funcionam como

uma câmara comum e a pressão sistólica da artéria pulmonar se equaliza a pressão sistólica na aorta, sendo mais frequente na CIV muscular (JATENE *et al.*, 2022).

Diagnóstico

O diagnóstico da CIV pode ser realizado por eletrocardiograma, radiografia de tórax, ecocardiograma, e, em casos selecionados, a angiotomografia ou ressonância magnética como formas de complemento, relacionando os grandes vasos, volume dos ventrículos e Qp (fluxo pulmonar) /Qs (fluxo sistêmico) (JATENE *et al.*, 2021).

Durante a vida intrauterina, a CIV, mesmo grande, não apresenta repercussão, em razão da resistência vascular pulmonar elevada. Após o nascimento, em torno de 2 a 3 semanas de vida, ocorre o hiperfluxo pulmonar decorrente da queda da resistência pulmonar, quando o sangue desvia da esquerda para a direita (JATENE *et al.*, 2021).

Pequenas comunicações, portanto, podem se apresentar com sopros cardíacos nas primeiras semanas de vida, assim que ocorre a queda da resistência vascular pulmonar. Ademais, não são observados sintomas nem alterações no desenvolvimento da criança pelo desvio de sangue da esquerda para direita por ser um fluxo pequeno (JATENE *et al.*, 2021).

Comunicações moderadas resultam em dilatação de câmaras esquerdas, mas raramente levam a aumento expressivo da resistência vascular pulmonar. Pacientes com CIV grandes desenvolvem sintomas de insuficiência cardíaca congestiva a partir das primeiras semanas de vida. Apresentam-se com dificuldade para mamar, taquidispneia, taquicardia, sudorese e baixo ganho ponderal, podendo evoluir com episódios de chiado e pneumonias recorrentes (JATENE *et al.*, 2021).

A evolução de pacientes sem tratamento é o desenvolvimento de doença vascular pulmonar, com aumento progressivo da resistência vascular pulmonar e redução do fluxo pela CIV. Quando a resistência vascular pulmonar exceder a sistêmica, há inversão do desvio de sangue, que passa a ser da direita para a esquerda, com aparecimento de cianose. Nesta situação, o fechamento do defeito levaria à falência ventricular direita aguda, baixo débito cardíaco e até ao óbito. Assim, pacientes em evolução natural que desenvolveram a síndrome de Eisenmenger acabam apresentando expectativa de vida maior quando o defeito é mantido aberto (JATENE *et al.*, 2022).

O ECG demonstra sobrecarga das câmaras esquerdas no caso de sobrecarga de volume com IC e hipertrofia ventricular direita em caso de hiperfluxo pulmonar (JATENE *et al.*, 2021). Na presença de CIV grande, geralmente são revelados sinais de aumento do átrio esquerdo e sobrecarga biventricular. Quando há aumento importante da resistência vascular pulmonar, desaparecem os sinais de sobrecarga de câmaras esquerdas e predomina a hipertrofia do ventrículo direito (JATENE *et al.*, 2022).

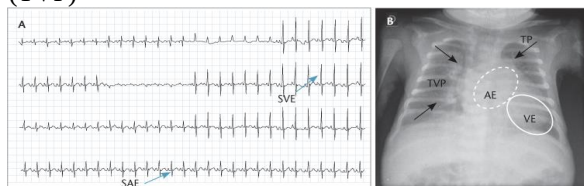
Na radiografia de tórax, há reforço da vasculatura pulmonar e cardiomegalia com predomínio das câmaras esquerdas; se a vasculatura pulmonar não é expressiva com silhueta direita proeminente, considerar HP (JATENE *et al.*, 2021). Na CIV grande, pode ocorrer aumento da área cardíaca, da vascularidade pulmonar e artéria pulmonar proeminente nesses pacientes (JATENE *et al.*, 2022).

O ecocardiograma detalha anatomia, número, localização e a relação dos defeitos com outras estruturas. Pode também permitir o cálculo da pressão pulmonar por quantificar os fluxos. Também devem ser avaliada a presença de insuficiência aórtica, particularmente nas CIV subarteriais e perimembranas de via de

saída. Deve-se excluir a associação com banda anômala de ventrículo direito (JATENE *et al.*, 2022).

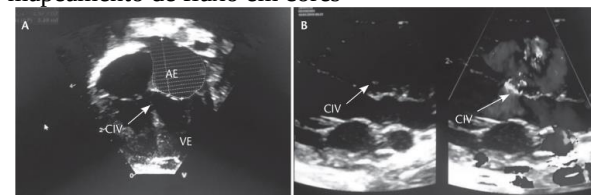
Quando indicado, o cateterismo cardíaco é padrão-ouro para aferição das pressões e resistências sistêmico-pulmonar (JATENE *et al.*, 2021).

Figura 13.1 A: Eletrocardiograma de lactente de dois meses com CIV; nas setas, destaque para sobrecargas de átrio esquerdo (SAE) e ventrículo esquerdo (SVE). B: imagem radiológica posteroanterior destaca imagem de átrio esquerdo (AE) por duplo contorno e dilatação de ventrículo esquerdo (VE); as setas destacam aumento do tronco pulmonar (TP) e da trama vascular periférica (TVP)



Fonte: JATENE *et al.*, 2021.

Figura 13.2 Ecocardiograma bidimensional com Doppler de comunicação interventricular (CIV) em lactente de dois meses de idade. A: aumento das câmaras esquerdas, em especial átrio e ventrículo esquerdos (AE/VE); B (setas): CIV e fluxo através do defeito, por mapeamento de fluxo em cores



Fonte: JATENE *et al.*, 2021.

Tratamento

Nos casos sintomáticos, o tratamento clínico medicamentoso alivia sintomas e evita complicações até a intervenção cirúrgica. O tratamento clínico da insuficiência cardíaca (IC) é, na maioria dos casos, feito por diuréticos associados aos inibidores da enzima de conversão de angiotensina (ECA). Especial atenção deve ser dada à condição nutricional e ao calendário de vacinas, incluindo a prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório. Casos selecionados de CIV muscular podem ser encaminhados ao tratamento percutâneo. A

cirurgia corretiva é o objetivo e em raras condições, como exceção, pode estar indicada a bandagem da artéria pulmonar. O tratamento clínico com prescrição de vasodilatador pulmonar antecedendo, ou mesmo após a abordagem cirúrgica, pode ser aplicado em casos selecionados. Uma acurada investigação, quer por metodologia não invasiva ou invasiva da reatividade vascular pulmonar em pacientes suspeitos de hipertensão pulmonar (HP), deve ser considerada junto ao especialista (JATENE *et al.*, 2021).

A associação de espironolactona a diuréticos contribui para diminuir a perda de potássio, mas deve ser feita com cautela quando utilizados inibidores da ECA, que promovem aumento dos níveis de potássio sérico. O tratamento clínico não substitui a correção cirúrgica, quando indicada (HERDY *et al.*, 2021).

O tratamento cirúrgico é indicado em crianças com CIV hemodinamicamente importante que não apresentam sinais de fechamento espontâneo e antes de desenvolverem hipertensão arterial pulmonar irreversível. Lactentes com CIVs grandes sem evidência de fechamento espontâneo devem ser submetidos à cirurgia cardíaca antes dos 6 meses de vida. Após 1 ano de idade, CIVs com Qp/Qs (fluxo pulmonar/fluxo sistêmico) maior do que 2:1 têm indicação cirúrgica. Atenção especial deve ser dada aos pacientes com síndrome de Down, pois evoluem com hipertensão pulmonar muito precocemente (ainda no primeiro ano de vida), sendo importante a definição da gravidade da CIV e possibilidade de fechamento até o sexto mês de vida. Após este período, há significativo aumento do risco de hipertensão pulmonar irreversível (HERDY *et al.*, 2021).

A bandagem da artéria pulmonar é uma cirurgia paliativa que consiste na colocação de uma fita externa à artéria pulmonar, com o

objetivo de reduzir seu diâmetro e, consequentemente, o fluxo pulmonar. Pode ser indicada no caso de CIVs musculares múltiplas onde o fechamento das CIVs não é possível. À medida que as CIVs diminuem de tamanho, a bandagem pode ser retirada (HERDY *et al.*, 2021).

Foi realizada uma análise coletiva, de um registro nacional dedicado de CIV pós-infarto do miocárdio, para elucidar ainda mais áreas controversas do tratamento cirúrgico desta entidade clínica. A sobrevida mediana da coorte (n = 76) foi de 72 meses (IC 95% 4-144 meses). A melhor sobrevida cumulativa foi observada em pacientes submetidos ao fechamento da CIV mais de 10 dias após o infarto do miocárdio (*log-rank* p = 0,036). A cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) concomitante diferentes a técnicas de fechamento, localização da CIV, oxigenação por membrana extracorpórea como ponte para fechamento ou bomba de balão intra-aórtico como ponte para fechamento não mostraram diferenças estatisticamente significativas na análise de Kaplan-Meier. A regressão logística binária multivariada para fatores independentes que afetam o estado aos 30 dias mostrou um efeito estatisticamente significativo da idade (OR 1,08; IC 95% 1,01-1,15) e CRM concomitante (OR 0,23; IC 95% 0,06-0,90) (MAGRO *et al.*, 2023).

CONCLUSÃO

Portanto, conclui-se que a comunicação interventricular é a cardiopatia congênita mais comum na infância, caracterizada por um defeito no septo entre os ventrículos do coração com apresentação de tamanho e localização variado. Durante a vida intrauterina, a CIV, mesmo grande, não apresenta repercussão, em razão da resistência vascular pulmonar elevada. Após o nascimento, com a queda da resistência

vascular pulmonar, ocorre desvio de sangue da esquerda para direita, causando hiperfluxo pulmonar que se manifesta em torno de 2 a 3 semanas de vida. Assim, tal problema gera

preocupação significativa pela repercussão hemodinâmica, e consequentemente cardiovascular, nas crianças afetadas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARAÚJO, A.S. *et al.* Cardiopatias congênitas em recém-nascidos: avaliação da prevalência em um Hospital de ensino da cidade de Juiz de Fora. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 3, p. 15919, 2020. doi: 10.34119/bjhrv3n6-024.
- DONG, H.-Q. & DU, Y.-X. The study of copy number variations in the regions of PRKAB2 and PPM1K among congenital heart defects patients. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 65, p. 786, 2019. doi: 10.1590/1806-9282.65.6.786.
- JATENE, I.B. *et al.* Tratado de cardiologia SOCESP. Barueri: Manole, 2022.
- JATENE, M.B. *et al.* Cardiologia pediátrica. 2. ed. rev. Barueri: Manole, 2021.
- KIŞIN, B. *et al.* Atividades de vida diária, atividade física, aptidão física e qualidade de vida em crianças com cardiopatia congênita: um estudo de caso-controle. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 120, e20230022, 2023. doi: 10.36660/abc.20230022.
- MAGRO, P. *et al.* Post-infarction ventricular septal defect surgery in Portugal. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, v. 42, p. 775, 2023. doi: 10.1016/j.repc.2022.10.010.
- MOREIRA, J.L. *et al.* Atresia valvar pulmonar com comunicação interventricular. *Perspectivas Experimentais e Clínicas, Inovações Biomédicas e Educação em Saúde*, v. 6, p. 20, 2020.
- NUNES, F.H.S. Comunicação interventricular, doença metabólica e nutrição: relato de caso. *Revista da SOCERJ*, v. 22, p. 112, 2009.
- RIBEIRO, T.L. Oclusão das comunicações interventriculares musculares congênitas pela técnica híbrida perventricular: indicações, resultados imediatos e tardios [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, 2020.
- RIVERA, I.R. *et al.* Comunicação interventricular: pequenos defeitos, grandes complicações. *Revista Brasileira de Ecocardiografia*, v. 21, p. 41, 2008.
- SCHAAN, C.W. *et al.* Capacidade funcional em crianças e adolescentes com cardiopatia congênita. *Revista Paulista de Pediatria*, v. 37, p. 65, 2019. doi: 10.1590/1984-0462/2019;37;1;00016.
- SHAN, W. *et al.* Risk factor analysis for adverse prognosis of the fetal ventricular septal defect (VSD). *BMC Pregnancy Childbirth*, v. 23, p. 683, 2023. doi: 10.1186/s12884-023-05969-9.
- SOARES, T. *et al.* Cardiopatias congênitas: construção de um álbum seriado. *Cadernos ESP*, v. 16, p. 10, 2022.

CAPÍTULO 14

ABORDAGENS TERAPÊUTICAS PARA O MANEJO DE PACIENTES COM ESTENOSE MITRAL POR FEBRE REUMÁTICA

JULYANA ALCANTARA SILVA DE ARAÚJO¹
LÍVIA DOS SANTOS SILVA¹
TATIELE BARBOZA DOS REIS GOMES¹
ANA CAROLINA GUIMARÃES REZENDE¹
NÍCOLAS VENTURA DA SILVA MENDES¹
PEDRO LUCAS SILVEIRA DUARTE¹
CAMILA BIANCA DE ASSUNÇÃO FONSECA¹
HERMES FERREIRA DA COSTA FILHO¹
LUCCA PASSAGLIA DIAS¹
MARIA FERNANDA JACOBINO DE SOUSA¹
ALANNA SIQUEIRA TAVARES¹
JOÃO PEDRO MARCELINO BUENO CÂMARA NOGUEIRA¹
VITOR STOPPA FONSECA DOS REIS¹
MATHEUS FELIPE DE OLIVEIRA¹
RODOLFO CINTRA E CINTRA²

1. Discente - Medicina da Universidade Federal de Jataí.

2. Docente - Medicina da Universidade Federal de Jataí.

Palavras-chave:

Estenose mitral; Febre reumática; Procedimentos clínicos.

INTRODUÇÃO

A febre reumática é uma doença inflamatória de origem autoimune decorrente de uma resposta cruzada contra infecções por *Streptococcus pyogenes*, sendo a cardite a manifestação mais grave da doença. O acometimento cardíaco é caracterizado pela pancardite, todavia, as lesões valvares, principalmente de mitral e aórtica, são as responsáveis pelo quadro clínico e prognóstico de grande parte dos indivíduos impactados pela doença (PINTO, 2014).

A doença reumática cardíaca (DRC) é um grande problema de saúde pública, com altas taxas de morbimortalidade, principalmente entre crianças e jovens adultos de países em desenvolvimento, sendo duas vezes mais prevalente em indivíduos do sexo feminino. Estima-se que a DRC afete mais de 30 milhões de pessoas anualmente, com aproximadamente 300 mil mortes por ano (SANYAHUMBI *et al.*, 2022; MUTAGAYWA *et al.*, 2020). Além disso, a doença cardíaca valvar reumática é um fator de risco para progressão adversa de endocardite infecciosa e fibrilação atrial (FA), condições relacionadas ao acidente vascular cerebral na doença cardíaca reumática avançada (KIM *et al.*, 2019; DADJO *et al.*, 2021).

A válvula mitral é frequentemente a mais acometida entre os pacientes reumáticos. Os acometimentos mais comuns são a fusão comissural, que dificulta a abertura da válvula, e as lesões no plano subvalvar. Além disso, são frequentes o espessamento e a retração das cúspides, resultando comumente em uma dupla lesão ou insuficiência dessa válvula. No contexto da febre reumática, a estenose mitral ocorre devido aos inúmeros focos de inflamação que deixam a valva altamente deformada e obstruída, resultando em espessamento fibroso das cúspides e alterações

na inter-aderência ao nível das comissuras (PINTO, 2014).

Nesse sentido, um estudo de 2014 sugeriu que em pacientes que realizaram a troca da valva mitral e em pacientes com febre reumática que não realizaram a troca da valva existe uma resposta imune para contenção do processo inflamatório que causa lesões valvulares. Isso foi concluído devido à observação de que os níveis de IL-10 se mostraram elevados nesses grupos em comparação com o grupo-controle. A conclusão é que a citocina inflamatória IL-10 participa da manutenção do processo de cronicidade da febre reumática em pacientes que passaram por troca da valva mitral e nos pacientes que estão sob tratamento médico sem cirurgia (LEÃO *et al.*, 2014).

Os tratamentos para a estenose mitral reumática são diversos e serão descritos e discutidos posteriormente. Sabe-se que exames complementares são importantes para determinar se pacientes com essa condição realmente se beneficiaram com a valvoplastia, situação que não se verifica na estenose mitral de baixo fluxo e gradiente. Para esses pacientes, outras medidas, como redução da pós-carga (para reduzir a rigidez arterial) e tratamento da fibrilação atrial, podem obter maior sucesso clínico (SABBAGH *et al.*, 2019).

Nos casos em que se recorre ao tratamento cirúrgico, a troca valvar (bioprótese ou mecânica) não é a única opção, há também a opção da reparação valvar (PINTO, 2014). Dentre as abordagens terapêuticas analisadas a partir desta revisão, algumas apresentaram-se promissoras e com bom prognóstico para os pacientes submetidos, tal como a comissurotomia mitral transvenosa percutânea (PTMC), a qual é considerada um tratamento base para pacientes com estenose mitral grave por febre reumática com anatomia valvar favorável,

utilizando-se do balão de Inoue (ANDRADE *et al.*, 2015; DADJO *et al.*, 2021).

Contudo, técnicas de valvoplastia com balão de Inoue necessitam de exames complementares para avaliar a situação do paciente, suas características hemodinâmicas e seus possíveis benefícios e malefícios pós-cirurgia (SABBAGH *et al.*, 2019). Outras técnicas que também se mostraram favoráveis para restauração da integridade valvar em pacientes com estenose mitral reumática foram avaliadas na literatura.

Desta forma, serão abordadas as principais técnicas terapêuticas para manejo dos pacientes acometidos, levantando vantagens e desvantagens. Sabendo que se trata de um tema com literatura recente, o presente capítulo possui como objetivo realizar uma abordagem dos eixos temáticos anteriormente citados, de modo a revisar as principais atualizações acerca da estenose mitral reumática.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa realizada no período de setembro a outubro de 2023, por meio de levantamento bibliográfico realizado nas bases de dados PubMed, SciELO e Lilacs. Foram utilizados os descritores: “Estenose mitral”, “Febre reumática” e “Tratamento”. Desta busca, foram encontradas 48 publicações, posteriormente submetidas aos critérios de seleção.

Como critérios de inclusão, foram selecionadas publicações, que, independente de idioma, abordam diretamente propostas terapêuticas para estenose mitral reumática. Com o intuito de colher dados atuais, também foi utilizado como critério publicações dos últimos 5 anos (de 2018 a 2023) na Pubmed e dos últimos 10 anos (2013 a 2023) na SciELO e Lilacs. Ademais, foram descartados estudos não disponibilizados na íntegra e gratuitamente,

bem como pesquisas que tangenciam a temática estudada.

Após os critérios de seleção, restaram 17 trabalhos, que foram submetidos à leitura minuciosa para coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: comissurotomia, troca valvar, prótese valvar, laser de alta potência e penicilina G benzatina injetável, com base na âncora teórica de artigos, teses, livros e diretrizes internacionais.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A respeito das técnicas utilizadas para o manejo da doença cardíaca reumática com estenose de valva mitral, a técnica de comissurotomia mitral transvenosa percutânea apresenta-se como a intervenção de escolha em pacientes com anatomia valvar favorável (DADJO *et al.*, 2021; ANDRADE *et al.*, 2015). Ademais, outras técnicas também podem ser utilizadas, como substituição da valva mitral, que abrange diversas estratégias para aumentar a capacidade de preservação valvar, tal como a técnica de substituição com preservação total dos folhetos (GUO *et al.*, 2019).

As terapias para estenose mitral reumática também abrangem técnicas que podem ser realizadas concomitantemente à cirurgia, tal como a ablação da fibrilação atrial na valvoplastia mitral reumática. A adição dessa técnica mostrou-se promissora na restauração e manutenção do ritmo sinusal pós-cirurgia, com menor risco de eventos tromboembólicos (KIM *et al.*, 2019).

Além disso, é importante ressaltar o uso da penicilina G benzatina injetável (PGB) como uma escolha para a prevenção da recorrência de febre reumática, contudo, estudos indicam que pacientes com doença cardíaca valvar grave podem apresentar maior propensão de comprometimento cardiovascular após seu uso, o que

faz com que seu efeito profilático não seja significativo para evitar reestenoses (GUO *et al.*, 2019; SANYAHUMBI *et al.*, 2022).

Comissurotomia

A comissurotomia é uma importante técnica cirúrgica para o tratamento da estenose mitral reumática. De forma geral, trata-se de um procedimento de alargamento manual da luz da valva mitral realizado por algumas estratégias distintas. Para a correta indicação do procedimento cirúrgico e seleção da técnica a ser utilizada é essencial que ocorra a análise cuidadosa do quadro clínico do paciente, bem como a verificação das variáveis anatômicas e hemodinâmicas presentes no caso (SABBAGH *et al.*, 2019). Nesse contexto, três técnicas principais são descritas para a comissurotomia mitral: comissurotomia de valva mitral aberta; comissurotomia de valva mitral fechada e a comissurotomia de valva mitral percutânea (BISHOP & BORSODY, 2023).

Avaliação prévia da anatomia valvar e situação hemodinâmica

A valva mitral apresenta uma estrutura bastante complexa, com ricas interações com o tecido cardíaco através dos músculos papilares, cordões tendíneos e outras estruturas. Na apresentação da estenose mitral, o acometimento da valva e das estruturas subjacentes pode ocorrer de uma grande variedade de formas, com consequências clínicas distintas que impactam diretamente na taxa de sucesso das abordagens terapêuticas cirúrgicas da comissurotomia (SABBAGH *et al.*, 2019). O seguimento dos *guidelines* das autoridades competentes no que diz respeito aos exames que devem ser solicitados previamente à intervenção cirúrgica é indispensável. Nessa vertente, o principal exame de imagem a ser solicitado é o ecocardiograma, que permite a

avaliação da área valvar, dos folhetos das válvulas, da função ventricular e atrial e do gradiente de pressão valvar (BISHOP & BORSODY, 2023).

Obtidos os exames de imagem e achados complementares, a estenose mitral do paciente pode ser estadiada através de diferentes classificações, como a Classificação Europeia e a Classificação da *American Heart Association*, dentre outras. Algumas combinações de anatomia valvar e estado hemodinâmico (como estenose mitral de baixo fluxo e baixo gradiente, por exemplo) podem não apresentar benefícios clínicos com a comissurotomia ou podem gerar indicação para algum procedimento específico, a depender dos *guidelines* utilizados e da decisão médica (SABBAGH *et al.*, 2019).

Comissurotomia mitral aberta

A comissurotomia mitral aberta é uma das técnicas mais clássicas desse procedimento e já foi considerada por muito tempo como o padrão-ouro para a realização dessa cirurgia, com alta segurança e eficácia, apesar de, nos dias atuais, estar em desuso. Nesse procedimento, realiza-se a toracotomia ou esternotomia mediana para ganhar acesso à cavidade torácica. Então, o cirurgião realiza um desvio cardiopulmonar, com canulação da aorta e das veias cavas, realizando, por fim, a cardioplegia. Após esse procedimento, a incisão cardíaca em si é realizada, por meio de uma de três técnicas: incisão no sulco interatrial, incisão oblíqua transatrial ou incisão longitudinal no septo interatrial. Cada técnica apresenta consequências favoráveis e desfavoráveis. Após a incisão, a valva mitral pode ser exposta.

Após a exposição da valva, o cirurgião realiza uma inspeção visual de sua situação e das estruturas subjacentes, a fim de detectar possíveis lesões, calcificações ou alterações não detectáveis nos exames de imagem, na valva ou

em tecidos subvalvares. Então, uma pinça pode ser inserida no orifício da valva e aberta delicadamente, expondo a região das comissuras mitrais. Por fim, pode-se realizar a incisão das comissuras, devendo-se tomar extrema cautela em não danificar as estruturas extravalvares ou exagerar no comprimento da incisão. Se essa for muito extensa ou ocorrer danos a outras estruturas, pode-se gerar insuficiência mitral ou até gerar a necessidade de instalação de prótese valvar. Por fim, o desvio cardiopulmonar é removido e a cirurgia é concluída (BISHOP & BORSODY, 2023).

Comissurotomia mitral fechada

A técnica de comissurotomia mitral fechada também é bastante antiga, e já foi muito utilizada ao redor do mundo. Entretanto, nos dias atuais, ela é mais utilizada em países em desenvolvimento ou em situações específicas que exijam essa técnica, por conta de variações anatomopatológicas do paciente ou de decisão do corpo cirúrgico.

Nessa técnica, uma toracotomia anterolateral ou posterolateral esquerda ao nível da 5ª costela é realizada. O pulmão é retraído e uma incisão no pericárdio é realizada paralela ao nervo frênico e esse é aberto com suturas de tração. Duas suturas *purse-string* são então realizadas: uma no apêndice atrial esquerdo e outra próximo ao ápice do ventrículo esquerdo. O apêndice atrial esquerdo é retraído e uma incisão é feita no interior da sutura *purse-string*. Então, após a palpação para pesquisa de possíveis trombos (que devem ser removidos por pinça. Se isso não for possível, é recomendada a técnica aberta), o dedo indicador do cirurgião é inserido no átrio esquerdo, com o qual deve-se pesquisar por estenoses, insuficiências ou calcificações. O dedo não deve permanecer no interior do átrio por mais

de três ciclos cardíacos, o que poderia gerar arritmias ou ataques cardíacos.

Após esses procedimentos, uma pequena ventriculotomia é feita no ventrículo esquerdo no interior da sutura *purse-string*. Após essa ventriculotomia, dilatadores de Hagar são usados para permitir a passagem de um valvulótomo de Tubb, que é inserido no ventrículo esquerdo e introduzido no átrio esquerdo pela valva mitral. O valvulótomo, então, é rapidamente aberto até o tamanho predefinido de 3,5-4,5 cm, rapidamente fechado e removido do coração. Após essa remoção, as suturas *purse-string* são fechadas e o procedimento, finalizado. É importante não abrir o valvulótomo antes de introduzi-lo no átrio, pois isso pode danificar o aparato subvalvar e gerar insuficiência mitral. Se não for possível dilatar totalmente a valva usando o valvulótomo, a técnica aberta deve ser imediatamente realizada. Logo, para qualquer comissurotomia mitral fechada, deve-se preparar para realizar desvio cardiopulmonar e a técnica aberta, caso necessário. A técnica fechada apresenta resultados satisfatórios e não necessita de desvio cardiopulmonar nem cardioplegia, como na técnica aberta (BISHOP & BORSODY, 2023).

Comissurotomia mitral transvenosa percutânea

A partir da década de 1980, com o surgimento da técnica do balão de Inoue, a abordagem da estenose mitral mudou significativamente. A partir disso, a comissurotomia mitral transvenosa percutânea tornou-se técnica base para o tratamento de pacientes com estenose mitral reumática que possuem anatomia valvar favorável (DADJO *et al.*, 2021; ANDRADE *et al.*, 2015).

Nessa técnica, descrita na **Figura 14.1**, primeiramente é obtido um acesso venoso femoral, seguindo os procedimentos padro-

nizados, com auxílio de USG. Então, um fio guia de aço inoxidável de 160 cm com uma cânula reforçada na porção terminal é introduzido na veia femoral e inserido no sistema venoso até chegar ao átrio direito pela veia cava inferior. Após esse procedimento, o fio guia é introduzido, com o auxílio da cânula reforçada, no átrio esquerdo, através do septo interatrial. Esse cateterismo transseptal é a parte mais importante e delicada do procedimento.

Após a introdução do fio guia no átrio esquerdo, o balão de Inoue é introduzido na extremidade de um cateter no átrio esquerdo com auxílio do fio guia, que é retirado em seguida. Este balão de borracha possui três partes, que podem ser infladas de forma separada, com o diâmetro máximo de 24-30 mm (o tamanho é selecionado segundo as características anatômicas do paciente). Após a introdução do cateter e balão no átrio esquerdo, este é introduzido no interior do orifício da valva mitral, processo facilitado pela curvatura natural do cateter. Então, a extremidade distal do balão é inflada em 1 cm. Após esse insuflamento, o fluxo natural de sangue do átrio para o ventrículo desloca o balão até o ventrículo esquerdo.

Com o balão no ventrículo esquerdo, sua extremidade distal é totalmente inflada. Após isso, o balão é tracionado em direção ao átrio esquerdo, até que o cirurgião sinta que a extremidade inflada tocou a porção ventricular da valva mitral. Posteriormente, a porção proximal do balão é inflada, fixando o balão na valva mitral. Então, a porção média do balão é totalmente inflada e adquire sua extensão máxima. Com isso, a valva mitral é dilatada e as comissuras, separadas, realizando a comissurotomia. Após esse processo, que leva

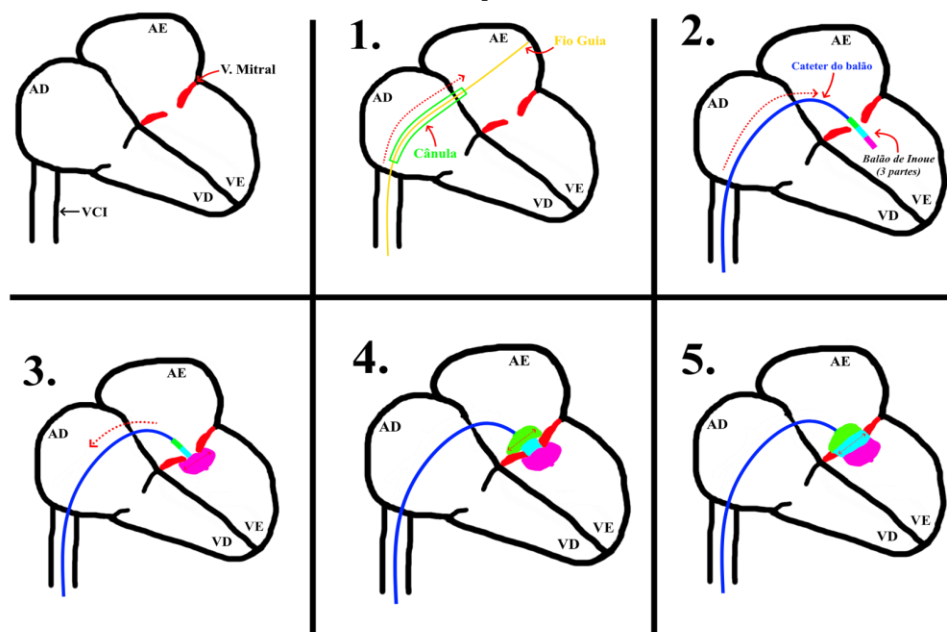
apenas alguns segundos, o balão é desinflado e removido do paciente.

Após e durante a realização da comissurotomia mitral transvenosa percutânea, a avaliação ecocardiográfica é essencial para guiar os procedimentos e avaliar o sucesso da técnica, através da avaliação da área valvar pré e pós-comissurotomia, da presença de regurgitação mitral após o procedimento, dentre outros fatores (BISHOP & BORSODY, 2023).

Para avaliar a morfologia da valva mitral, um dos critérios mais utilizados é o escore semiquantitativo de Wilkins, de modo a determinar se o paciente possui anatomia favorável para ser submetido à técnica. As principais intercorrências que levam à complicação do procedimento incluem tamponamento cardíaco, regurgitação mitral imediata, ruptura atrial durante a inserção do cateter do balão de Inoue, falha na punção do septo interatrial e falha no balonamento da valva mitral (DADJO *et al.*, 2021).

No que diz respeito a fatores preditivos de eventos adversos em pacientes submetidos à comissurotomia mitral transvenosa percutânea, o ritmo cardíaco, as características morfológicas da valva mitral, pressão arterial pulmonar e área valvar mitral preservada após o procedimento mostraram-se critérios cruciais a serem analisados para se evitar complicações clínicas (DADJO *et al.*, 2021). Dessa forma, quando os critérios são favoráveis, a valvuloplastia mitral por balão apresenta uma menor morbimortalidade, custo razoável, bem como reduções no tempo de internação, o que faz com que essa técnica seja bastante favorável frente a cirurgias valvares convencionais (NAVAS-BLANCO *et al.*, 2021; MUTAGAYWA *et al.*, 2020).

Figura 14.1 Técnica da comissurotomia mitral transvenosa percutânea



Legenda: AD: Átrio Direito; AE: Átrio Esquerdo; VD: Ventrículo Direito; VE: Ventrículo Esquerdo; V. Mitral: Válvula Mitral; VCI: Veia Cava Inferior. 1. Introdução do fio guia e cateterismo transeptal; 2. Introdução do Balão de Inoue através da valva mitral e remoção do fio guia; 3. Insuflação da porção distal do balão e tração reversa do cateter até que o balão toque na valva; 4. Insuflação da porção proximal do balão, fixando-o na valva; 5. Insuflação total do balão, finalizando a comissurotomia.

Assim, durante um período relativamente longo após o procedimento, a grande maioria dos pacientes permanece isenta de eventos cardíacos, além de apresentar um estado funcional aceitável, de modo que a área valvar mitral pós-comissurotomia mitral transvenosa percutânea é uma importante variável a ser analisada, pois se apresenta como preditora para reestenoses (DADJO *et al.*, 2021). Contudo, exames complementares são importantes para determinar se os pacientes com estenose mitral por febre reumática submetidos ao procedimento de fato se beneficiaram com a valvoplastia (SABBAGH *et al.*, 2019).

Ademais, algumas técnicas podem apresentar bons resultados quando realizadas concomitantemente à comissurotomia, tal como a ablação da fibrilação atrial em pacientes com cardiopatia reumática submetidos a valvuloplastia mitral, que foi considerada eficaz na manutenção do ritmo sinusal. Essa técnica está relacionada a taxas reduzidas de mortalidade e

ocorrência de eventos tromboembólicos (KIM *et al.*, 2019).

Em relação a contraindicações, além dos critérios previamente mencionados, a comissurotomia mitral transvenosa percutânea não é indicada em idosos com calcificação mitral, visto que o anel mitral fica fortemente enrijecido e dificulta a correta realização da técnica, de modo que, para esses casos, recomendam-se tratamentos menos invasivos (DESNOS *et al.*, 2019). Algumas literaturas divergem quanto ao prognóstico, principalmente alguns estudos antigos, que concluíram que o sexo não é um fator preditivo significativo para prognóstico pós-valvoplastia, de modo que a análise do escore de Wilkins foi mais determinante para previsões acerca do sucesso terapêutico. Outros estudos concluem que o sexo masculino apresenta piores prognósticos e maiores taxas de reestenoses pós-procedimento, devido a uma anatomia valvar menos favorável, idade e maior

gradiente de pressão transmitral (MUTAGAYWA *et al.*, 2020).

Contudo, no acompanhamento de longo prazo, a maioria dos pacientes exibe resultados sustentados. Atualmente, devido a uma menor incidência de cardiopatia reumática em jovens, a comissurotomia mitral transvenosa percutânea é cada vez mais indicada em pacientes idosos com válvulas deformadas. Assim, a previsão prognóstica e os resultados a longo prazo dependem de análises multifatoriais, sendo a idade um fator importante, juntamente como análise de comorbidades prévias e área valvar mitral pós-procedimento (NAVAS-BLANCO *et al.*, 2021).

Troca valvar

A troca ou plastia valvar são técnicas da cirurgia cardiovascular que se optam quando a viabilidade da estrutura valvar está comprometida ou com grande perda estrutural e funcional. Utiliza-se o termo plástica, plastia da valva mitral ou reconstrução da valva mitral, quando é realizado procedimento cirúrgico conservador em valvas que apresentam refluxo, isto é dupla lesão ou insuficiência. Há uma diversidade de técnicas que podem ser utilizadas, destacando-se as anuloplastias. A plastia é um método que preserva a valva nativa, e é semelhante a uma plástica, que repara os tecidos ou estruturas da base, com a finalidade de buscar o retorno do seu funcionamento normal. Quando as condições não permitem a plastia, a valva mitral é então trocada por uma prótese, que pode ser biológica, chamada de bioprótese, ou prótese mecânica (PINTO, 2014; HARB *et al.*, 2017; NISHIMURA *et al.*, 2017).

Na literatura, os primeiros relatos referem-se a soluções para valvas estenóticas, seguindo-se as tentativas em valvas insuficientes. A insuficiência da valva advém de dilatação do próprio anel, alterações nos seus folhetos,

alongamento ou rupturas de suas cordoalhas. Para a plastia da válvula mitral, encontramos várias técnicas, desde pontos em X nas suas comissuras, levando a uma redução do anel mitral, passando por outras técnicas como a colocação de um anel protético de Carpentier e de Duran, técnicas essas que visam a uma diminuição do anel para ajuste adequado. Vários autores se interessam em reparar cordas tendíneas, destacando-se Frater, que relata que as cordas tendíneas podem ser confeccionadas com pericárdio bovino conservado em glutaraldeído, e a técnica de Gregori, que criou novas cordas a partir da própria cúspide. Técnicas para encurtamento, fenestração, translocação e retirada de cordas tendíneas curtas na reconstrução da valva mitral têm sido descritas na literatura mundial (GOMES, 2017; LEAL *et al.*, 2019).

Várias evidências clínicas e experimentais apoiam-se na manutenção da continuidade anulopapilar e da não excisão de todas as cordas na troca valvar da mitral. Os relatos na literatura apontam mortalidade operatória que varia de zero a 9,5% para os grupos submetidos à troca valvar mitral com preservação de cordas. Em estudos com pacientes submetidos à plástica valvar, estes tiveram melhor preservação da função ventricular, não havendo diferença significativa no desempenho cardíaco entre os grupos submetidos à troca valvar mitral com preservação das cordas. A plástica da valva mitral pode ser realizada em pacientes com doença reumática, mesmo em atividade. Nos pacientes que apresentam calcificação intensa do aparelho valvar, a plástica não é o método ideal. Além disso, o procedimento cirúrgico durante a fase aguda da doença melhora a qualidade de vida de pacientes com doença cardíaca reumática (PINTO, 2014)

A plástica da valva mitral, na febre reumática, é bastante discutida na literatura e os

seus resultados são discordantes em várias publicações, pois a reconstrução valvar não é fácil. Os resultados tardios sofrem a interferência de novos surtos da doença, diferente da degeneração mixomatosa, onde os resultados da plástica já estão bem definidos. Isto, porém, não invalida a plástica valvar na febre reumática, pois, no geral, os resultados são superiores à troca. Além disto, os resultados também dependem do estado da valva no momento da reconstrução, ou seja, quanto maior for o seu acometimento, piores os resultados a longo prazo (PINTO, 2014; LEAL *et al.*, 2019).

Em relação às complicações pós-operatórias, estas podem ocorrer sob a forma de endocardite bacteriana, tromboembolismo e hemólise. Estudos mostram que essas complicações são baixas e que a maioria dos eventos tromboembólicos ocorre no pós-operatório imediato. Até hoje não se constatou uniformidade de resultados na literatura sobre reconstrução valvar mitral em pacientes portadores de lesões decorrentes da febre reumática. A explicação poderia estar relacionada à interferência de novos surtos reumáticos na evolução desses pacientes (GOMES *et al.*, 2021).

Prótese valvar

A grande diferença entre as próteses de válvula mecânica ou biológica está no tipo de material com a qual são feitas. As válvulas mecânicas são feitas de metal, enquanto as biológicas, na maioria das vezes, são de tecido de suínos ou bovinos. O tecido utilizado é inerte, eliminando majoritariamente o risco de rejeição. O impacto dessa diferença entre as válvulas mecânicas e as válvulas biológicas está centrado na necessidade de uma futura reoperação. As válvulas mecânicas têm uma durabilidade longa, normalmente a vida inteira. Por outro lado, as válvulas biológicas, de uma maneira geral, precisam ser trocadas um dia.

Elas degeneram e levam o paciente a precisar de uma nova cirurgia para a troca da prótese valvar no futuro (PINTO, 2014).

A prótese mecânica, por ser de metal, requer o uso de medicação anticoagulante de uso contínuo. E isso cria uma condição que o paciente não tem: torna o seu sangue pouco coagulável. A necessidade da anticoagulação associada às próteses mecânicas deve-se ao fato de que elas tendem a formar coágulos. Caso surjam, há o risco de travamento do disco da prótese e de embolia cerebral. Por isso, a disciplina do paciente e seu comprometimento com o tratamento são fundamentais, tanto em relação a tomar a medicação anticoagulante quanto realizar o controle de TAP. Até mesmo seu estilo de vida precisa ser levado em conta, devido aos riscos desse tipo de medicação. No caso das válvulas biológicas, quanto mais jovem for o indivíduo, menos elas duram; quanto mais idosas, mais tempo elas duram. Por isso, a idade é mais um fator a ser considerado na opção entre válvula mecânica ou válvula biológica (PINTO, 2014; GOMES *et al.*, 2021).

Laser de alta potência

O tratamento cirúrgico das valvopatias geralmente busca remediar a fusão comissural, o espessamento e retração de cúspides das valvas cardíacas. Nesse sentido, o emprego de laser de alta potência (LAP) no âmbito das intervenções cirúrgicas já é uma realidade na prática médica, entretanto, dentro das correções valvares, o uso do LAP ainda é pouco discutido.

A técnica cirúrgica até hoje utilizada na resolução da estenose mitral consiste em secção da fusão comissural com bisturi de lâmina (comissurotomia mitral), e, quando necessário, divisão dos papilares fusionados (papilarotomia mitral). Nesse contexto, a substituição da lâmina de bisturi pelo LAP foi uma técnica investigada em valvas de suínos, como uma

possível alternativa para melhorar o prognóstico dos pacientes submetidos à comissurotomia. A princípio, os resultados mostraram que os danos causados pela alta temperatura do laser foram maiores que os danos causados pela lâmina de bisturi, sendo um achado desfavorável para o emprego do laser. Contudo, mesmo com maior número de lesões, o uso do laser gerou lesões com bordas menores que 1 mm, o que favorece a regeneração primária e melhora o prognóstico das lesões, evitando a cicatrização por segunda intenção. Por fim, estudos apontam que a utilização do LAP induz um processo de reparação tecidual mais demorado devido ao aumento da temperatura no local de aplicação do laser. Tal hipótese tem importância cirúrgica, uma vez que, após a comissurotomia convencional (utilizando bisturi), há uma taxa de pacientes que apresentam reestenose mitral devido a uma nova fusão das comissuras valvares. Sendo assim, caso confirmado o apontamento citado acima, a comissurotomia com laser poderia dificultar a reestenose mitral e postergar um possível procedimento cirúrgico adicional.

Dentre as alterações comuns nas lesões valvares, tem-se o alongamento das cordas tendíneas, que podem evoluir para ruptura destas estruturas. Isto posto, a aplicação de LAP nas cordas tendíneas de suínos apresentou redução do comprimento final das estruturas quando comparadas ao grupo-controle. Além disso, as cordas tendíneas expostas ao LAP apresentaram menor resistência mecânica e maior distensão, apresentando maior força máxima no momento de ruptura em relação ao grupo-controle. Tal achado é uma evidência promissora para os futuros tratamentos de valvopatias relacionadas com o alongamento das cordas tendíneas.

O uso da LAP em cirurgia valvar configura um campo promissor, porém desafiador. Embora existam benefícios em relação ao reparo tecidual e na redução de cordas tendíneas, os cirurgiões e estudiosos devem estar atentos às lesões térmicas e ao retardo na cicatrização. Pesquisas e estudos futuros são necessários para elaborar e refinar técnicas de correções valvares com laser, além de analisar/mitigar efeitos colaterais das cirurgias valvares com emprego de LAP (PINTO, 2014).

Penicilina G benzatina injetável

Os pacientes que convivem com a doença reumática cardíaca necessitam de acompanhamento constantemente pelos serviços de saúde. Desde 1954, a Organização Mundial de Saúde (OMS) adotou oficialmente a penicilina G benzatina injetável (PGB) como forma profilática, seja primária ou secundária, para prevenir a progressão de lesões valvulares graves decorrentes dessa doença. A administração da PGB por via intramuscular é recomendada a cada 3 a 4 semanas, com duração variando entre 5 anos e a vida toda, dependendo da necessidade do paciente. No entanto, há uma baixa adoção do uso desse medicamento, e os motivos desse obstáculo são multifatoriais, incluindo o medo da injeção, a duração do tratamento e o receio quanto às complicações.

Quanto ao receio de morte associado a este medicamento em pacientes com doença cardíaca valvular grave, o benefício do uso da PGB é menor do que os riscos. O medo e a dor provocados pela injeção podem desencadear uma resposta de hipotensão vasovagal, bradicardia e síncope, levando à morte cardíaca súbita. Anteriormente, acreditava-se que a morte seria por mecanismos anafiláticos. No entanto, as características clínicas de uma morte ocasionada por anafilaxia e por colapso vasovagal são diferentes. Assim, o uso da PGB

em pacientes com cardiopatias graves é contraindicado por causar um comprometimento cardiovascular, podendo ocasionar possível óbito do paciente. Por conta disso, opta-se por outros meios de profilaxia secundária, como o uso de antibióticos orais, após a análise da necessidade e da condição do paciente.

No que diz respeito aos pacientes com estenose mitral, eles podem ser divididos em dois grupos: os que têm a forma leve ou moderada e os que têm a forma grave. Para o primeiro grupo, o benefício da PGB, quando o paciente não tem alergia, é maior, pois previne o desenvolvimento das formas graves da doença, sendo uma medida profilática secundária adotada pela OMS. No entanto, é crucial que a administração dessa droga seja criteriosa para garantir maior adesão ao tratamento. Deve-se analisar também a equipe técnica que realizará a administração do medicamento.

Quanto aos pacientes com a forma grave de estenose mitral, o tratamento com PGB não é recomendado por causa das chances de comprometimento cardiovascular e, assim, de morte, sendo necessárias outras medidas profiláticas mais eficazes, caso o paciente possa realizá-las, ou o tratamento com outros antibióticos orais. Sempre deve ser feita uma análise individual de cada paciente levando em consideração suas condições socioeconômicas e de saúde (SANYAHUMBI *et al.*, 2022).

CONCLUSÃO

Este capítulo abordou diversas implicações relacionadas ao tratamento de estenose mitral, com foco particular na doença reumática cardíaca. Em todos os procedimentos mencionados, a análise prévia da anatomia valvar do paciente e a avaliação do benefício pós-procedimento assumem papel de fundamental importância. Vale ressaltar que esses pro-

cedimentos cirúrgicos não são excludentes, pelo contrário, podem ser realizados de acordo com a situação clínica específica de cada paciente, cada um apresentando seus prós e contras. Por exemplo, no caso das comissurotomias, a comissurotomia mitral aberta é reconhecida por sua alta eficácia e segurança, embora seja importante observar que a formação de insuficiência mitral está associada à técnica, dependendo da incisão realizada. Por outro lado, a comissurotomia mitral fechada é uma alternativa que depende do grau de dilatação da própria valva após a realização do procedimento. Quando a dilatação completa não é alcançada, a alternativa é a realização do procedimento aberto.

A técnica de comissurotomia mitral transvenosa percutânea, que utiliza um balão de Inoue, representa a abordagem mais contemporânea e o tratamento de escolha para estenose mitral. Entretanto, a sua viabilidade depende da anatomia valvar favorável e da ausência de calcificações, que podem inviabilizar o procedimento, especialmente em pacientes idosos. Além disso, é necessário a conduzir estudos adicionais para esclarecer a relação do sexo do paciente com os possíveis prognósticos pós-cirurgia, uma vez que ainda há falta de consenso quanto a essa questão. No que diz respeito à substituição da válvula por próteses mecânicas ou biológicas, procedimento mais invasivo em comparação aos outros, destaca-se a possibilidade de sua realização durante surtos agudos de febre reumática. No entanto, a incerteza persiste em relação aos resultados pós-procedimento, que variam de acordo com o grau de acometimento da válvula.

O uso de laser de alta potência é uma área de grande potencial para futuras investigações. Apesar de ser mais invasivo, devido à exposição do tecido a altas temperaturas, ele demonstrou favorecer a regeneração primária

dos tecidos, o que justifica a realização de estudos adicionais para explorar seu pleno potencial.

Por fim, a utilização de penicilina G benzatina (PGB) em pacientes com quadros graves da doença reumática cardíaca é contraindicado, uma vez que aumenta o risco de morte. Contudo, seu uso continua sendo indicado aos pacientes com uma profilaxia secundária para o não desenvolvimento de

formas cardíacas graves, o que inclui a estenose mitral.

Desse modo, conclui-se que a relação entre riscos e benefícios de cada abordagem terapêutica deve ser cuidadosamente considerada em cada caso clínico, ressaltando a necessidade de uma abordagem individualizada e a realização de estudos adicionais para aprofundar a compreensão dessas questões.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDRADE, P.B. *et al.* Desfechos hospitalares e tardios de pacientes submetidos à valvoplastia mitral percutânea em centro com volume intermediário de procedimentos estruturais. *Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva*, v. 23, p. 173, 2015. doi: 10.1016/j.rbc.2016.02.003.
- BISHOP, M.A. & BORSODY, K. Mitral commissurotomy. *StatPearls*, 2023.
- DADJO, Y. *et al.* Mid-term (up to 12 years) clinical and echocardiographic outcomes of percutaneous transvenous mitral commissurotomy in patients with rheumatic mitral stenosis. *BMC Cardiovascular Disorders*, v. 21, p. 355, 2021. doi: 10.1186/s12872-021-02175-3.
- DESNOS, C. *et al.* Temporal trends on percutaneous mitral commissurotomy: 30 years of experience. *Journal of the American Heart Association*, v. 8, e012031, 2019. doi: 10.1161/JAHA.119.012031.
- GOMES, N.F.A. Estudo anatomopatológico da valva mitral acometida pela doença reumática [Dissertação]. Minas Gerais: Universidade Federal de Minas Gerais, 2017.
- GOMES, N.F.A. *et al.* Caracterização histológica das lesões da valva mitral de pacientes com cardiopatia reumática. *Arq. Bras. Cardiol.*, v. 116, 2021. doi: 10.36660/abc.20200154.
- GUO, Y. *et al.* Comparison of modified total leaflet preservation, posterior leaflet preservation, and no leaflet preservation techniques in mitral valve replacement: a retrospective study. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, v. 14, p. 102, 2019. doi: 10.1186/s13019-019-0918-7.
- HARB, S.C.; GRIFFIN, B.P. Mitral Valve Disease: A Comprehensive Review. *Current Cardiology Reports*, v. 19, p. 73. doi 10.1007/s11886-017-0883-5.
- KIM, W.K. *et al.* Concomitant ablation of atrial fibrillation in rheumatic mitral valve surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, v. 157, p. 1519, 2019. doi: 10.1016/j.jtcvs.2018.09.023.
- LEAL, M.T. *et al.* Rheumatic heart disease in the modern era: recent developments and current challenges. *Revista Da Sociedade Brasileira De Medicina Tropical*, v. 52, 2019. doi: 10.1590/0037-8682-0041-2019.
- LEÃO, S.C. *et al.* IL-10 and ET-1 as biomarkers of rheumatic valve disease. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*, v. 29, 2014. doi: 10.5935/1678-9741.20140007.
- MUTAGAYWA, R.K. *et al.* Rheumatic heart disease anno 2020: impacts of gender and migration on epidemiology and management. *European Journal of Clinical Investigation*, v. 50, e13374, 2020. doi: 10.1111/eci.13374.
- NAVAS-BLANCO, J.R. *et al.* Supra-systemic pulmonary hypertension after complicated percutaneous mitral balloon valvuloplasty: a case report and review of literature. *BMC Anesthesiology*, v. 21, p. 258, 2021. doi: 10.1186/s12871-021-01481-9.
- NISHIMURA, R.A. *et al.* 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, v. 135, e1159-e1195, 2017. doi:10.1161/CIR.0000000000000503.
- PINTO, N.C. Análise do efeito do laser de alta potência em valvas mitrais cardíacas de suínos: estudo experimental. [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, 2014.
- SABBAGH, A.E. *et al.* Low-gradient severe mitral stenosis: hemodynamic profiles, clinical characteristics, and outcomes. *Journal of the American Heart Association*, v. 8, e010736, 2019. doi: 10.1161/JAHA.118.010736.
- SANYAHUMBI, A. *et al.* Penicillin reactions in patients with severe rheumatic heart disease: a presidential advisory from the American Heart Association. *Journal of the American Heart Association*, v. 11, e024517, 2022. doi: 10.1161/JAHA.121.024517.

CAPÍTULO 15

SÍNDROME DE BRUGADA E MORTE SÚBITA

AMANDA RAIMUNDO DA SILVA¹
ANA BEATRIZ BORBA¹
ANA JULIA SARAGOÇA CIMOLIN¹
ARIANE FURBRINGER¹
CECILIA HALMENSCHLAGER¹
DAYANE JAQUELINE GROSS¹
EMANUELE PERON¹
FERNANDO RODRIGUES MAGANHA¹
GIULIA FERRANDIN¹
GIULIA VERONICA GARCIA MAES NUNES¹
GUILHERME RIBEIRO¹
NATÁLIA CRISTINA CESÁRIO¹
RAFAEL DA SILVA¹
RAFAELA MARTINS NARCISO¹
NIVAM RODRIGUES DA SILVA JUNIOR²

1. Discente – Medicina da Universidade do Vale do Itajaí (UNIVALI).
2. Docente – Medicina da Universidade do Vale do Itajaí (UNIVALI).

Palavras-chave:

Doenças cardiovasculares; Morte súbita; Síndrome de Brugada.

INTRODUÇÃO

A síndrome de Brugada (SBr) é uma condição clínico-eletrocardiográfica distinta, que foi inicialmente documentada em 1992 pelos irmãos Brugada. Eles relataram oito casos de pacientes que haviam experimentado morte cardíaca súbita ressuscitada e apresentavam ECGs com supradesnívelamento do segmento ST nas derivações precordiais direitas, mesmo na ausência de doença cardíaca estrutural, desequilíbrios eletrolíticos ou isquemia (BRUGADA, 2023; MILITZ *et al.*, 2021).

A apresentação clínica da SBr pode variar significativamente, com alguns pacientes permanecendo assintomáticos, enquanto outros desenvolvem sintomas como síncope, fibrilação atrial, síndrome do nódulo sinusal, distúrbios de condução, assistolia e fibrilação ventricular. Essa condição é causada por mutações nos genes que afetam o potencial de ação das células cardíacas, sendo o gene SCN5A frequentemente envolvido, o qual desempenha um papel na estrutura e função do canal de sódio cardíaco (BRUGADA, 2023).

Um aspecto notável da SBr é sua relação com o risco de morte súbita, muitas vezes identificado após um episódio de morte cardíaca súbita ressuscitada. No entanto, é cada vez mais comum diagnosticar pacientes que são completamente assintomáticos. Após uma extensa pesquisa avaliando os sintomas prévios apresentados pelos pacientes que sofreram morte súbita, o Prof. Sieira desenvolveu um esquema de pontuação com a finalidade de estimar o risco de morte súbita a partir da apresentação dos seguintes fatores de risco: tipo espontâneo 1, diagnóstico de anemia falciforme, anemia falciforme familiar precoce, estudo eletrofisiológico indutivo, episódio de síncope e disfunção do nó sinusal. Dessa maneira, consagra-se a estratificação de risco de os pacientes com SBr sofrerem morte a partir

de sintomas preditivos (BRUGADA, 2023; SIEIRA *et al.*, 2017).

No que diz respeito aos aspectos epidemiológicos da morte súbita, tem-se que esse evento é responsável por 50 a 75% de todos os eventos cardiovasculares fatais no país. A incidência aumenta consideravelmente com a idade e o sexo masculino, tendo em vista que os homens possuem duas a três vezes maior probabilidade de sofrer parada cardíaca súbita do que as mulheres (ZHANG *et al.*, 2016).

Kamakura (2013), em sua revisão sistemática da literatura, destacou que a prevalência do padrão eletrocardiográfico Brugada varia conforme a população estudada e a faixa etária. O padrão eletrocardiográfico de tipo Brugada é mais comum em países asiáticos, especialmente entre a população jovem, enquanto países ocidentais tendem a ter uma prevalência mais baixa. Em termos gerais, estima-se que a prevalência da síndrome de Brugada em adultos seja aproximadamente 0,15% em países asiáticos, incluindo o Japão; entre 0,1% e 0,02% no Oriente Médio; e menos de 0,02% em países ocidentais. A alta prevalência em pessoas asiáticas pode ser atribuída, em parte, a polimorfismos genéticos comuns associados à etnia, que podem influenciar a expressão da mutação responsável pela condição ou a suscetibilidade a arritmias (KAMAKURA, 2013; MILITZ *et al.*, 2021).

Apesar da igualdade na transmissão genética da mutação entre ambos os sexos, o fenótipo clínico é consideravelmente mais comum em homens do que em mulheres, resultando em um prognóstico desfavorável para o sexo masculino. No entanto, não foram identificadas disparidades nos sintomas e na mortalidade entre meninos e meninas antes da puberdade. Mesmo com uma prevalência similar em ambos os sexos durante a infância, a elevação dos níveis de testosterona nos homens

durante a adolescência e o início da vida adulta, combinada com a maior incidência do padrão eletrocardiográfico de Brugada na faixa dos 30 anos, sugere que as diferenças podem estar relacionadas à testosterona variando conforme a idade (BRUGADA, 2023; KAMAKURA, 2013).

A identificação dessa nova síndrome trouxe benefícios significativos para diversas áreas da medicina. A caracterização da síndrome reforçou a importância do eletrocardiograma (ECG) como uma ferramenta de diagnóstico acessível, econômica e extremamente valiosa, visto que o diagnóstico da SBr é fundamentado em anomalias no ECG. Para a cardiologia clínica, a descrição dessa síndrome desmistificou um padrão eletrocardiográfico considerado normal por anos e possibilitou estruturar prognóstico para os pacientes. Para a área da genética, a descoberta do primeiro gene associado à SBr em 1998 proporcionou maior entendimento quanto ao comportamento da corrente de sódio na fisiopatologia dessa condição clínica. Para o ramo da pediatria, foi possível elencar a SBr como causa de síndrome da morte súbita infantil (SMSI), o que oportunizou maior eficiência nos casos passíveis de tratamento para arritmia (BRUGADA, 2023).

Desta forma, os objetivos deste estudo são revisar e elucidar informações relevantes acerca da síndrome de Brugada, trazendo enfoque à relação com a morte súbita, contribuindo para identificação e conhecimento sobre possíveis de estratégias no seu manejo.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa realizada no período de setembro a outubro de 2023, por meio de pesquisas nas bases de dados: Google Acadêmico, Portal Regional da BVS, PubMed, SciELO e UpToDate. Foram utilizados os

descritores: Doenças cardiovasculares, Morte súbita e Síndrome de Brugada.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português, inglês e espanhol; publicados no período de 2013 a 2023; que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa; estudos do tipo revisão, meta-análise e ensaios clínicos; disponibilizados na íntegra; além de livros e *guidelines* que dão suporte ao tema. 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 18 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: fisiopatologia; sinais e sintomas; diagnóstico; relação com a morte súbita; outras complicações; e tratamento.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiopatologia

O músculo cardíaco, para sua ação de contração e relaxamento efetivos, funciona a partir de potenciais de ações dependentes da movimentação de íons para o interior ou exterior das células miocárdicas, variando seu potencial de -85 milivolt a 20 milivolt. A despolarização cardíaca, assim conhecida, pode ser dividida em 5 fases (0 - 4), cada uma determinada pelo influxo ou efluxo de íons (potássio, sódio, cálcio) através da membrana. A fase 0, inicia-se com a abertura de canais de sódio dependentes de voltagem e canais lentos de cálcio, ocasionando o aumento desses íons no meio intracelular. Uma vez atingido o potencial positivo de 20 milivolt, os canais de sódio são inativados e ocorre a fase 1, com efluxo de potássio e influxo de íons cloro,

culminando em uma rápida repolarização. A fase 2, também caracterizada como fase de platô, é resultante do influxo de cálcio, o que resulta em um prolongamento na duração do potencial de ação. Passado esse período, os canais de cálcio são inativados, e ocorre o aumento da permeabilidade dos íons potássio, caracterizando a fase 3 de repolarização celular. Por fim, a fase 4 atua estabilizando de volta o potencial de ação inicial (-85 milivolt), através da atuação da bomba Na-K-ATPase, com saída do excesso de sódio e entrada de íons potássio (RODRIGUEZ-CONSTAIN *et al.*, 2019).

O mecanismo fisiopatológico da síndrome de Brugada pode ser explicado por diferentes teorias, com causas variadas e associações a fatores hereditários, os quais refletem no funcionamento anormal do coração, com a manifestação característica no eletrocardiograma de supradesnivelamento do segmento ST. A primeira, conhecida como reentrada clássica na via de saída do ventrículo direito (VSVD), decorre de mutações as quais reduzem o influxo de cálcio às células cardíacas, culminando em uma condução lenta do gradiente elétrico, associado a potenciais de ação fora de fase. Uma segunda teoria, consiste no fenômeno de reentrada da fase 2, o qual pode ser causado pelo aumento anormal do efluxo de potássio, ocasionando o encurtamento dos potenciais de ação no epicárdio da via de saída ventrículo direito (VSVD), levando a manifestação de fibrilação ventricular (BRUGADA, 2023).

Comprometimento da repolarização: nesta hipótese fisiopatológica é descrita pelo encurtamento do platô em 40 a 70% no epicárdio, deste modo, existirá um desequilíbrio das cargas positivas por conta da alteração das correntes iônicas na fase 1. Neste sentido, o encurtamento do platô pode ser ocasionado seja pela redução do influxo de cálcio ou sódio, seja pelo aumento de efluxo transitório de potássio

entre o epicárdio direito e o endocárdio. Por consequência, temos a elevação do segmento ST nas derivações precordiais direitas, em função da dispersão da repolarização e da refratariedade (RODRIGUEZ-CONSTAIN *et al.*, 2019).

Teoria da despolarização: esta teoria tem como base o atraso na condução presente na região anterior epicárdica na via de saída do ventrículo direito, onde pode-se observar a existência de áreas com potenciais de voltagem baixa e longa duração, o que não ocorre no endocárdio anterior na mesma via de saída, ou em outras áreas dos ventrículos esquerdo e direito. Em uma atividade elétrica normal, todas as células do coração são despolarizadas e colocadas em um estado refratário, evitando uma nova excitação. Porém, quando algumas fibras não se ativam adequadamente no ciclo cardíaco, as mesmas podem ativar áreas já despolarizadas que já se recuperaram da ativação inicial, gerando um segundo potencial. Este segundo potencial produzirá um fenômeno de reentrada, despolarizando novamente células cardíacas já repolarizadas pelo primeiro potencial (RODRIGUEZ-CONSTAIN *et al.*, 2019).

Bases genéticas: a síndrome de Brugada segue um padrão de herança autossômica dominante com penetrância incompleta. Neste viés, 25% dos pacientes apresentam mutação no gene (3p21), tal gene é responsável por codificar a subunidade alfa do canal de sódio Nav1.5 o qual determina a fase 0 do potencial de ação. Em consequência, temos como resultado a perda da função do canal de sódio, o que reduz a corrente de íons e leva às manifestações clínicas e do eletrocardiograma característicos da síndrome (BARAJAS-MARTÍNEZ *et al.*, 2013).

Além disso, há outras mutações relacionadas, como a mutação do gene SCN10A,

encarregado por codificar o canal de sódio Nav1.8, levando, em decorrência disso, à perda de sua função, o que diminui a corrente de sódio por meio da modulação da atividade do canal Nav1.5 codificado por SCN5A, levando à alteração dos intervalos PR e QRS. Por fim, a mutação no gene SCN1B42 impede a abertura do canal de sódio, e no gene SCN3B43 causa redução na corrente de sódio em razão da interferência no tráfego normal do canal para a membrana celular (RODRIGUEZ-CONSTAIN *et al.*, 2019).

Sinais e sintomas

Do ponto de vista clínico, mais de 30% dos pacientes inicialmente apresentam morte cardíaca súbita, que geralmente ocorre à noite. Também podem ocorrer síncope, palpitações (devido ao maior risco de fibrilação atrial) e respiração dolorosa durante o sono (SICCHAR *et al.*, 2018).

Os eletrocardiogramas mostraram consistentemente bloqueio de ramo direito (sem alterações típicas de bloqueio de ramo direito em V6) e elevação do segmento ST > 2 mm em mais de uma derivação V1 a V3. São descritos dois padrões de alterações do segmento ST: 1) diminuição gradativa da elevação do segmento ST com a convexidade direcionada para baixo, em direção à linha de base, terminando em inversão da onda T; 2) a linha entre o segmento ST e a onda T tem um formato específico (“sela” em inglês), em que a altura do segmento ST cai pelo menos 0,5 mm acima da linha de base e depois aumenta, resultando em extremidades com sinal positivo ou resultado positivo e ondas T bifásicas. Alguns pacientes apresentam prolongamento do intervalo QT4. Já foi demonstrado anteriormente que as alterações no ECG podem ser transitórias e podem ser causadas por medicamentos antiarrítmicos de classe I – bloqueadores dos

canais de sódio – como flecainida e procainamida, betabloqueadores, anel antidepressivo triplo ou anel quádruplo, lítio, anestésico local, ajuste eletrolítico. Pacientes assintomáticos com eletrocardiograma sugestivo são denominados portadores do padrão de Brugada (pB) (SICCHAR *et al.*, 2018).

Diagnóstico

Há 30 anos um caso chocou a comunidade médica cardiológica. A síndrome de Brugada entrava na história após um artigo publicado no Journal of the American College, o trabalho trazia luz sobre uma alteração eletrocardiográfica muitas vezes fatal, que por muito tempo foi considerada como uma alteração fisiológica de alguns pacientes (BRUGADA, 2023).

Após tanto tempo, SBr ainda permanece como um diagnóstico de exclusão para outros fenótipos que podem mimetizar as mesmas alterações elétricas no coração. Tem como principal exame diagnóstico o ECG, sendo o único capaz de dar o diagnóstico definitivo desta síndrome clínico-eletrocardiográfica (BRUGADA, 2023; FACIN, 2021).

Quanto aos achados típicos para esta patologia, a presença de um supradesnívelamento do segmento ST nas derivações precordiais direitas, é o mais comum. Porém, podem ser percebidas anormalidades de despolarização e repolarização ventricular que ocorrem na ausência de doenças cardíacas estruturais significativas. Desta forma, a SBr é subdividida em dois fenótipos diferentes, o padrão eletrocardiográfico de Brugada tipo 1, no qual é identificado ondas J proeminentes, elevação do segmento ST ≥ 2 mm e ondas T negativas em pelo menos uma derivação precordial direita (convencional ou superior), ou, o padrão tipo 2 com presença de onda r' seguido por um

segmento ST convexo e elevado (FACIN, 2021; MILITZ *et al.*, 2021).

Apesar de sugestivo e o tipo eletrocardiográfico 1 só fechar diagnóstico em ocorrência com sintomas clínicos como síncope, fibrilação atrial (FA), síndrome do nódulo sinusal (SNS), distúrbios de condução, assintolia e fibrilação ventricular (FV), ou outros exames que validem a suspeita, muitos pacientes são assintomáticos (FACIN, 2021; MILITZ *et al.*, 2021).

Embora o diagnóstico da síndrome de Brugada seja feito através de alterações no eletrocardiograma, em pacientes com fenótipos duvidosos o teste genético pode auxiliar na confirmação diagnóstica, além de servir para facilitar o rastreio genético familiar em doentes com a síndrome já estabelecida. Isso porque, a doença tem sido associada a variantes genéticas em múltiplos genes, que codificam principalmente canais de sódio e de cálcio (SOUSA *et al.*, 2020).

Atualmente, acredita-se que a síndrome de Brugada afeta vários *loci* genéticos e é influenciada por fatores ambientais, sendo, portanto, considerada um distúrbio oligogênico. Apesar disso, seu mecanismo continua desconhecido em cerca de 70% dos casos e nenhuma mutação isolada é suficiente para causar a doença (PÉREZ-RIERA *et al.*, 2021).

O gene SCN5A foi o primeiro gene a ser associado com a SBr e é ainda considerado como o único gene definitivamente associado à síndrome, estando presente em 20% dos pacientes com essa condição. Sobre ele, são conhecidas mais de 400 mutações associadas à SBr. Em uma revisão baseada em evidências de genes relatados como causadores de SBr, que estão em uso clínico, 20 dos 21 genes não tinham evidência genética suficiente para apoiar sua causalidade para SBr (PÉREZ-RIERA *et al.*, 2021).

As abordagens de testes genéticos moleculares podem incluir uma combinação de testes direcionados a genes (testes seriados de um único gene, painel multigênico) e testes genômicos abrangentes (sequenciamento de exoma, sequenciamento de genoma), dependendo do fenótipo (BRUGADA, 2023).

Os testes direcionados aos genes exigem que o médico determine quais genes estão provavelmente envolvidos, enquanto os testes genômicos não o fazem. Indivíduos com os achados sugestivos provavelmente serão diagnosticados por meio de testes genéticos, enquanto aqueles com fenótipo indistinguível de muitos outros distúrbios hereditários com anormalidades de condução cardíaca têm maior probabilidade de serem diagnosticados por meio de testes genômicos (BRUGADA, 2023).

Testes seriados de um único gene podem ser considerados começando com SCN5A. Alternativamente, testes seriados de um único gene podem ser considerados se fatores incluindo achados clínicos, laboratoriais e ancestralidade indicarem que a mutação de um gene específico é mais provável (BRUGADA, 2023).

Testes genômicos abrangentes não exigem que o médico determine qual gene provavelmente está envolvido. O sequenciamento do exoma é mais comumente usado, e o sequenciamento do genoma também é possível (BRUGADA, 2023).

Um dos principais desafios da genética clínica moderna é a interpretação das alterações genéticas e sua tradução na prática clínica. Isso porque, apesar destas diretrizes, a maioria das variantes genéticas da SBr permanece de significado desconhecido ou ambíguo, e a tradução para a prática clínica deve ser feita com cautela (BRUGADA *et al.*, 2018).

Por conta de alguns pacientes serem totalmente assintomáticos, um episódio incomum é verificado, intitulado paradoxo de Brugada. O

diagnóstico da síndrome pode ser realizado após um episódio de morte súbita ressuscitada, e os sintomas já mencionados, quando presentes, têm impacto no prognóstico. Sendo assim, indicada a colocação de um desfibrilador (CDI) para tais pacientes. Porém, é aqui que o paradoxo de Brugada se apresenta, quanto mais pontos o paciente obter no escore de risco de Brugada maior chance de sofrer com uma morte súbita, no entanto, maior a chance de ser implantado um CDI e este paciente ser salvo (BRUGADA, 2023).

Entretanto, pacientes com pontuações baixas, apesar da menor chance de morte súbita, também não têm a carga de proteção de um CDI. Assim, apesar da incidência de arritmias ser muito menor em pacientes com baixo risco, a mortalidade real é maior devido à falta de proteção. O entendimento deste paradoxo mostrou a classe médica a importância do ECG como exame diagnóstico, ressaltando sua validade e seus benefícios, afinal é um método barato, simples e muito valioso já que o diagnóstico dessa síndrome se dá inteiramente por este método (BRUGADA, 2023).

Relação com a morte súbita

A morte súbita é determinada como um acontecimento abrupto que acomete um indivíduo supostamente saudável, ou seja, aquele sem doenças prévias de seu conhecimento. Pode ser dividida em causas cardíacas e não cardíacas. Dentre as causas cardíacas, encontram-se as anomalias eletrofisiológicas primárias, como a síndrome de Wolff Parkinson White, a síndrome do QT longo congênito, os bloqueios atrioventriculares e a síndrome de Brugada (VARGAS SANABRIA *et al.*, 2017).

No artigo publicado pelo Journal of the American College of Cardiology (JACC) há cerca de 30 anos, denominado “Bloqueio do ramo direito, supradesnivelamento persistente

do segmento ST e morte súbita: uma síndrome clínica e eletrocardiográfica distinta: um relatório multicêntrico”, foram citados oito pacientes que sofreram morte súbita por fibrilação ventricular. Observou-se que todos eles apresentaram eletrocardiogramas com supradesnivelamento do segmento ST nas derivações precordiais direitas, caracterizando um aparente bloqueio de ramo direito. Naquele momento, as causas da síndrome que havia causado tais quadros de FV não eram totalmente claras, no entanto, o que já se considerava era que o distúrbio seria hereditário (considerando-se, inclusive, que dois dos pacientes eram irmãos) e proveniente do segmento elétrico do coração, e não estrutural. Mais tarde, o estudo levou ao entendimento da fibrilação ventricular como uma das causas de morte súbita em pacientes diagnosticados com síndrome de Brugada (BRUGADA, 2023).

Na síndrome de Brugada ocorre uma modificação nos canais iônicos transmembranares encarregados da realização do potencial de ação do miócito. A consequência mais fatal das canalopatias é a geração de arritmias ventriculares malignas desencadeadas por um mecanismo de repolarização heterogênea dos ventrículos, que por sua vez predispõem à morte súbita (VARGAS SANABRIA *et al.*, 2017).

Além disso, é comum que a morte súbita relacionada à síndrome de Brugada ocorra durante o período de sono ou repouso do indivíduo, após refeições, ou até mesmo durante episódios febris, uma vez que é durante esses momentos que ocorre o aumento do tônus vagal, considerado um fator determinante no processo de arritmogênese (RODRIGUES, 2021).

Sobre a estratificação de risco de morte súbita, leva-se em consideração fatores clínicos, eletrocardiográficos, hereditários e

genéticos. A respeito das condições clínicas, foi possível relacionar maior risco de eventos cardíacos graves em pacientes que anteriormente apresentaram parada cardíaca ressuscitada, eletrocardiograma tipo 1 espontâneo e história de síncope cardiogênica, não incluindo síncofes de outras origens. O aumento do risco de evento cardíaco severo em pacientes com síndrome de Brugada é de 2 a 6 vezes nos que apresentam padrão eletrocardiográfico do tipo 1 espontâneo e de 2,5 a 6 vezes naqueles que apresentam histórico de síncope cardiogênica (KRAHN *et al.*, 2022).

Em relação aos fatores hereditários e genéticos, muito se discute sobre o SCN5A. Acredita-se que uma mutação desse gene possa estar associada a manifestações mais severas e mais precoces, já que está presente em cerca de 25% dos indivíduos com a doença. Além disso, é possível destacar uma relação hereditária em pessoas com síndrome de Brugada que possuíam familiares com menos de 40 anos que tiveram morte cardíaca súbita, elevando em até duas vezes o risco de eventos cardíacos graves nesses pacientes. Essa associação só pode ser realizada com familiares jovens, já que o estudo não mostrou resultados similares com membros de outras idades (RATTANAWONG *et al.*, 2021).

Ademais, idade e sexo são fatores que não apresentaram relação direta com o prognóstico da doença nos estudos existentes. Eventos cardíacos graves aconteceram em pacientes de diversas idades, incluindo crianças menores de 1 ano. Apesar disso, a morte cardíaca súbita devido à síndrome de Brugada é significativamente menos relatada em pacientes idosos, sendo o motivo desconhecido. O sexo feminino mostra-se mais favorável a um bom prognóstico em relação a morte súbita, mas as pesquisas ainda são incompletas, desconsiderando vários fatores (KRAHN *et al.*, 2022).

Outras complicações

Em primeiro plano, faz-se imprescindível relatar que a síndrome de Brugada é uma patologia rara, portanto, ainda há pouco embasamento teórico para relacionar a doença com complicações, ressalva a morte súbita em decorrência de arritmias ventriculares malignas. Atualmente, sabe-se que a SBr não traz riscos particulares para as gestantes, o feto ou para o parto, entretanto, evidencia-se que crianças podem desenvolver a SMSI. Paralelamente, algumas pesquisas estudam sobre os abortos espontâneos em famílias com histórico de síndrome de Brugada, mas os dados ainda são inconclusivos (BRUGADA, 2023).

Ademais, segundo a Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo (SOCESP), o CDI possui uma taxa relevante de complicações (cerca de 36%), sendo as mais relevantes: disfunção do eletrodo, infecção relacionada ao corpo estranho e choques inapropriados (SA-CILOTTO *et al.*, 2023).

Tratamento

Em primeira análise, no que tange ao tratamento, é recomendado que indivíduos que apresentem um padrão eletrocardiográfico (ECG) compatível com a síndrome de Brugada tipo 1, que tenham experimentado episódios de síncope inexplicada recentemente, ou que tenham uma história de taquicardia ventricular sustentada ou que sobreviveram a uma parada cardíaca súbita, considerem seriamente a implantação de um dispositivo conhecido como cardioversor-desfibrilador implantável (CDI). Nessa perspectiva, ressalta-se que essa medida é frequentemente aconselhada como parte do tratamento para reduzir o risco de eventos cardíacos graves, uma vez que o CDI é capaz de monitorar continuamente a atividade elétrica do coração e, quando necessário, restaurar o ritmo cardíaco normal por meio de intervenções

elétricas, como a desfibrilação (BRUGADA, 2023).

Ademais, no que concerne ao tratamento para os pacientes que optam por não receber um CDI ou para aqueles que não são candidatos a esse dispositivo, existe como alternativa recorrer ao uso de medicamentos antiarrítmicos, como a amiodarona ou a quinidina. Além disso, o isoproterenol IV também tem sido utilizado nos casos em que a causa das arritmias frequentemente recorrentes parece ser transitória e reversível (WYLIE *et al.*, 2020).

Por conseguinte, vale ressaltar que mesmo nos casos em que o CDI já foi implantado, os medicamentos supracitados podem ser utilizados como parte da abordagem terapêutica, especialmente quando há recorrência de arritmias cardíacas. Nessa lógica, essas substâncias medicamentosas desempenham um papel importante no controle das arritmias cardíacas, ajudando a estabilizar o ritmo cardíaco e a prevenir episódios potencialmente graves (WYLIE *et al.*, 2020).

Ainda, segundo Brugada (2023), deve-se atentar ao fato de que nos pacientes sem sintomas o acompanhamento clínico é suficiente e, em casos muito selecionados, a ablação por cateter pode auxiliar no controle das crises. Em suma, o tratamento ideal da síndrome de Brugada em pacientes diagnosticados com base em alterações no ECG e histórico familiar, mas que não apresentam sintomas como síncope ou arritmias, ainda é um tema em debate e não está completamente claro. Essa incerteza persiste apesar do fato de que esses pacientes têm um risco aumentado de morte súbita devido à condição. Dessa maneira, a decisão de tratamento para pacientes com síndrome de Brugada que não apresentam sintomas é complexa e deve ser individualizada, levando em consideração todos os fatores relevantes, com o objetivo de equilibrar

o risco de eventos cardíacos graves com os potenciais efeitos adversos dos tratamentos.

CONCLUSÃO

A síndrome de Brugada é uma canalopatia genética que precisa de atenção imediata em casos agudos e de um diagnóstico precoce. A apresentação do quadro clínico pode variar de pacientes assintomáticos até síncope ou morte súbita por parada cardiorrespiratória, demonstrando a complexidade da doença. As díspares apresentações clínicas possuem semelhantes fatores de risco e fisiopatologia, entretanto, as abordagens terapêuticas devem ser individualizadas.

É relevante ressaltar que o diagnóstico da patologia permanece um grande desafio, em virtude de que, geralmente, a descoberta da doença somente ocorre frente a um quadro crítico, visto que grande parte dos portadores permanece assintomático até apresentar alguma complicação severa.

Certamente, percebe-se a importância de um diagnóstico precoce frente à síndrome de Brugada, pois, dessa forma, poderão ser indicadas terapêuticas e medidas preventivas que possuem grande correlação com um prognóstico mais exitoso e uma melhor qualidade de vida para esses pacientes.

Isto posto, esse capítulo buscou abordar os principais tópicos sobre a doença, com o objetivo de facilitar a aprendizagem acerca de quadro clínico, predisposições genéticas, diagnóstico, tratamento, prevenção e prognóstico. Fica evidente a importância de um acompanhamento médico frequente a fim de que se possa realizar um diagnóstico precoce, evitando, assim, uma possível morte súbita. Por fim, percebe-se que os constantes estudos na área buscam um aprimoramento do diagnóstico e da terapêutica, ambos fatores que são

fundamentais para reduzir as complicações possíveis frente a essa condição hereditária.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BARAJAS-MARTÍNEZ, H. *et al.* Bases genéticas y moleculares del síndrome de Brugada mediado por canales de sodio. *Archivos de Cardiología de México*, v. 83, p. 295, 2013. doi: 10.1016/j.acmx.2013.10.001.
- BRUGADA, J. *et al.* Present status of Brugada Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 72, p. 1046, 2018. doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.037.
- BRUGADA, P. Síndrome de Brugada: 30 anos de aventura científica. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 120, p. 23, 2023. doi: 10.36660/abc.20220289.
- FACIN, M. Padrão eletrocardiográfico de Brugada: dificuldades no reconhecimento de uma condição potencialmente letal. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 117, p. 350, 2021. doi: 10.36660/abc.20210596.
- KAMAKURA, S. Epidemiology of Brugada syndrome in Japan and rest of the world. *Journal of Arrhythmia*, v. 29, p. 52, 2013. doi: 10.1016/j.joa.2013.01.004.
- KRAHN, A.D. *et al.* Brugada syndrome. *Jacc: Clinical Electrophysiology*, v. 8, p. 386, 2022. doi: 10.1016/j.jacep.2021.12.001.
- MILITZ, M.S. *et al.* Prevalência e características relacionadas de pacientes com eletrocardiograma com padrão de brugada em Santa Catarina, Brasil. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 117, p. 343-349, 2021. doi: 10.36660/abc.20190542.
- PÉREZ-RIERA, A.R. *et al.* Brugada syndrome: current concepts and genetic background. *Journal of Human Growth And Development*, v. 31, p. 152, 2021. doi: 10.36311/jhgd.v31.11074.
- RATTANAWONG, P. *et al.* Does the age of sudden cardiac death in family members matter in Brugada syndrome?: systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Heart Association*, v. 10, 2021. doi: 10.1161/JAHA.120.019788.
- RODRIGUES, R.A.M. Estratificação de risco de morte súbita cardíaca em crianças e adultos jovens. Dissertação (Mestrado em Medicina) - Universidade de Lisboa, Lisboa, 2021.
- RODRÍGUEZ-CONSTAÍN, J.S. *et al.* Síndrome de Brugada: aspectos fisiopatológicos, clínicos y su asociación con enfermedades infecciosas. *Iatreia*, v. 32, p. 217, 2019. doi: 10.17533/udea.iatreia.19.
- SACILOTTO, L. *et al.* Síndrome de Brugada e SQLT assintomáticos: como conduzir. *Revista da SOCESP*, v. 33, 2023. doi: 10.29381/0103-8559/20233302154-61.
- SICCHAR, A.C.S. *et al.* Morte súbita de origem cardíaca (por síndrome de Brugada) abortada: relato de caso. *Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento*, v. 1, p. 123, 2018.
- SIEIRA, J. *et al.* A score model to predict risk of events in patients with Brugada Syndrome. *European Heart Journal*, v. 38, p. 1756, 2017. doi: 10.1093/eurheartj/ehx119.
- SOUSA, A. *et al.* Recomendações para a realização de testes genéticos em cardiologia: revisão das principais diretrizes internacionais. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, v. 39, p. 597, 2020. doi: 10.1016/j.repc.2020.03.016.
- VARGAS SANABRIA, M. *et al.* Síndrome de Brugada como casusa de muerte súbita de origen cardíaco. *Medicina Legal de Costa Rica*, v. 34, p. 157, 2017.
- WYLIE, J.V. *et al.* Brugada syndrome: prognosis, management, and approach to screening. UpToDate, 2020.
- ZHANG, L. *et al.* Forensic pathological study of 1656 cases of sudden cardiac death in Southern China. *Medicine Observational Study*, v. 95, 2016. doi: 10.1097/MD.0000000000002707.

CAPÍTULO 16

REVITALIZANDO O CORAÇÃO: PROCEDIMENTOS DE TROCA VALVAR

ANA JULIA DA SILVA ZSCHORNAK¹
ANA JULIA SARAGOÇA CIMOLIN¹
ANDREZZA VERRI LUCCA¹
ARIANE FURBRINGER¹
CAROLINA BRESOLIN COSTELLA PINHEIRO¹
FERNANDO RODRIGUES MAGANHA¹
GABRIELA VITECKI E COSTA¹
GIULIA VERONICA GARCIA MAES NUNES¹
MARIA EDUARDA CAMARGO DE ROCCO¹
NATHALYA DE SOUZA SILVA¹
PEDRO HENRIQUE GUASQUE CAVINA¹
PEDRO PIAZZA SCHMIDT¹
RAFAEL DA SILVA¹
SARAH RAYZA CORRÊA¹
NIVAM RODRIGUES DA SILVA JUNIOR²

1. Discente – Medicina da Universidade do Vale do Itajaí (UNIVALI).
2. Docente – Medicina da Universidade do Vale do Itajaí (UNIVALI).

Palavras-chave:
Procedimentos cirúrgicos; Procedimentos cirúrgicos cardiovasculares; Valvas cardíacas.

INTRODUÇÃO

À primeira vista, têm-se as valvulopatias associadas às principais causas de morbidade e mortalidade globalmente, ademais, diretamente atreladas aos crescentes casos diagnósticos, encontram-se as repercussões clínicas decorrentes das alterações estruturais de insuficiência e estenose valvares (ALURU *et al.*, 2022). Outrossim, a compreensão epidemiológica do acometimento por doenças valvares é de suma importância, entretanto, são escassos os recursos confiáveis na obtenção de dados epidemiológicos globais, visto que a prevalência é superior à clinicamente relatada, sendo a crescente estritamente correlacionada às análises *post-mortem* (COFFEY *et al.*, 2017). Além disso, a escassez de acesso a facilitadores de diagnóstico, como ecocardiograma, leva à subnotificação, principalmente mediante países em desenvolvimento e populações menos favorecidas, como os indígenas (ALURU *et al.*, 2022; MARANGO *et al.*, 2019).

Quanto à prevalência das doenças cardíacas em painel global, expõe-se, inicialmente, as manifestações secundárias à febre reumática, seguidas de estenose de válvula aórtica, regurgitação mitral e regurgitação aórtica. Já em países desenvolvidos, a maior prevalência é referida para a doença estenótica de válvula aórtica, da qual apresenta associação com idade avançada e doença cardiovascular crônica. Ademais, as doenças inerentes à válvula aórtica são responsáveis por 61% das causas de óbito por doença valvar, em contrapartida, doenças da válvula mitral contribuem em 15% dos casos (ALURU *et al.*, 2022). Ainda que as mulheres constituam uma proporção significativa dos casos de doença valvar mundialmente, o resultado de estudos quanto às modalidades de tratamento e posteriores eventos desencadeados apresentou-se com piores desfechos no

contexto pós-operatório (DESJARDIN *et al.*, 2022). Em suma, as disparidades entre os dados obtidos nas pesquisas clínicas é um critério de abordagem urgente, de maneira a visar o correto manejo e sucesso de tratamento das doenças valvares em diferentes esferas populacionais.

Nesse viés, é fundamental a escolha correta do procedimento a ser realizado, considerando que as valvoplastias preservam a válvula nativa, reparando os tecidos e estruturas; enquanto as trocas valvares consistem na substituição da válvula nativa por uma prótese biológica ou mecânica. A escolha geralmente é feita a partir da doença de base do paciente, sendo que doenças infecciosas e reumáticas usualmente indicam a cirurgia de troca valvar, devido aos danos causados ao tecido; já doenças degenerativas normalmente indicam a valvoplastia (ALMEIDA, 2019). Ainda, é determinada a abordagem por cirurgia convencional ou transcater e se a prótese deve ser biológica ou mecânica, porque, apesar do índice de mortalidade entre ambas ser semelhante, deve-se levar em consideração que as próteses biológicas possuem maior risco de reoperação devido à menor durabilidade; enquanto as próteses mecânicas apresentam maior risco de sangramento, por requerem o uso vitalício de anticoagulantes (SAMPAIO, 2019). Dessa forma, aspectos relevantes como risco cirúrgico, preferência do paciente, experiência dos profissionais, disponibilidade dos procedimentos, factibilidade técnica, contraindicações e fragilidades devem ser pontuados para levantar os riscos e os benefícios e escolher a técnica melhor aplicável (TARASOUTCHI *et al.*, 2020).

O objetivo do presente estudo deu-se por meio da elucidação dos procedimentos cirúrgicos realizados para tratamento de defeitos valvares, abrangendo estenoses e

insuficiências valvares, bem como indicações e repercussões das técnicas utilizadas.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa realizada no período de setembro a outubro de 2023, por meio de pesquisas nas bases de dados: Google Acadêmico, Portal Regional da BVS, PubMed e SciELO. Foram utilizados os descritores: Procedimentos cirúrgicos cardiovasculares e Valvas cardíacas.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português, inglês e espanhol; publicados no período de 2013 a 2023; que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa; estudos do tipo revisão, meta-análise e ensaios clínicos; disponibilizados na íntegra; além de livros, *guidelines* e *sites* que dão suporte ao tema. 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 26 trabalhos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: troca de valva mitral; troca de valva tricúspide; troca de valva aórtica, troca de valva pulmonar; pré e pós-operatório.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Troca de valva mitral

A insuficiência mitral pode ser classificada como primária, quando existe anormalidade da válvula em si, ou secundária, quando os folhetos são normais e as alterações são de origem ventricular (TARASOUTCHI *et al.*, 2020). As etiologias mais prevalentes do primeiro caso são febre reumática, prolapso da

valva mitral, endocardite infecciosa, lúpus eritematoso sistêmico e doenças congênitas (SALIK *et al.*, 2023). Como complicadores, temos disfunção do ventrículo esquerdo (VE), dilatação do VE, hipertensão pulmonar e fibrilação atrial de início recente. A troca valvar é indicada quando, além da anatomia da válvula desfavorável para plastia valvar, o paciente apresenta doença reumática e é sintomático com NYHA > 2, quando é assintomático e possui complicadores como fração de ejeção entre 30 e 60%, diâmetro sistólico de ventrículo esquerdo ≥ 40 mm e pressão sistólica da artéria pulmonar ≥ 50 mmHg ou fibrilação atrial, e pode ser considerada em casos de IM reumática assintomática e sem complicadores. Em casos de outras etiologias, a troca valvar é feita em pacientes com NYHA > 2, assintomáticos, porém com os mesmos fatores de complicação citados anteriormente e em casos de insuficiência mitral por prolapso, com anatomia desfavorável à plástica valvar e sem complicadores (TARASOUTCHI *et al.*, 2020).

Entre as causas mais comuns de insuficiência mitral secundária, estão a doença arterial coronária e a miocardiopatia dilatada. Não há fatores complicantes específicos, mas o agravamento da disfunção e dilatação do VE idiopáticos podem ser causados pela IM não tratada. Para os indivíduos com insuficiência mitral secundária de origem isquêmica que são sintomáticos com NYHA > 3 ou que já estão programados para revascularização do miocárdio, deve ser considerada a troca valvar. Já para os casos de IM secundária à cardiomiopatia dilatada, a intervenção cirúrgica se revela mais restrita, não mostrando benefício quando realizada de maneira isolada (TARASOUTCHI *et al.*, 2020).

Entre as etiologias de estenose mitral, predomina-se a febre reumática, calcificação de anel valvar ou outras causas raras (congênita,

drogas, síndrome carcinoide). Como complicadores da comorbidade, pode-se citar a hipertensão pulmonar (pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) > 50 mmHg em repouso) e a fibrilação atrial de início recente. A troca valvar deve ser considerada em pacientes com estenose mitral de origem reumática com classe funcional III–IV com contraindicações à valvuloplastia mitral por cateter-balão ou em pacientes com fatores complicadores. Em casos de estenose mitral degenerativa, a troca valvar é indicada a pacientes refratários ao tratamento clínico (TARASOUTCHI *et al.*, 2020).

Ao indicar-se tratamento cirúrgico, deve-se analisar o risco-benefício do procedimento em si, para determinado paciente. Há escores muito utilizados ultimamente, como o EuroSCORE II (Sistema Europeu de Avaliação de Risco Operatório Cardíaco) e o STS proposto pela Sociedade de Cirurgias Torácicas. O EuroSCORE II avalia fatores relacionados ao paciente, condição cardíaca do mesmo e operação proposta, considerada muito útil para dimensionar a eficácia e qualidade da cirurgia. O risco é fornecido em porcentagem, valores maiores que 4% já são considerados risco aumentado. Já o STS leva em conta cirurgia planejada, fatores do paciente (idade, sexo, peso, altura, etnia), valores laboratoriais (creatinina, hematócrito, leucócitos e plaquetas), medicamentos pré-operatórios, comorbidades e estado cardíaco. O STS também apresenta o risco em porcentagem, sendo assim, < 4% baixo risco, entre 4-8% têm risco intermediário e alto risco se > 8% (TARASOUTCHI *et al.*, 2020).

A intervenção cirúrgica tem como objetivo a redução da morbimortalidade. O momento de indicação e o tipo de intervenção dependem do diagnóstico anatômico e funcional da valvulopatia cardíaca, além da avaliação geral mi-

nuciosa dos pacientes que apresentam sintomas, possuem evidências de hipertensão pulmonar e estreitamento extremo da área valvar (< 1 cm). Entre as opções, existe a valvuloplastia mitral por balão, valvuloplastia cirúrgica aberta (comissurotomia) e troca valvar mitral. A valvuloplastia mitral por balão é realizada preferencialmente em pacientes sem calcificações ou deformações nas cordas tendíneas, contraindicado na presença de regurgitação mitral moderada, espessamento ou calcificações de folhetos e aparelho valvar. A técnica consiste na inserção de um ou dois cateteres-balão no septo interatrial e insuflação do balão dentro da valva mitral estenótica, proporcionando aumento de área valvar, porém pode gerar diminuição na pressão atrial esquerda, embolismo sistêmico e perfuração cardíaca. É importante ressaltar a possibilidade de valvoplastia cirúrgica aberta, ou comissurotomia mitral, nesse procedimento é possível examinar a valva mitral, remover trombos do átrio esquerdo, seccionar comissuras e folhetos fusionados, além de desbridar calcificações. Pode ser realizada de forma aberta via esternotomia, ou fechada através de toracotomia, sendo contraindicada quando as alterações morfológicas valvares são graves e há regurgitação mitral concomitante. Nesses casos, é realizada a troca da valva mitral, que será abordada no próximo parágrafo (SABISTON, 2014).

A valva mitral é substituída quando há extensa deformação e calcificação de folhetos ou aparelho valvar ou em casos de regurgitação mitral concomitante. A cirurgia visa a preservação do segmento do ápice ventricular esquerdo ao anel mitral, onde há cordas tendíneas. A taxa de mortalidade operatória associada a esse procedimento é de 2 a 10%, e aumenta em casos de doença coronariana e presença de idade avançada. Sendo assim,

deve-se preservar o folheto posterior da valva mitral nativa para evitar a disfunção ventricular esquerda, criando uma válvula mitral eficiente sem regurgitação durante a sístole ventricular (SABISTON, 2014; SALIK *et al.*, 2023).

Um anel de anuloplastia flexível de forma e tamanho adequados corrige a dilatação anular. Pode ser usada prótese mecânica feita de carbono pirolítico, material resistente e mais durável, porém depende do uso de medicamentos anticoagulantes. Há também as próteses biológicas, de tecido animal, que não requerem o uso de anticoagulantes, mas possuem menor durabilidade e possível necessidade de substituição. Dependendo da patologia da válvula, o anel pode ser de tamanho real ou subdimensionado, levando em conta que o tamanho subdimensionado excessivo pode causar a permanência da regurgitação no pós-operatório (SALIK *et al.*, 2023).

Além da técnica aberta descrita anteriormente, foi demonstrado que a cirurgia minimamente invasiva da valva mitral reduz o trauma cirúrgico já que é realizado uma minitoracotomia ântero lateral direita e videoassistida. Os resultados comparativos entre a técnica aberta e a minimamente invasiva revelaram-se equivalentes em relação aos riscos de pós-operatório a curto e médio prazo como acidente vascular encefálico, mortalidade e durabilidade do reparo. Entretanto, os pacientes submetidos à técnica minimamente invasiva reduziram a permanência na unidade de terapia intensiva, bem como uma retomada mais rápida das atividades regulares (SALIK *et al.*, 2023).

Troca de valva tricúspide

A estenose tricúspide (ET) é uma valvopatia rara, habitualmente associada à insuficiência tricúspide (IT). Sua etiologia mais comum é a doença reumática, e geralmente ocorre concomitantemente ao comprometimento da valva

mitral e/ou valva aórtica. Ocorre espessamento e retração das cúspides, com acometimento comissural. Entre outras causas mais raras da ET tem-se a endocardite infecciosa, lúpus eritematoso sistêmico, mixoma atrial, deformidades congênicas, entre outras. Tanto os sintomas quanto as alterações do exame físico restringem-se habitualmente aos pacientes com ET importante. Entre estes, quanto aos que não tiverem sintomas secundários à valvopatia deve ser avaliada a presença de complicadores (fibrilação atrial e/ou comprometimento hepático – elevação de enzimas e alterações no coagulograma) (TARASOUTCHI *et al.*, 2020).

A insuficiência tricúspide (IT) é uma lesão valvar mais comum e pode ser classificada em primária e secundária conforme a localização da anormalidade. Os casos de IT primária, em geral, associam-se à doença reumática, degeneração mixomatosa, podendo também estar associados a intervenções médicas (biópsias endomiocárdicas de repetição, eletrodos de marcapasso ou cardiodesfibrilador implantável) ou causas de endocardite infecciosa e causa congênita (Ebstein). A IT secundária representa a grande maioria dos casos (> 90%) e habitualmente está relacionada a condições clínicas que podem dilatar o anel valvar tricúspide, principalmente acometimentos das câmaras cardíacas esquerdas (cardiomiopatias e doenças valvares), hipertensão portal (HP), fibrilação atrial (FA) de longa duração, e pericardite constrictiva (TARASOUTCHI *et al.*, 2020).

Em seu quadro discreto, habitualmente não requer qualquer tipo de abordagem direcionada à valva. Já os pacientes com IT moderada a importante exigirão acompanhamento específico relacionado ao conhecimento da etiologia e repercussões associadas (TARASOUTCHI *et al.*, 2020).

Nos pacientes com IT importante, quanto maior o período que o paciente permanece com essa condição, mais sintomas impactarão o tratamento adequado. Em contrapartida, mesmo em pacientes que não apresentem sintomas, pode haver evolução com remodelamento do VD, o que pode justificar intervenções sobre a valva. Dessa forma, os pacientes com dilatação ou disfunção do VD serão considerados portadores de fator

complicador (exceto pacientes com IT importante), o qual é avaliado pelo ecocardiograma (TARASOUTCHI *et al.*, 2020).

No que diz respeito às indicações cirúrgicas da ET e da IT, considerou-se as classes de recomendação e níveis de evidência da Diretriz de Prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), conforme demonstrado no **Quadro 16.1**:

Quadro 16.1 Classes de recomendação e níveis de evidência da Diretriz de Prevenção Cardiovascular da SBC

Classes (graus) de recomendação	
Classe I	Condições para as quais há evidências conclusivas, ou, na sua falta, consenso geral de que o procedimento é seguro, útil e eficaz.
Classe IIa	Condições para as quais há evidências conflitantes e/ou divergência de opinião sobre segurança e utilidade/eficácia do procedimento. Peso ou evidência/opinião a favor do procedimento. A maioria dos estudos/especialistas aprova.
Classe IIb	Condições para as quais há evidências conflitantes e/ou divergência de opinião sobre segurança e utilidade/eficácia do procedimento. Segurança e utilidade/eficácia menos bem estabelecida, não havendo predomínio de opiniões a favor.
Classe III	Condições para as quais há evidências e/ou consenso de que o procedimento não é útil/eficaz e, em alguns casos, pode ser prejudicial.
Níveis de evidência	
Nível A	Dados obtidos a partir de múltiplos estudos randomizados de bom porte, concordantes e/ou de meta-análise robusta de estudos clínicos randomizados.
Nível B	Dados obtidos a partir de meta-análise menos robusta, a partir de um único estudo randomizado ou de estudos não randomizados (observacionais).
Nível C	Dados obtidos de opiniões consensuais de especialistas.

Fonte: PRÉCOMA *et al.*, 2019.

Com relação à estenose tricúspide, a presença dos sintomas ou complicadores descritos acarreta na indicação de intervenção sobre a valvopatia. Apesar da escassez de literatura sobre os tratamentos, a valvoplastia tricúspide por cateter-balão (VTCB) e a troca de valva tricúspide são os mais descritos. A valvoplastia tricúspide por balão é tratamento de escolha, visto que a plastia valvar apresenta maiores taxas de sobrevida se comparada com a troca valvar, e é possível de ser realizada em

pacientes com refluxo tricúspide moderado e contraindicada em presença de trombo refratário à anticoagulação e/ou vegetação. As condições clínicas que possuem indicação para esse tipo de intervenção são: ET importante isolada sintomática sem contraindicações (classe IIa C) e valvoplastia mitral por cateter-balão concomitante (classe I C). Não se recomenda a VTCB quando há presença de IT importante – classe III (TARASOUTCHI *et al.*, 2020).

A troca da valva tricúspide é a opção de escolha nas seguintes condições clínicas: ET importante sintomática em caso de impossibilidade de VTCB (classe I C) e ET importante isolada sintomática (classe IIa C). Também nota-se preferência por esse método quando há associação à cirurgia destinada a tratar uma valvopatia mitral subjacente, e a preferência pela utilização de prótese biológica (classe I C). Ademais, ressalta-se que nos casos de ET discreta/moderada sem sintomas de fadiga ou congestão sistêmica nem complicadores, deve-se dar um seguimento individualizado de acordo com a etiologia, dispensando a intervenção cirúrgica (TARASOUTCHI *et al.*, 2020).

Com relação à insuficiência tricúspide, o tratamento intervencionista de escolha é a plástica da valva tricúspide com utilização de anel protético capaz de diminuir o diâmetro do anel tricuspídeo, melhorar a coaptação dos folhetos valvares e corrigir a regurgitação. Esse procedimento é indicado quando há IT moderada a importante e abordagem cirúrgica de outra valvopatia na presença de anel tricuspídeo ≥ 40 mm (classe I C). Outras condições clínicas que podem ser indicadas são (classe IIa C): abordagem de outra valvopatia, IT importante e sinais de disfunção de VD; abordagem de outra valvopatia, IT moderada a importante e/ou anel ≥ 40 mm com PSAP ≥ 70 mmHg; e IT importante isolada refratária ao tratamento clínico. A escolha desse método em presença de disfunção sistólica do VD importante é contraindicada – classe IIb C (TARASOUTCHI *et al.*, 2020).

A troca valvar será indicada somente em casos de pacientes sem condições anatômicas para a plástica com resultado satisfatório (classe I C). Assim como na estenose tricúspide, tem-se preferência pelo uso de próteses biológicas (classe I B). Além das cirurgias, têm crescido o

número de estudos voltados ao tratamento percutâneo da IT em razão da aplicação desse método para resolução de outras doenças cardíacas estruturais, principalmente relacionadas à valva mitral. Devido ao maior risco de complicações em procedimentos cirúrgicos, diversos dispositivos estão sendo desenvolvidos com o fim de um tratamento intervencionista - coaptação entre os folhetos e diminuição do anel valvar tricuspídeo (TARASOUTCHI *et al.*, 2020).

O conhecimento anatômico da valva tricúspide e o entendimento das possíveis variações anatômicas são fundamentais para a compreensão dos papéis dos diferentes tipos de intervenção, dos alvos da terapia e da correta interpretação de imagens pré, intra e pós-operatórias. A abordagem cirúrgica isolada segue sendo pouco indicada atualmente por apresentar maior taxa de mortalidade (8,8 a 9,7%), complicações e necessidade de marcapassos permanentes entre as cirurgias de trocas valvares. O método cirúrgico conservador de troca valvar é a comissurotomia, que pode ser realizada por processos fechados ou por visão direta. Dentre os fechados tem-se a comissurotomia digital realizada pelo dedo introduzido através da aurícula direita e a comissurotomia com o auxílio de comissurótomos. A sob visão direta é realizada a céu aberto com auxílio da circulação extracorpórea (AGRICOLA *et al.*, 2021).

A introdução de intervenções transcater da valva tricúspide (ITVT) na última década, devido à sua significativa emergência, tem sido uma alternativa valiosa à cirurgia para o tratamento de doenças tricúspides em pacientes com risco cirúrgico, e pode se tornar o tratamento de escolha em um futuro próximo. Estudos recentes têm comprovado maior viabilidade, segurança e eficácia das ITVT em comparação aos métodos cirúrgicos conser-

vadores. Dependendo do alvo anatômico, as ITVT podem ser categorizadas como: 1) anuloplastia restritiva direta ou indireta; 2) restauração da coaptação dos folhetos de maneira direta ou indireta; 3) implantação de válvula tricúspide heterotópica; e 4) troca valvar transcater (AGRICOLA *et al.*, 2021).

A troca valvar tricúspide transcater (TVTT) é o procedimento minimamente invasivo que visa a substituição completa da válvula disfuncional por uma válvula sintética/biológica. É uma terapia em ascensão principalmente para pacientes com insuficiência tricúspide severa com contraindicações ao reparo transcater e à troca valvar cirúrgica. Nos últimos anos, tem sido realizada a partir de diferentes técnicas e com o auxílio de diferentes dispositivos, sendo os principais:

1) *Cardiovalve*: é composta de folhetos de pericárdio bovino montados em uma moldura de nitinol, sua ancoragem é obtida através da prensão dos folhetos e de uma flange atrial com auxílio de um elemento proprietário de ancoragem e vedação;

2) Sistema *Evoque*: é composto por folhetos de pericárdio bovino com saia de vedação intra-anular e âncoras, e possui uma grande vantagem relacionada ao seu sistema de entrega 28Fr de baixo perfil, o que permite seu emprego via acesso transfemoral, e ao sistema de entrega orientável multiplanar, permitindo implantação coaxial da valva;

3) *Lux-valve*: é uma válvula auto-expansível de tecido pericárdico bovino montada em *stent* de nitinol coberto por uma camada de polietileno;

4) Sistema *GATE*: constituído de um *stent* cônico auto-expansível de nitinol com três folhetos pericárdicos equinos e *winglets* anulares que permitem a fixação do anel e dos folhetos (GOLDBERG *et al.*, 2021).

Troca de valva aórtica

Como visto nas demais valvopatias, as principais causas das doenças de válvula aórtica são doenças reumáticas, degenerativas e prolapsos (ALMEIDA, 2019).

Dentre as causas de obstrução da saída do fluxo sanguíneo através do ventrículo esquerdo, a estenose da válvula aórtica apresenta-se como a causa mais comum. Na avaliação do paciente com estenose aórtica e indicação de intervenção, o primeiro fator a ser analisado é a gravidade anatômica da valvopatia, visto que pacientes com defeitos anatômicos importantes possuem benefícios da intervenção. O grau de comprometimento pode ser definido por meio de ecocardiografia, sendo a estenose aórtica importante quando área valvar aórtica (AVA) $\leq 1 \text{ cm}^2$ e/ou AVA indexada $\leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ na presença de gradiente médio VE/aorta $\geq 40 \text{ mmHg}$ ou velocidade máxima do jato aórtico $\geq 4,0 \text{ m/s}$, indicando a intervenção. Também possuem indicação pacientes com estenose aórtica com baixo fluxo e baixo gradiente quando possuírem gravidade anatômica e FEVE preservada com escore de cálcio valvar elevado ($> 1300 \text{ AU}$ em mulheres e 2000 AU em homens). Já os pacientes com baixo fluxo, baixo gradiente e FEVE reduzida, devem realizar ecocardiograma de estresse com dopamina e são considerados importantes se houver reserva contrátil e AVA reduzida (TARASOUTCHI *et al.*, 2020).

A intervenção é indicada na presença de sintomas atribuíveis à valvopatia, como dispneia importante, angina e síncope. Casos de pacientes assintomáticos precisam da presença de complicadores. São complicadores: ecocardiograma com disfunção de VE (FEVE $< 50\%$) e/ou marcadores de mau prognóstico (AVA $< 0,7 \text{ cm}^2$, velocidade máxima do jato aórtico $> 5,0 \text{ m/s}$, gradiente médio VE/aorta $> 60 \text{ mmHg}$), e teste ergométrico com ausência de

reserva inotrópica e/ou baixa capacidade funcional, hipotensão arterial durante o esforço e/ou presença de sintomas e baixa carga (TARASOUTCHI *et al.*, 2020).

São três os principais procedimentos de escolha para o tratamento da estenose aórtica a cirurgia de troca valvar aórtica, o implante de bioprótese aórtica transcater (TAVI) e a valvoplastia aórtica por cateter balão. As diretrizes atuais são categóricas na indicação da TAVI em detrimento a cirurgia para pacientes inoperáveis, frágeis e/ou com alto risco cirúrgico (TARASOUTCHI *et al.*, 2020).

A insuficiência aórtica, também chamada de regurgitação aórtica, ocorre em decorrência ao inadequado fechamento dos folhetos valvares aórticos. A insuficiência pode ser causada em decorrência dos folhetos valvares ou aumento da raiz aórtica. Os sintomas tendem a aparecer em pacientes em estágios mais graves da doença, onde começam a apresentar dispneia aos esforços, angina e outros sintomas presentes na insuficiência cardíaca (ALMEIDA, 2019).

A intervenção através de tratamento cirúrgico com troca valvar aórtica consiste na principal terapia intervencionista da insuficiência aórtica. A cirurgia de troca valvar é indicada para pacientes sintomáticos - nível de evidência IB (pela SBC, AHA e ESC) em pacientes sintomáticos e FEVE < 50% - e com alterações dos diâmetros ventriculares - nível de evidência IIa B em paciente reumáticos com DDVE > 75 mm ou DSVE > 55 mm, em não reumáticos com DDVE > 70 mm ou DSVE > 50 mm ou DSVE indexado > 25 mm/m² (pela SBC), nível de evidência IIa C em pacientes com DDVE > 70 mm ou DSVE > 50 mm ou DSVE indexado > 25 mm/m² (pela AHA), nível IIa B de evidencia em pacientes com DDVE > 70 mm ou DSVE > 50 mm ou DSVE indexado > 25 mm/m². Pacientes sintomáticos com

expectativa de vida > 1 ano com contraindicações e riscos proibitivos à cirurgia convencional possuem indicação - com nível IIb C de evidência, segundo a SBC - para intervenção de implante de válvula aórtica transcater (TAVI) (TARASOUTCHI *et al.*, 2020).

A escolha do tipo de procedimento e material da válvula depende de diversos fatores e a decisão deve ser feita em conjunto com o paciente. Dentre os fatores a serem considerados estão: idade do paciente, seus valores e preferências, a durabilidade da válvula bioprotética, prevenção da incompatibilidade da prótese do paciente, potencial necessidade de reintervenção e os riscos associados à anticoagulação com a válvula mecânica (OTTO *et al.*, 2021).

Quanto à cirurgia de substituição da válvula aórtica, existem principalmente dois materiais a serem considerados para a prótese, as válvulas mecânicas e as biológicas. As válvulas cardíacas mecânicas são conhecidas por ter maior duração, cerca de 25 anos, porém, apresentam algumas desvantagens como pré-disposição para embolia, trombose e necessidade de anticoagulação ao longo da vida. Por isso, em pacientes com contraindicação à anticoagulação ou aqueles que recusam terapia com os antagonistas da vitamina K, devem ser analisadas alternativas diferentes. Quanto à anticoagulação, os novos anticoagulantes orais não se mostraram seguros ou eficientes em pacientes com válvulas mecânicas. A válvula mecânica pode ser uma boa opção para pacientes aos quais uma segunda intervenção envolve um alto risco, como aqueles com exposição prévia à radiação (RAJPUT & ZELTSER, 2023).

As válvulas bioprotéticas podem ser aloenxertos (através de tecidos de cadáver ou técnica de Ross) ou um xenoenxerto (nativo ou

pericárdio). A técnica de Ross envolve substituir a valva aórtica doente pela valva pulmonar do próprio paciente e substituir a valva pulmonar com aloenxerto de pulmonar ou aórtica. Dessa forma, o auto-enxerto pulmonar tem as vantagens de crescer com o paciente e não induzir uma resposta imunológica. Os xenoenxertos mais comuns são valvas aórticas de suínos ou valvas de pericárdio bovino. Embora as valvas biológicas tenham melhor hemodinâmica em comparação às válvulas mecânicas, possuem uma vida menor por conta das calcificações que enrijecem os folhetos (RAJPUT & ZELTSER, 2023).

Outro tipo de procedimento diz respeito ao reparo da válvula aórtica. Atualmente, as indicações da plástica da valva aórtica são as mesmas da troca valvar, com benefício de baixas complicações perioperatórias. Além disso, os especialistas sugerem a realização do reparo da valva aórtica como intervenção de primeira linha na regurgitação/insuficiência da valva aórtica. Os resultados do reparo da valva aórtica na insuficiência valvar aórtica dependem do tamanho e da qualidade da cúspide disponível para reparo. Pacientes com destruição significativa da válvula aórtica, calcificações ou danos mecânicos devido a doença cardíaca reumática têm menor probabilidade de se beneficiar do reparo da válvula aórtica. O reparo da valva aórtica mostrou resultados positivos em valvas aórticas unicúspides, bicúspides e quadricúspides (AHMED & PUCKETT, 2022).

A dilatação percutânea por balão aórtico tem um papel no tratamento de crianças, adolescentes e adultos jovens com estenose aórtica, mas seu papel no tratamento de pacientes idosos é muito limitado. O mecanismo pelo qual a dilatação do balão reduz modestamente a gravidade da estenose em pacientes idosos é a fratura dos depósitos

calcificados nos folhetos valvares e, em menor grau, o estiramento do anel e a separação das comissuras calcificadas ou fundidas. Os resultados hemodinâmicos imediatos incluem redução moderada do gradiente de pressão transvalvar, mas a área valvar pós-dilatação raramente excede 1,0 cm. Apesar da modesta alteração na área valvar, geralmente ocorre uma melhora sintomática precoce. No entanto, complicações agudas graves ocorrem dentro de 6 a 12 meses na maioria dos pacientes. Portanto, em pacientes com estenose, a dilatação aórtica percutânea com balão não substitui cirurgia de troca valvar (OTTO *et al.*, 2021).

Para pacientes não indicados à cirurgia devido a alto risco, o implante da válvula aórtica transcáteter (TAVI) surge como uma opção mais viável e menos arriscada. Essa técnica envolve o implante de uma válvula aórtica artificial através de um cateter que é introduzido por uma grande artéria periférica, posicionado no local da válvula natural doente e, assim, o implante é liberado e expandido. Por se tratar de um procedimento minimamente invasivo, é indicado no tratamento cirúrgico de pacientes com estenose aórtica grave e sintomática que são considerados de alto risco ou inoperáveis por cirurgia aberta. Nesses pacientes, múltiplos estudos demonstram uma série de desfechos favoráveis, como aumento de sobrevida, melhora da sintomatologia e ganhos de qualidade de vida, além da redução de hospitalizações. A principal vantagem da TAVI é que a válvula pode ser inserida de forma percutânea sobre a válvula nativa, sem a necessidade de cirurgia aberta (FOLLADOR, *et al.*, 2018; RAJPUT & ZELTSER, 2023).

Troca de valva pulmonar

A troca de válvula pulmonar, com ou sem reconstrução da via de saída do ventrículo direito (VSVD), propõe a intervenção por

implantação de prótese valvar sobretudo para pacientes com doença cardíaca congênita e lesões no coração direito. Sob esse viés, em torno de 20% das doenças cardíacas congênitas exigem reparo cirúrgico da VSVD em operações iniciais (CHAU, 2022). Ainda, a prevalência de cardiopatias congênitas em todo o mundo é de cerca de 9 por mil recém-nascidos, das quais 20% afetam a válvula pulmonar ou o ventrículo direito (QUINTESENZA, 2020).

Em relação a troca de válvula pulmonar, atualmente existem múltiplos tipos de próteses com diferentes indicações para uso, sendo as mais comuns as mecânicas e bioprotéticas. Apesar de possibilitarem melhora na condição de vida dos pacientes, as próteses valvares apresentam algumas limitações, em especial a incapacidade de se adaptar hemodinamicamente ao longo do crescimento do paciente. Logo, uma prótese valvar ideal incluiria componentes não obstrutivos, duráveis, sem resposta trombótica, inflamatória e/ou imunogênicas, de fácil implantação (cirurgicamente ou transcater) e acessibilidade (QUINTESENZA, 2020). Algumas opções presentes atualmente são os aloenxertos, válvulas bioprotéticas, mecânicas, condúites valvulados de politetrafluoretileno expandido (ePTFE), condúites de veia jugular bovina (CVBJ), e, ainda em estudos, válvulas cardíacas de engenharia de tecidos. Os aloenxertos apresentam bons resultados hemodinâmicos, com menor risco tromboembólico e baixa imunogenicidade, porém, possuem baixa disponibilidade e durabilidade limitada, com maior rapidez de degradação em crianças. As biopróteses, além de demonstrarem as mesmas vantagens, possuem maior disponibilidade, no entanto não demonstram bom desempenho em crianças e jovens, sendo consideradas fatores de risco para reintervenção, uma vez que estas

próteses sofrem processo degenerativo, o qual é acelerado em pacientes mais jovens (QUINTESENZA, 2021). Já o condúite valvulado de ePTFE sintética possui baixa imunogenicidade e boa biocompatibilidade, enquanto as CVBJ apresentam maior risco de endocardite tardia em comparação às outras válvulas supracitadas (OOTAKI & WILLIAMS, 2019).

Ensaio clínico de longo prazo acerca da reintervenção e sobrevida após TPVR, com válvulas Melody (válvula venosa jugular bovina em stent revestido de platina e irídio) e válvulas Sapien (tecido pericárdico bovino em stent de cromo-cobalto com saia de tecido), proporcionam dados estatísticos sobre a mortalidade, necessidade de reintervenção cirúrgica e sobrevida dos pacientes pós-procedimento. Entre os estudos, uma coorte multicêntrica de 2.476 pacientes demonstrou que 3,8% das mortes foram causadas por IC, sendo o mal posicionamento da prótese um dos fatores de risco, e a incidência cumulativa de reintervenção, em 8 anos, de TPVR foi de 25,1% e de cirúrgica foi de 14,4%. Acerca da necessidade de reintervenção, os fatores de risco mais determinantes são idade do paciente, histórico de endocardite prévia, TPVR de válvula bioprótese com *stent* e gradiente pós-implante. Nesta mesma coorte de pacientes, foi constatado que 7,35% desenvolveram endocardite (mediana de 2,7 anos após a TPVR), sendo a incidência cumulativa de 9,5% em cinco anos. Por fim, a análise de resultados dos demais estudos apresentou taxas de sobrevivência e ausência de reintervenção (após TPVR) comparáveis às taxas de substituição cirúrgica do conduto/valva em faixa etária ampla (CHAU, 2022).

Dentre as condições que requerem a troca de válvula pulmonar destacam-se as valvulopatias pulmonares isoladas, doenças congênitas reparadas com conduto ventrículo direito-artéria

pulmonar e defeitos valvares pulmonares devido a cardiopatias congênitas, exemplificada pela Tetralogia de Fallot (TOF) (BACKER, 2018). Outras indicações atuais contemplam pacientes com maior risco de dilatação do VD, insuficiência do VD, intolerância ao exercício, arritmia e morte súbita. A troca de válvula pulmonar tem como objetivo a melhora de função e sintomas relacionados à atividade do VD, com benefício máximo em intervenções precoces, mesmo com maior probabilidade de reintervenção em 10 anos, porém, ressalta-se que os riscos cirúrgicos devem ser avaliados segundo as singularidades do caso clínico (OOTAKI & WILLIAMS, 2019).

Acerca das indicações que abrangem as diretrizes europeias, canadenses e da American Heart Association (AHA) / American College of Cardiology (ACC) em relação à troca de válvula pulmonar transcater, encontram-se como critérios: sintomas de insuficiências cardíacas com farmacoterapia necessária, gradiente em PV com pico > 50 mmHg ou média > 30 mmHg, hipertensão de ventrículo direito (VD) (pressão VD/VE $> 0,7$), regurgitação pulmonar moderada a grave, volume diastólico final do ventrículo direito (RVED) > 160 ml/m², volume diastólico final do ventrículo direito (RVES) > 80 ml/m², volume RVED $\geq 2 \times$ volume diastólico final ventricular esquerdo (LVED), fração de ejeção do ventrículo direito (RVEF) $< 0,40 - 0,45$ ou duração do QRS ≥ 180 ms, além de outros fatores adicionais, como arritmias atriais ou ventriculares sustentadas, lesões coexistentes significativas ou disfunção de ventrículo esquerdo (VE) (CHAU, 2022).

Segundo as Diretrizes para Tratamento de Adultos com Doença Cardíaca Congênita (American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines) algumas recomendações para troca de válvula pulmonar em

casos de estenose pulmonar (EP) são: (1) em adultos com EP moderada ou grave e sintomas inexplicáveis de insuficiência cardíaca, cianose e/ou intolerância ao exercício físico, que são inelegíveis ou que falharam na valvoplastia com balão (dilatação por cateterismo para revitalizar o fluxo sanguíneo), recomenda-se o reparo cirúrgico; (2) em adultos assintomáticos com EP grave, a intervenção é considerável. A substituição da válvula pulmonar também pode ser necessária na presença de displasia acentuada da valva ou em casos de hipoplasia significativa do anel pulmonar. Já para casos de regurgitação pulmonar (RP) isolada após o reparo da EP, há recomendação da troca para pacientes sintomáticos com RP moderada ou grave resultante de EP isolada tratada, com dilatação ou disfunção do VD. Ainda, para pacientes assintomáticos nas mesmas condições cuja dilatação no VD seja progressiva, a troca da válvula pulmonar pode ser considerada para terapêutica.

Outras recomendações das diretrizes são: (1) indicação da troca de válvula pulmonar para alívio dos sintomas em paciente com TOF reparada e RP moderada ou grave com sintomas cardiovasculares sem outra explicação; (2) considera-se a troca valvar para preservação do tamanho e função ventriculares em pacientes assintomáticos com TOF reparada e aumento ou disfunção ventricular e RP moderada ou grave. Além disso, pode-se considerar a troca para adultos com TOF reparada, RP moderada ou grave e taquiarritmia ventricular (STOUT *et al.*, 2019).

Em relação à abordagem cirúrgica da troca de válvula pulmonar, a esternotomia é comumente realizada em procedimentos abertos, sendo que após uma incisão longitudinal que atinja a VSVD, o anel pulmonar pode ser visualizado e a válvula ou conduíte de tamanho apropriado pode ser inserida a partir de técnicas

cirúrgicas variadas, sendo a circulação extracorpórea (CEC) normalmente utilizada em normotermia ou hipotermia leve (OOTAKI & WILLIAMS, 2019). Já a troca de válvula pulmonar transcater (TPVR), realizada em humanos desde o início dos anos 2000, é considerada minimamente invasiva. Atualmente, trata-se de uma técnica segura e eficaz para tratar disfunções valvares graves (estenose e/ou insuficiência) em biopróteses ou condutos cirúrgicos em posição pulmonar. O procedimento inclui cateterismo cardíaco direito e esquerdo, além de uma avaliação hemodinâmica da VSVD realizada juntamente à angiografia aórtica e coronária. Nesse cenário, é possível calcular o dimensionamento final do balão, o risco de ruptura do conduto e compressão da artéria coronária, assim como o preparo do conduto como pré-stent antes do implante da válvula pulmonar. Nesse viés, algumas das principais preocupações quanto à realização da TPVR são o diâmetro da VSVD < 28 cm, a não compressão da artéria coronária durante a insuflação do conduto valvulado com stent, devendo ser testada antes de sua finalização, além do rompimento do conduto nos implantes. Convém ressaltar que como a TPVR é menos invasiva que a troca de válvula pulmonar cirúrgica, pacientes assintomáticos, a depender do quadro clínico, podem se beneficiar com essa via de procedimento. Contudo, as contraindicações para TPVR são a falta de acesso venoso (via femoral e jugular), estenose pulmonar grave sem a possibilidade de alívio por dilatação do balão, endocardite ativa ou infecção sistêmica, alergia à aspirina ou heparina, além de gestantes (CHAU, 2022). Ainda, após o procedimento o risco de endocardite é considerado a complicação mais comum, porém “a mortalidade cirúrgica e a morbidade após troca de válvula pulmonar cirúrgica têm sido mínimas na era atual”

(OOTAKI & WILLIAMS, 2019). Portanto, além do acompanhamento médico a curto e médio prazo e da abordagem cirúrgica, a colaboração entre cirurgiões cardíacos e cardiologistas demonstra-se altamente eficaz para otimizar condutas acerca do quadro clínico do paciente a longo prazo, em especial para os riscos individuais apresentados (BACKER, 2018).

Pré e pós-operatório

Primeiramente, vale ressaltar, conforme observado por Rocha (2016), que, quando se trata dos fatores de risco associados às doenças cardiovasculares, vários deles se manifestam com uma frequência alarmante. Entre esses fatores, destaca-se a alta prevalência de hipertensão arterial sistêmica (HAS), que afeta cerca de 47,3% da população estudada, além da diabetes mellitus (DM), que atinge 16,1% dos indivíduos analisados. A dislipidemia, caracterizada por níveis elevados de lipídios no sangue, é outro fator de risco amplamente presente, afetando 28,6% da amostra. Além disso, a inatividade física é notada em 60,7% dos casos, enquanto o sobrepeso é uma condição presente em 41,1% dos participantes do estudo. Uma preocupação particularmente relevante é a circunferência abdominal aumentada, identificada em surpreendentes 73,1% das mulheres e 20,6% dos homens analisados, estando diretamente correlacionada com a hipertensão arterial sistêmica e o ganho de peso corporal. Além desses fatores, o histórico de tabagismo também emerge como um componente crucial nas condições que predispõem às doenças cardiovasculares. Este hábito tem um impacto significativo no desenvolvimento de condições cardíacas, sendo especialmente relevante no contexto da estenose aórtica.

Ademais, quando se leva em conta um pré-operatório das diversas intervenções cirúrgicas

cardíacas, a troca valvar emerge como uma procedimento de alto risco, especialmente em pacientes com idade superior a 60 anos, do sexo feminino, que possuem uma fração de ejeção (FE) igual ou inferior a 45%, bem como aqueles que têm indicação para cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) simultânea, sofrem de hipertensão pulmonar e são classificados como classe funcional III ou IV da New York Heart Association (NYHA). Além disso, os níveis de creatinina no sangue também se mostram como fator crucial neste cenário. Entretanto, é possível observar uma disparidade significativa entre o volume de publicações que abordam a CRM em comparação com aquelas que se dedicam à troca valvar. Tal desequilíbrio ressalta a necessidade premente de uma investigação mais aprofundada sobre características clínicas, fatores de risco, comorbidades e complicações específicas relacionadas aos diferentes tipos de cirurgias envolvendo trocas valvares.

No que tange às complicações resultantes de uma intervenção cirúrgica, tem-se que estas podem surgir em até 30 dias após o ato cirúrgico e dentre as complicações mais comuns, destacam-se algumas: problemas pulmonares (como insuficiência respiratória aguda, hipoxemia, pneumonia e derrame pleural), questões neurológicas (*delirium*, crises convulsivas e acidente vascular encefálico isquêmico), cardíacas (como arritmias, hipertensão arterial e hipotensão arterial), infecciosas, renais (como baixo débito urinário, insuficiência renal aguda e necessidade de realização de hemodiálise), desequilíbrios hidroeletrólíticos (como hipocalcemia, hipercalemia e hipocalcemia), variações glicêmicas, condições hematológicas (como sangramentos e trombose venosa profunda) e distúrbios digestivos (PIVETTA *et al.*, 2023).

No entanto, em estudo realizado por Covalski *et al.* (2021), no qual foram analisados 119 pacientes submetidos a trocas valvares (sendo 55 troca valvar aórtica biológica, 33 de troca valvar aórtica metálica, 20 de troca valvar mitral metálica e 11 de troca valvar mitral biológica), constatou-se que 75,8% dos pacientes apresentaram complicações dentro das 72 horas iniciais, (destes, 75,9% apresentaram de 1 a 3 complicações, 18,8% de 4 a 6 e 5,2% apresentaram 7 ou mais, sendo 10 o número máximo de complicações concomitantes apresentadas por um paciente). Nessa lógica, em relação ao ranking geral, no que tange às complicações mais frequentemente apresentadas, teve-se: baixo débito urinário com 38,9%, arritmias com 22,2%, hipertensão com 18,7%, hipotensão com 17,1%; e, por fim, hipocalcemia com seus 15,1%. Assim, ao se colocar uma análise mais precisa no que concerne a quais sistemas acabaram sendo mais prevalentes, levando em conta o estudo supracitado, conclui-se que: em primeiro lugar tem-se as complicações cardíacas com 46,0%, seguidas das complicações renais com 38,9%, depois hidroeletrólíticas com 25,8% e pulmonares com 19,0%, já as hematológicas com 10,7% e as neurológicas com 7,9%.

No contexto do pós-operatório, o estudo conduzido por Cabral *et al.* (2014) lançou luz sobre a frequência de complicações pulmonares, revelando que estas ocorreram em 2,7% dos casos. Surpreendentemente, esta incidência foi ligeiramente superior à incidência de complicações cardíacas, que foi registrada em 2,5%. Assim, uma análise mais aprofundada desses dados revelou uma distinção notável entre as complicações pulmonares e cardíacas: os fatores relacionados ao procedimento cirúrgico mostraram ter um valor preditivo mais significativo em relação às complicações pulmonares do que os fatores relacionados ao estado

de saúde do paciente. Nessa lógica, tais resultados destacam a complexidade das interações entre os procedimentos cirúrgicos e as respostas do corpo humano. Assim, parece haver uma interconexão intrincada entre a natureza da cirurgia realizada e o desenvolvimento de complicações pulmonares, uma dinâmica que merece uma investigação mais aprofundada na medida em que a compreensão desses fatores preditivos específicos pode ter implicações significativas na avaliação de riscos e na preparação pré-operatória dos pacientes, bem como na formulação de estratégias pós-operatórias eficazes para mitigar complicações pulmonares. Portanto, os achados de Cabral *et al.* (2014) não apenas ressaltam a importância crucial da vigilância pós-operatória, mas também indicam a necessidade de uma abordagem holística e personalizada ao gerenciamento de pacientes no período pós-cirúrgico, consoante, a pesquisa oferece uma base sólida para futuros estudos, incentivando a exploração contínua desses fatores e, esperançosamente, promovendo avanços significativos na prática clínica, visando uma recuperação mais segura e eficaz para os pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos complexos.

Além disso, Brueckmann *et al.* (2013) ressaltam um foco primordial na concepção de um score, uma ferramenta de avaliação prática, que poderia discernir de forma eficaz a necessidade de reintubação e identificar casos de insuficiência respiratória durante o período pós-operatório. Este estudo pioneiro empregou uma amostra substancial de 33.769 pacientes, todos submetidos à intubação no início do procedimento cirúrgico e extubados ao seu término. O ponto central da pesquisa foi a incidência de reintubação após a extubação na sala de operação, ao longo dos primeiros três dias subsequentes à cirurgia de troca valvar. Aprofundando-se nas minúcias desses casos,

este estudo resultou na criação de um índice, denominado Score de Predição de Ocorrência de Reintubação e Complicações Respiratórias Pós-Operatórias (SPORC). Nessa perspectiva, o índice foi meticulosamente desenvolvido com base nos dados e nas observações obtidas, sendo especialmente relevante para prever complicações respiratórias em pacientes submetidos a cirurgias de troca valvar. Desse modo, o avanço não apenas representa um marco significativo na pesquisa médica, mas também oferece uma ferramenta clínica tangível e valiosa para profissionais da saúde, permitindo uma identificação precoce e precisa de complicações respiratórias pós-operatórias em um cenário tão sensível e crítico como a cirurgia cardíaca.

CONCLUSÃO

As doenças valvares são disfunções ou anomalias muito recorrentes na população brasileira e mundial. A apresentação clínica pode diferir desde pacientes assintomáticos até casos graves de alterações hemodinâmicas que afetam a qualidade de vida dos seus portadores. Dessa forma, os diferentes quadros clínicos possuem díspares fatores de risco e evolução, fatores que demonstram a importância de abordagens terapêuticas individualizadas.

É relevante frisar a importância de medidas preventivas eficazes e de diagnósticos precoces para doenças cardiovasculares, visto que o tratamento irá variar de acordo com a gravidade das alterações dos aparatos valvares, permitindo, assim, uma redução nas abordagens cirúrgicas tradicionais e um aumento da utilização de técnicas minimamente invasivas.

Quando se considera a intervenção cirúrgica, é essencial avaliar a relação entre os riscos e benefícios do procedimento para o paciente específico. A decisão de realizar a cirurgia e o tipo de intervenção a ser realizada dependem do

diagnóstico anatômico e funcional da valvulopatia cardíaca, juntamente com uma avaliação abrangente do estado de saúde do paciente. Entretanto, sabe-se que o reconhecimento antecipado de anomalias valvares permanece um desafio frente às limitações do sistema público de saúde.

Certamente, percebe-se a importância de um diagnóstico precoce e certo frente às doenças valvares, pois, dessa forma, poderão ser indicadas medidas terapêuticas e preventivas que possuem grande correlação com um prognóstico mais exitoso e uma melhor qualidade de vida para esses pacientes.

Com base nisso, este capítulo buscou apresentar os principais tópicos sobre os procedimentos de troca valvar com o intuito de facilitar a compreensão de seus fatores de risco, quadro clínico, diagnóstico, terapêutica, prevenção e prognóstico. Por fim, entende-se que o constante avanço da pesquisa sobre o tema e o aprimoramento dos procedimentos cirúrgicos, associados ao desenvolvimento de novas tecnologias diagnósticas, terapêuticas e profiláticas, são fundamentais para reduzir as complicações e melhorar a sobrevida de pacientes com essa condição.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGRICOLA, E. *et al.* Imaging for tricuspid valve repair and replacement. *Cardiovascular Imaging*, v. 14, p. 61, 2021. doi: 10.1016/j.jcmg.2020.01.031.
- AHMED, T. & PUCKETT, Y. Aortic valve repair. *StatPearls*, 2022.
- ALMEIDA, S.L. Plastia ou troca de válvula cardíaca: principais indicações. *Seucardio*, 2019. Disponível em: <https://seucardio.com.br/plastia-ou-troca-de-valvula-cardiaca/>. Acesso em: 14 out. 2023.
- ALURU, J.S. *et al.* Valvular heart disease epidemiology. *Medical Sciences*, v. 10, p. 32, 2022. 10.3390/medsci10020032
- BACKER, C.L. Pulmonary valve replacement: a new paradigm. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, v. 155, p. 1710, 2018. doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.12.092.
- CABRAL, G.D.B. *et al.* Complicações pulmonares no pós-operatório: preditores. *Revista Médica de Minas Gerais*, v. 24, p. 73, 2014. doi: 10.5935/2238-3182.20140130.
- CHAU, A.K. Transcatheter pulmonary valve replacement in congenital heart diseases. *Pediatric Investigation*, v. 6, p. 280, 2022. doi: 10.1002/ped4.12359.
- COFFEY, S. *et al.* Clinical information has low sensitivity for postmortem diagnosis of heart valve disease. *Heart*, v. 103, p. 1031, 2017. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310718.
- COVALSKI, D. *et al.* Pós-operatório de cirurgias cardíacas: complicações prevalentes em 72 horas. *Revista Enfermagem UFSM*, v. 11, e75, 2021.
- DESJARDIN, J. T. *et al.* Sex differences and similarities in valvular heart disease. *Circulation Research*, v. 130, p. 455, 2022. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319914.
- FOLLADOR, W. *et al.* Estenose valvular aórtica e o uso de TAVI: revisão narrativa das evidências publicadas e avaliação básica de custos. *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde*, v. 10, 2018.
- GOLDBERG, Y.H. *et al.* Update on transcatheter tricuspid valve replacement therapies. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, v. 8, p. 619558, 2021. doi: 10.3389/fcvm.2021.619558.
- MARANGO, J. *et al.* Echocardiography in indigenous populations and resource poor settings. *Heart, Lung and Circulation*, v. 28, p. 1427, 2019. doi: 10.1016/j.hlc.2019.05.176.
- OOTAKI, Y. & WILLIAMS, D.A. Pulmonary valve replacement: indications and options. In: ROSS, M.U. *et al.*, editors. *Critical heart disease in infants and children*. [S.l.]: Elsevier, 2019. doi: 10.1016/B978-1-4557-0760-7.00060-7.
- OTTO, C.M. *et al.* 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, v. 143, 2021. doi: 10.1161/CIR.0000000000000932.
- PIVETTA, M.L. *et al.* Análise do período pré-operatório e complicações nas cirurgias de troca valvar. *Revista Contexto & Saúde*, v. 23, e14537, 2023. doi: 10.21527/2176-7114.2023.47.14537.
- PRÉCOMA, D.B. *et al.* Atualização da diretriz de prevenção cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia-2019. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 113, p. 787, 2019. doi: 10.5935/abc.20190204.
- QUINTESENZA, J.A. Commentary: pulmonary valve replacement: is this the best we can do? *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, v. 159, p. 1074, 2020. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.06.137.
- QUINTESENZA, J.A. Commentary: pulmonary valve replacement: a good option with room for improvement. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, v. 161, p. 363, 2021. doi: 10.1016/j.jtcvs.2020.07.042.
- RAJPUT, F.A. & ZELTSER, R. Aortic valve replacement. *StatPearls*, 2023.
- ROCHA, I.A.P. Fatores de risco para doenças cardiovasculares em usuários da unidade básica de saúde do bairro canaã do município de Ipatinga, MG. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research*, v. 15, p. 23, 2016.
- SABISTON, D.C. *Tratado de cirurgia: as bases biológicas da prática cirúrgica moderna*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.
- SALIK, I. *et al.* Mitral valve repair. *StatPearls*, 2023.
- SAMPAIO, R.O. Como escolher a prótese valvar mais adequada para meu paciente? *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 112, p. 302, 2019. doi: 10.5935/abc.20190026.
- STOUT, K.K. *et al.* 2018 AHA/ACC guideline for the management of adults with congenital heart 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. 73, e81, 2019. doi: 10.1161/CIR.0000000000000603.

TARASOUTCHI, F. *et al.* Atualização das diretrizes brasileiras de valvopatias 2020. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 115, p. 720, 2020. doi: 10.36660/abc.20201047.

CAPÍTULO 17

MANEJO DA FIBRILAÇÃO ATRIAL: UMA REVISÃO DA LITERATURA

BEATRIZ BERNARDINO GOMES SILVA¹
CAROLINA CUNHA DE CARVALHO E SILVA¹
GABRIELA LAENDER PIRES¹
GABRIELA QUARESMA VASCONCELOS¹
GABRIELE MACHADO CORDEIRO E SILVA¹
IRIS CARDOSO DE PÁDUA TERRA¹
JULIA FELIX FILGUEIRAS LIMA¹
JULIANA PEREIRA DA SILVEIRA DOS SANTOS¹
LARA FAZOL DO COUTO¹
LUIZ GUILHERME GUILHON DE ARAÚJO PERISSÉ¹
PAULA BARBOSA MAIA¹
RONALDO ALTENBURG ODEBRECHT CURI GISMONDI²
VITOR PIRES MACHADO¹

1. Discente - Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense.

2. Docente – Departamento de Medicina Clínica (MMC) da Universidade Federal Fluminense.

Palavras-chave:
Fibrilação atrial; Manejo; Arritmia.

INTRODUÇÃO

A fibrilação atrial (FA) é a arritmia cardíaca sustentada mais comum e afeta mais de 33 milhões de pessoas em todo o mundo. Além de ser a arritmia mais incidente, há um aumento em sua frequência, devido ao envelhecimento da população. Há um aumento exponencial da FA com o avanço da idade a partir da faixa dos 50-59 anos, de 5 vezes na faixa dos 60-69 anos, de 7 vezes na faixa dos 70-79 anos, e de 9 vezes acima dos 80 anos de idade. Os homens são mais afetados que as mulheres, apresentando uma incidência mais alta de FA (FAVARATO, 2021).

Outros fatores de risco incluem sedentarismo, tabagismo, obesidade, diabetes mellitus, apneia obstrutiva do sono, hipertensão, consumo de álcool, doença cardíaca coronária e insuficiência cardíaca (SILVA *et al.*, 2020).

Essa doença se caracteriza pela atividade elétrica atrial desorganizada, rápida e irregular com consequente prejuízo da contração atrial e alteração da frequência ventricular, favorecendo a manifestação de distúrbios hemodinâmicos. Consequentemente, essa arritmia pode resultar em graves complicações para o paciente. Dentre elas, o acidente vascular encefálico (AVE) isquêmico é uma das mais frequentes, pois, à medida que os átrios fibrilam, o sangue se acumula na cavidade, propiciando a formação de coágulos intracavitários, que podem alcançar a circulação e obstruir artérias cerebrais importantes. Ademais, a FA é um fator agravante e descompensador para pacientes com insuficiência cardíaca e infarto do miocárdio (GUTIERREZ & BLANCHARD, 2016).

Seu mecanismo fisiopatológico é complexo, envolvendo alterações nos substratos elétricos e anatômicos do coração. Em pacientes sem doença cardíaca estrutural, a origem da arritmia se encontra, sobretudo, em focos ectópicos originados próximos às veias pulmonares. Todavia, a maioria dos casos advém de alterações estruturais cardíacas prévias, como aumento do átrio esquerdo, doenças valvares, fibrose e doenças isquêmicas do coração, que modificam a ativação e condução da atividade elétrica atrial (WANN *et al.*, 2013). Outros mecanismos são doenças sistêmicas, com destaque para sepse, hipertireoidismo e distúrbios do potássio e do magnésio.

A FA pode ser classificada em paroxística, persistente, persistente de longa duração e permanente (ZIMETBAUM, 2017; BHATT & FISCHER, 2015). Ela é classificada como paroxística quando os episódios acabam espontaneamente ou com intervenção em um período de até 7 dias (ZIMETBAUM, 2017; BHATT & FISCHER, 2015; GUTIERREZ & BLANCHARD, 2016). Sob outra perspectiva, a FA persistente possui uma duração maior que 7 dias, exceto quando é realizada uma intervenção, como a cardioversão. A FA persistente de longa duração ocorre por um período maior que 1 ano e geralmente é relacionada com casos de fibrose significativa (ZIMETBAUM, 2017; BHATT & FISCHER, 2015). Por fim, a FA permanente refere-se a cenários de fibrilação contínua, nos quais não foram feitas intervenções ou houve falhas na restauração do ritmo sinusal (ZIMETBAUM, 2017). Essas categorias podem mudar de acordo com a evolução do paciente, sendo sempre necessário monitoramento e acompanhamento médico.

Quadro 17.1 Classificação da FA

Classificação da FA	
Paroxística	Seus episódios acabam espontaneamente ou com intervenção em um período de até 7 dias
Persistente	Possui uma duração maior que 7 dias, exceto quando é realizada uma intervenção, como a cardioversão
Persistente de longa duração	Ocorre por um período maior que 1 ano e geralmente é relacionada com casos de fibrose significativa
Permanente	Cenários de fibrilação contínua nos quais não foram feitas intervenções ou houve falhas na restauração do ritmo sinusal

Fonte: Adaptado de CINTRA & FIGUEIREDO, 2021.

Dentre as manifestações clínicas da FA, as mais comuns são palpitações, intolerância ao exercício e dispneia, fadiga, dor precordial, tontura, síncope, taquicardia e variação de ritmo e amplitude da onda de pulso periférica. O aumento da frequência ventricular pode agravar outras comorbidades prévias, entre elas a insuficiência cardíaca. Não obstante, a FA também é comum em pacientes assintomáticos, principalmente aqueles com idade mais avançada (ZIMETBAUM, 2017; BHATT & FISCHER, 2015).

O objetivo deste estudo foi avaliar diferentes estratégias no controle do ritmo e frequência cardíaca, tendo em vista tanto terapêuticas farmacológicas quanto não farmacológicas, considerando também aspectos de eficácia e segurança.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa, realizada no período de setembro a outubro de 2023, por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed e SciELO. Foram usados os descritores: “atrial fibrillation treatment”, “atrial fibrillation”, “epidemiologia” e “fibrilação atrial”.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês e português, publicados no

período de 2013 a 2023, que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa 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 os critérios de seleção, restaram 14 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando diagnóstico, diagnóstico diferencial, prevenção e controle e tratamento.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Diagnóstico

O diagnóstico da FA baseia-se em achados da história clínica e do exame físico do paciente associados à confirmação eletrocardiográfica. A investigação clínica inicial deve ser direcionada para determinação do tipo e da severidade dos sintomas, frequência e duração dos episódios, bem como os fatores associados a eles. Além disso, deve-se avaliar a presença de outras comorbidades e de causas potencialmente modificáveis, como o hipertireoidismo e a ingestão excessiva de álcool

(CALKINS *et al.*, 2022; JANUARY *et al.*, 2014).

O exame físico deve focar no sistema cardiovascular e em possíveis condições associadas. As alterações sugestivas de FA são pulso irregularmente irregular, déficit de pulso (ou dissociação precórdio-pulso), variação na intensidade da primeira bulha, ausência da quarta bulha e ausência de onda a na curva de pulso da veia jugular (JANUARY *et al.*, 2014; KUMAR, 2023).

Um eletrocardiograma (ECG) ou outro registro eletrocardiográfico são ferramentas essenciais para confirmar o diagnóstico. Nesse contexto, todo caso suspeito de FA deve receber um ECG. Na maioria dos pacientes, um único ECG registrado enquanto o paciente está em FA é suficiente para garantir o diagnóstico. No entanto, caso o diagnóstico da arritmia permaneça em questão, outras ferramentas podem contribuir, como a telemetria cardíaca, os monitores ambulatoriais de ECG (monitor Holter ou gravador de *loop*), os dispositivos eletrônicos cardíacos implantáveis (marca-passo permanente ou cardioversor-desfibrilador implantável) ou, ainda, em casos mais raros, os estudos eletrofisiológicos (CALKINS *et al.*, 2022; JANUARY *et al.*, 2014; KUMAR, 2023).

Dentre os achados eletrocardiográficos característicos, destaca-se a ausência de ondas P ou a presença de ondas f (oscilações na linha de base de amplitude, formato e duração variáveis), ritmo ventricular irregularmente irregular e uma frequência variando entre 90-170 bpm. Caso haja ondas P identificáveis, a frequência irregular acima de 300 bpm também diagnostica FA. O complexo QRS pode ser estreito ou alargado, neste caso em pacientes com bloqueio de ramo prévio, bloqueio fascicular, aberrância ou pré-excitação ventricular com condução anterógrada por via acessória. Alguns pacientes podem apresentar

QRS estreito na FC de repouso e haver aberrância (alargamento) quando em taquicardia (OLSHANSKY *et al.*, 2021).

Durante a investigação diagnóstica é muito importante buscar definir o padrão da FA, classificando-a em paroxística, persistente, persistente de longa duração ou permanente. Isso deve ser feito inicialmente através de uma anamnese cuidadosa e detalhada. Quando a história não está clara, 2 a 4 semanas de monitoramento ambulatorial ou por telemetria ambulatorial cardíaca móvel são úteis para realizar essa diferenciação e para quantificar a frequência de episódios em caso de FA paroxística. É crescente também o uso de dispositivos de uso diário (*wearables*) capazes de diagnosticar a FA (CALKINS *et al.*, 2022; PEREZ *et al.*, 2019).

Uma vez estabelecido o diagnóstico de FA, todo paciente deve realizar um ecocardiograma bidimensional transtorácico e pelo menos um exame laboratorial contendo hemograma, dosagem de hormônios tireoideanos, eletrólitos e avaliação da função renal e hepática. O ecocardiograma transtorácico é empregado para avaliar o tamanho atrial, a função ventricular e a presença de doença cardíaca estrutural (CALKINS *et al.*, 2022; JANUARY *et al.*, 2014; KUMAR, 2023).

A investigação adicional deve ser individualizada no contexto de cada paciente. O ecocardiograma transesofágico é o método mais sensível e específico para detecção de trombos no átrio esquerdo, sendo importante para averiguar o risco de embolia sistêmica e, assim, guiar a conduta terapêutica. Uma radiografia de tórax é apropriada se houver alguma suspeita de doença pulmonar. Ademais, um teste de estresse pode ser solicitado para avaliação de doença isquêmica (CALKINS *et al.*, 2022; JANUARY *et al.*, 2014; KUMAR, 2023).

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial irá incluir, principalmente, outras arritmias supraventriculares que serão diferenciadas mediante interpretação dos traçados eletrocardiográficos, como taquicardia sinusal, taquicardia atrial uni ou multifocal, taquicardia nodal e o *flutter* atrial. Além disso, artefatos causados por alteração técnicas durante a realização do ECG, como tremores ou frouxidão dos eletrodos, podem estar presentes no registro e mimetizar achados característicos da FA (OLSHANSKY *et al.*, 2021).

Prevenção e controle

Dado que a patogênese da FA está relacionada a processos de fibrose, estresse oxidativo e inflamação, os quais culminam em remodelação metabólica, elétrica e estrutural atrial, a prevenção desta patologia consiste primariamente na atenuação de fatores de risco modificáveis e no controle de doenças associadas a esses fenômenos. Portanto, os principais focos de intervenção são: hipertensão arterial sistêmica, dislipidemias, resistência insulínica, diabetes mellitus tipo 2, tabagismo, obesidade, sedentarismo, doença arterial coronariana, valvulopatias, consumo excessivo de álcool, hipertireoidismo e síndrome da apnéia obstrutiva do sono (SAGRIS *et al.*, 2022; LI *et al.*, 2020).

Nesse sentido, é recomendável que as medidas preventivas englobem os sete preditores mais importantes da saúde cardíaca listados pela American Heart Association. Idealmente, esses parâmetros incluem mudanças de estilo de vida a partir da modificação de quatro comportamentos: cessação do tabagismo, manutenção do peso adequado com IMC entre 18,5 e 25 kg/m², alimentação saudável e realização de pelo menos 150 minutos por semana de atividade física moderada. Além disso, é crucial a adequação de três medidas

biométricas: pressão arterial com valores próximos de 120/80 mmHg, colesterol total menor que 200 mg/dL e glicose sérica de jejum menor que 100 mg/dL (SAGRIS *et al.*, 2022).

A aplicação de tais critérios não tem somente poder profilático, mas também, frente ao diagnóstico de FA, pode reduzir o número de episódios, os sintomas e a gravidade do quadro.

Ademais, podem ser utilizadas substâncias não antiarrítmicas que afetam mecanismos de remodelação atrial, como inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores do receptor da angiotensina, estatinas e ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa, a fim de retardar ou reduzir a ocorrência de FA, de acordo com a necessidade de cada caso (LI *et al.*, 2020).

Tratamento

O ponto de partida do manejo da FA envolve a confirmação do diagnóstico de arritmia e a caracterização dos pacientes pela ferramenta 4S-AF, com base em risco de AVE, gravidade dos sintomas, gravidade da carga de FA e gravidade do substrato. A gravidade dos sintomas é determinada pelo escore EHRA, que subdivide as manifestações da doença em assintomática, leve, moderada, grave e incapacitante. Já a gravidade da carga é determinada pelo padrão temporal da doença e classificada em autolimitada, paroxística, persistente e permanente. Por fim, a gravidade do substrato se refere à idade, às comorbidades e à doença cardíaca estrutural, por exemplo (BRUNDEL *et al.*, 2022).

Após a caracterização do paciente, a terapia é instituída de acordo com os princípios do “*Atrial Fibrillation Better Care*”, também conhecido como via ABC. O “A” da via indica a anticoagulação, a qual é fundamental para prevenir o AVE; o “B” se refere ao melhor manejo dos sintomas, com decisões centradas

nos pacientes e direcionadas ao controle de frequência e ritmo cardíaco; e o “C” reflete o risco cardiovascular e a otimização de comorbidades, incluindo alterações do estilo de vida, morbidade psicológica e preferências do paciente. Há indícios de que o uso dessa via está associado à redução da mortalidade, AVE, hemorragias graves e hospitalização (BRUNDEL *et al.*, 2022).

Assim, o tratamento da FA é pautado em três pilares práticos: controle da frequência cardíaca, controle do ritmo cardíaco, prevenção de fenômenos tromboembólicos, controle de fatores de risco e mudança na qualidade de vida (BRUNDEL *et al.*, 2022).

Em relação ao controle da frequência, a diretriz proposta pela European Society of Cardiology (ESC) sugere que o alvo para a frequência cardíaca deve ser igual ou inferior a 110 bpm. Para alcançar esse objetivo, alguns fármacos podem ser usados. Os medicamentos de primeira linha no controle da frequência são os betabloqueadores e os bloqueadores dos canais de cálcio não dihidropiridínicos. Drogas que podem ser associadas no tratamento de segunda linha são digitálicos, como a digoxina, e os antiarrítmicos, como a amiodarona (HINDRICKS *et al.*, 2021).

Os betabloqueadores mais recomendados são o bisoprolol, o metoprolol e o atenolol. Essa classe apresenta alta eficácia na redução da frequência e na melhora da qualidade de vida dos pacientes. Contudo, há algumas contraindicações, como quadros de disfunção ventricular aguda, asma e bloqueio atrioventricular grave (LI *et al.*, 2020).

Quanto aos bloqueadores dos canais de cálcio não dihidropiridínicos, estes consistem nos fármacos diltiazem e verapamil. Apresentam potencial moderado na modulação do cronotropismo e são medicamentos de escolha no manejo da FA associada à asma ou doença

pulmonar obstrutiva crônica (LI *et al.*, 2020). Todavia, são contraindicados na presença de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida.

A digoxina, por sua vez, é capaz de ampliar a atividade parassimpática por meio do tônus vagal, e, assim, reduzir o quantitativo de contrações cardíacas. A desvantagem é que é uma droga com índice terapêutico ruim, maior taxa de eventos adversos e contraindicada na presença de disfunção renal grave. Já a amiodarona é recomendada como último recurso em pacientes que não toleram condutas não farmacológicas; pode ser utilizada mesmo na presença de cardiopatia estrutural, porém, quando utilizada por longos períodos, conta com efeitos adversos extracardíacos importantes, notadamente toxicidade tireoidiana e pulmonar (LI *et al.*, 2020; HINDRICKS *et al.*, 2021).

A cardioversão (CV) elétrica será realizada como primeira conduta em pacientes instáveis. A CV costuma ser a opção inicial em pacientes com FA de tempo inferior a 48 horas e coração sem doença estrutural. Em pacientes com FA, há um tempo maior que 48 horas, logo, a CV necessita da realização de um ecocardiograma transesofágico para excluir a possibilidade de um trombo atrial ou o uso por três semanas de anticoagulação, anterior à CV (PATEL *et al.*, 2017; GUTIERREZ & BLANCHARD, 2016).

A CV pode ser elétrica ou química, sendo a elétrica mais bem-sucedida quando realizada a curto prazo. Na CV química, no Brasil, são usados a propafenona ou a amiodarona, considerando a presença ou não de cardiopatia estrutural para a escolha do fármaco (PATEL *et al.*, 2017; GUTIERREZ & BLANCHARD, 2016).

Após CV, há a manutenção do tratamento com anticoagulação por pelo menos quatro semanas, considerando também a necessidade

de uso contínuo em casos de FA persistente e com risco elevado de formação de trombos. No entanto, uma forma de evitar a anticoagulação prévia à CV é realizar um ecocardiograma transesofágico, quando disponível na unidade de saúde, para confirmar a ausência de trombos, tornando a CV possível e segura para ser realizada (PATEL *et al.*, 2017; GUTIERREZ & BLANCHARD, 2016).

Em casos refratários ou recorrentes, deve ser considerada a ablação da FA, especialmente em pacientes com FA paroxística. Na ablação por cateter, ocorre a “destruição” dos focos de arritmia, sendo esta útil em casos de FA paroxística em pacientes sintomáticos, sem doença cardíaca estrutural, intolerantes a antiarrítmicos ou com controle farmacológico inadequado do ritmo. Por outro lado, o tratamento cirúrgico invasivo para FA é uma exceção, sendo considerado apenas em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca por

outros motivos (PATEL *et al.*, 2017; GUTIERREZ & BLANCHARD, 2016).

A prevenção de fenômenos tromboembólicos na FA visa, sobretudo, reduzir o acometimento por AVE, dado que esses pacientes têm cinco vezes mais chances de desenvolvê-lo. A profilaxia é realizada pela prescrição de anticoagulantes, a depender dos fatores de risco apresentados pelo paciente. A fim de identificar os indivíduos elegíveis à prevenção, o escore CHA2DS2-VASc foi criado. Ele classifica a probabilidade de desenvolvimento de AVE pelos pacientes em baixa, moderada e alta com base nos fatores de risco, que correspondem à insuficiência cardíaca, hipertensão, idade igual ou superior a 65 anos, diabetes mellitus, ataque isquêmico transitório ou AVE prévio, doença vascular e sexo, conforme o **Quadro 17.2** (LI *et al.*, 2020; HINDRICKS *et al.*, 2021).

Quadro 17.2 Pontuação dos fatores de risco para AVE conforme escore CHA2DS2-VASc

Crítérios	Pontuação no escore CHA2DS2VASc
C <i>Congestive heart failure</i> (insuficiência cardíaca)	Sim: +1 ponto Não: 0 pontos
H <i>Hypertension</i> (hipertensão)	Sim: +1 ponto Não: 0 pontos
A <i>Age</i> (idade)	≥ 75 anos: +2 pontos 64-74 anos: +1 ponto < 65 anos: 0 pontos
D <i>Diabetes</i>	Sim: +1 ponto Não: 0 pontos
S2 <i>Stroke</i> (AVE ou ataque isquêmico transitório prévio)	Sim: +2 pontos Não: 0 pontos
VA <i>Vascular disease</i> (infarto agudo do miocárdio, doença arterial periférica ou placa aórtica)	Sim: +1 ponto Não: 0 pontos
SC <i>Sex category</i> (sexo)	Mulheres: +1 ponto Homens: 0 pontos

Fonte: Adaptado de HINDRICKS *et al.*, 2021.

Indivíduos são considerados de baixo risco quando apresentam pontuação 0, caso sejam homens, e 1, caso sejam mulheres. Para esses pacientes, terapias antitrombóticas não são

recomendadas. A anticoagulação é sugerida em homens com pontuação igual ou maior que 2 e mulheres com 3 ou mais pontos; é eletiva em homens com 1 ponto ou mulheres com 2

pontos, devendo-se considerar idade, risco de sangramento e preferência do paciente (WOLFES *et al.*, 2022; BRUNDEL *et al.*, 2022).

Todavia, deve-se atentar ao risco de sangramento pela terapia antitrombótica. Com o fito de estimar objetivamente esse risco, surgiu o escore HAS-BLED, representado no **Quadro 17.3** (LI *et al.*, 2020).

Quadro 17.3 Pontuação de risco de sangramento conforme escore HAS-BLED

Crítérios	Pontuação no escore HAS-BLED
H <i>Hypertension</i>	Sim: +1 ponto Não: 0 pontos
A <i>Abnormal liver or renal function</i> (alteração hepática ou renal)	Hepática: +1 ponto Renal: +1 ponto
S <i>Stroke</i> (AVE)	Sim: +1 ponto Não: 0 pontos
B <i>Bleeding</i> (sangramento prévio ou pré-disposição a sangramentos)	Sim: +1 ponto Não: 0 pontos
L <i>Labil INR</i> (labilidade do INR)	Sim: +1 ponto Não: 0 pontos
E <i>Elderly</i> (idade ≥ 65 anos)	Sim: +1 ponto Não: 0 pontos
D <i>Drugs or alcohol</i> (drogas ou álcool)	Drogas: +1 ponto Álcool: +1 ponto

Fonte: Adaptado de HINDRICKS *et al.*, 2021.

Uma pontuação igual ou inferior a 2 no escore sugere baixo risco de sangramento, enquanto pacientes com 3 ou mais pontos estão no espectro de alto risco (LI *et al.*, 2020). A estratificação permite identificar pacientes com alto risco e iniciar tratamento e profilaxia precoces para hemorragia, além de atuar sobre os fatores de risco modificáveis para sangramento (LI *et al.*, 2020; LIP *et al.*, 2023).

De acordo com a diretriz proposta pela ESC, os novos anticoagulantes orais (NOACs), que não são antagonistas da vitamina K, são os medicamentos de primeira escolha, enquanto os antagonistas da vitamina K constituem a segunda linha na prevenção de fenômenos tromboembólicos associados à FA. Isso se dá pela superioridade dos NOACs na diminuição do risco de sangramento quando comparados ao outro grupo, embora ambos apresentem o mesmo potencial profilático para o AVE (WOLFES *et al.*, 2022).

Os antagonistas da vitamina K têm como representante a varfarina. Seu mecanismo de ação envolve a inibição da enzima hepática epóxi-redutase, o que resulta no bloqueio da ativação da vitamina K e, por conseguinte, altera a função dos fatores de coagulação dela dependentes (fatores II, VII, IX e X) e a atividade das proteínas C e S (LIP *et al.*, 2023). Quando utilizada, o seu efeito deve ser monitorizado pelo INR, cujo alvo é de 2,0 a 3,0. A varfarina ainda é a droga de escolha nos casos de FA valvar, isto é, associada à estenose mitral grave e/ou prótese valvar mecânica.

Enquanto isso, os NOACs correspondem à dabigatrana, rivaroxabana, apixabana e edoxabana. A dabigatrana inibe diretamente o fator II e os outros três reduzem a atividade do fator X ativado. Os fármacos que não interferem no ciclo da vitamina K têm menos interações medicamentosas, tempo de ação mais curto e apresentam maior estabilidade

quanto às doses prescritas, exigindo menos ajustes. Portanto, oferecem manejo mais fácil e são priorizados como tratamento fixo em detrimento dos antagonistas da vitamina K, sendo contraindicados apenas para gestantes (LIP *et al.*, 2023).

Em relação às outras terapias, o ácido acetilsalicílico (AAS) não tem seu uso isolado recomendado na FA. Além disso, há evidências de que a dupla antiagregação plaquetária - associação de AAS e clopidogrel - tem menor efeito sobre a prevenção de AVE e IAM quando comparada à varfarina e possui mesmo risco de sangramento que os demais anticoagulantes orais. Desse modo, o uso de antiplaquetários não está indicado na profilaxia do AVE no contexto da fibrilação atrial (HINDRICKS *et al.*, 2021).

CONCLUSÃO

Em suma, torna-se importante saber o manejo da FA devido à sua grande prevalência na população. A fim de evitar as complicações da FA, tal qual um AVE isquêmico, deve-se

identificar o tipo apresentado pelo paciente e tratá-la de maneira adequada com base nos três pilares principais: controle da frequência cardíaca, restauração do ritmo sinusal e prevenção de eventos tromboembólicos.

Em casos de FA aguda, se instável, o indicado é aplicar uma cardioversão sincronizada de 200J; se estável, deve-se tratar com amiodarona intravenosa juntamente com propafenona. Caso a FA persista, faz-se também a cardioversão elétrica. Em pacientes apresentando FA por mais de 48 horas, é necessário o uso de varfarina por três semanas antes de se realizar a cardioversão elétrica, com o intuito de prevenção de fenômenos tromboembólicos. Ainda assim, após a CV, mantém-se o uso de anticoagulantes por quatro semanas. Por fim, faz-se necessário tratar e prevenir, também, fatores de risco como sedentarismo, tabagismo, obesidade, diabetes mellitus, apneia obstrutiva do sono, hipertensão, consumo de álcool, doença cardíaca coronária e insuficiência cardíaca, visando uma melhor qualidade de vida ao paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BHATT, H.V. & FISCHER, G.W. Atrial fibrillation: pathophysiology and therapeutic options. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, v. 29, p. 1333, 2015. doi: 10.1053/j.jvca.2015.05.058.
- BRUNDEL, B.J.J.M. *et al.* Atrial fibrillation. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 8, p. 21, 2022. doi: 10.1038/s41572-022-00347-9.
- CALKINS, H. *et al.* Atrial fibrillation: clinical features, mechanisms, and management. In: LIBBY, P. *et al.*, editor. *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 12. ed. Philadelphia: Elsevier, 2022.
- CINTRA, F. & FIGUEIREDO, M. Fibrilação atrial (parte 1): fisiopatologia, fatores de risco e bases terapêuticas. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 116, p. 129, 2021. doi: 10.36660/abc.20200485.
- FAVARATO, D. A população brasileira apresenta prevalência de fibrilação atrial semelhante à de países com rendas mais altas, e baixo uso de terapia anticoagulante. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 117, p. 435, 2021. doi: 10.36660/abc.20210562.
- GUTIERREZ, C. & BLANCHARD, D.G. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. *American Family Physician*, v. 94, p. 442, 2016.
- HINDRICKS, G. *et al.* Diretrizes ESC 2020 para o diagnóstico e tratamento da fibrilação atrial desenvolvidas em colaboração com a Associação Europeia de Cirurgia Cardio-Torácica (EACTS): A Força-Tarefa para o diagnóstico e tratamento da fibrilação atrial da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) Desenvolvido com o especial contribuição da European Heart Rhythm Association (EHRA) da ESC. *Revista Europeia do Coração*, v. 5, p. 373, 2021. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
- JANUARY, C.T. *et al.* 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*, v. 130, p. 2071, 2014. doi:10.1161/CIR.0000000000000040.
- KUMAR, K. Atrial fibrillation: overview and management of the new on-set atrial fibrillation. UpToDate, 2023.
- LI, J. *et al.* Treatment of atrial fibrillation: a comprehensive review and practice guide. *Cardiovascular Journal of Africa*, v. 31, p. 153, 2020. doi: 10.5830/CVJA-2019-064.
- LIP, G.Y.H. *et al.* Atrial fibrillation and stroke prevention: 25 years of research at EP Europace journal. *Europace*, v. 25, p. 226, 2023. doi: 10.1093/europace/euad226.
- OLSHANSKY, B. *et al.* The electrocardiogram in atrial fibrillation. UpToDate, 2021.
- PATEL, P.A. *et al.* Management strategies for atrial fibrillation. *Journal of the Royal Society of Medicine*, v. 110, p. 13, 2017. doi: 10.1177/0141076816677857.
- PEREZ, M.V. *et al.* Large-scale assessment of a smartwatch to identify atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*, v. 381, p. 1909, 2019. doi: 10.1056/NEJMoA1901183.
- SAGRIS, D. *et al.* Atrial fibrillation, a contemporary sign of multimorbidity and irregular social inequity. *Lancet Regional Health*, v. 17, 2022. doi: 10.1016/j.lanepe.2022.100395.
- SILVA, P.G.M. *et al.* Anticoagulation therapy in patients with non-valvular atrial fibrillation in a private setting in Brazil: a real-world study. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 114, 2020.
- WANN, L.S. *et al.* Management of patients with atrial fibrillation (compilation of 2006 ACCF/AHA/ESC and 2011 ACCF/AHA/HRS recommendations): a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*, v. 127, p. 1916, 2013. doi: 10.1161/CIR.0b013e318290826d.
- WOLFES, J. *et al.* Tratamento da fibrilação atrial baseado em evidências em todo o mundo: comparação das mais recentes diretrizes da ESC, AHA/ACC/HRS e CCS sobre o tratamento da fibrilação atrial. *Resenhas em Medicina Cardiovascular*, v. 23, p. 56, 2022.
- ZIMETBAUM, P. Atrial fibrillation. *Annals of Internal Medicine*, v. 166, p. 33, 2017. doi: 10.7326/AITC201703070.

CAPÍTULO 18

FEBRE REUMÁTICA COMO PRINCIPAL ETIOLOGIA DA ESTENOSE VALVAR MITRAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA

ISADORA BARROS DE LACERDA FAFÁ RONCETE¹
DAYARA MARCARINI BIANCHI¹
AMANDA KLEIN GAIOTTI PASINATO¹
ANA LUIZA CERUTTI DUTRA¹
ANA ELISA TAVARES FIGUEIREDO COSTA¹
MARINA BARROS BRIDI¹
PEDRO LEMOS BASTOS¹
LÍVIA SUZANO DE PAULA DOS SANTOS¹
GUSTAVO CORRÊA ALVES¹
JÚLIA OLIVEIRA BAIENSE¹
VITÓRIA LUMY NAGAO²
MARIA LUIZA DO AMARAL PINTO NAGAO³
BETINA DUTRA RESECK WALKER⁴

1. Discente - Medicina da Faculdade Brasileira (MULTIVIX) de Vitória-ES.
2. Discente – Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM), Vitória-ES.
3. Discente – Medicina da Universidade de Vila Velha (UVV), Vila Velha-ES.
4. Orientadora - Médica Cardiologista pelo Hospital do Coração Sanatório Sírio.

Palavras-chave:

Estenose valvar mitral; Febre reumática; Faringoamigdalite estreptocócica.

INTRODUÇÃO

A epidemiologia da febre reumática varia de acordo com a região, a disponibilidade de serviços de saúde e a exposição à infecção estreptocócica. Além disso, a febre reumática (FR) e a cardite reumática afetam principalmente crianças e adultos jovens, e são complicações decorrentes de uma infecção pelo *Streptococcus B-hemolítico do Grupo A*, que leva à ocorrência de faringoamigdalite estreptocócica em indivíduos de 5 a 18 anos, mundialmente.

O Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) levantou dados de que o Brasil apresentou 10 milhões de casos de faringotonsilite por ano, causando em torno de 30 mil casos de febre reumática aguda (FRA). Populações de baixa renda, moradoras de áreas com acesso limitado à atenção médica e países em desenvolvimento são mais suscetíveis. A doença cardíaca reumática (DCR) é uma sequela pós-infecciosa da FRA derivada de uma resposta imunológica anormal a uma faringite estreptocócica que desencadeia dano valvar, frequentemente e de maneira mais grave, da valva mitral (VM), que, com o passar do tempo, torna-se disfuncional, contribuindo para o maior risco de óbito e outras complicações importantes.

Dessa forma, a etiologia da estenose mitral de origem reumática tem início com a faringoamigdalite estreptocócica, infecção causada pelo *Streptococcus pyogenes*. A faringoamigdalite, se não tratada, pode evoluir para febre reumática e, conseqüentemente, levar ao acometimento de tecidos cardíacos, gerando estreitamento da valva mitral. Sua incidência tem diminuído significativamente nas últimas décadas, em parte devido a melhorias no tratamento de infecções estreptocócicas e ao acesso a cuidados de saúde.

O objetivo deste estudo foi revisar a literatura científica e apresentar concisamente informações sobre a relação direta entre a estenose valvar mitral e a febre reumática.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão bibliográfica realizada em outubro de 2023 a partir de levantamento bibliográfico feito por meio da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e da SciELO Brasil.

Os descritores “A estenose mitral como sequela em pacientes com febre reumática”, e “Caracterização histológica das lesões da valva mitral de pacientes com cardiopatia reumática” foram definidos pelo Descritores em Ciências da Saúde (DeCS).

Os critérios de inclusão foram artigos completos, escritos em português e em inglês, publicados nos últimos 5 anos, enquanto os critérios de exclusão foram artigos incompletos e com fuga de tema. Feita a análise, foram selecionados dois artigos para fundamentar o estudo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir da correlação de dados, foi evidenciado que a febre reumática contribui para evolução de um quadro de cardite no endocárdio, levando a um acometimento, principalmente, da válvula mitral.

O dano valvar ocorre devido a um processo autoimune, onde anticorpos e linfócitos T direcionados a antígenos reconhecem o tecido cardíaco numa reação cruzada, contribuindo para a inflamação das valvas, dilatação do ânulo mitral e prolapso de folhetos, tendo, conseqüentemente, infiltração celular nas valvas, edema e neovascularização, resultando em uma vegetação fribrinoide.

Assim, se estabelece a correlação de que a principal causa da estenose mitral é a febre reumática, devido à fusão de comissuras, associada ao espessamento do folheto e, possivelmente, calcificação. Assim, se torna compreensível o porquê de aproximadamente 70% das pessoas com febre reumática evoluírem para um quadro de cardite, sendo que 25% dos pacientes com doença cardíaca reumática apresentam estenose mitral (EM) isolada.

Isto posto, foram feitas análises histológicas, nas quais foi evidenciado que o endocárdio das valvas mitrais reumáticas apresentou-se mais espesso, com maior grau de fibrose e infiltrado inflamatório, destacando-se a presença de células mononucleares. Arelado a isso, ocorreu calcificação em 35% das valvas reumáticas, essencialmente entre as valvas com estenose, associada à área valvar mitral ($p = 0,003$).

Ademais, foi observado que os pacientes reumáticos com maior grau de inflamação e sem calcificação apresentaram maior área valvar mitral e que a presença de angiogênese foi mais significativa em tais pacientes.

Todavia, não houve diferenças em relação à espessura do folheto e intensidade do processo inflamatório. *A posteriori*, foi realizada uma análise comparativa entre os parâmetros ecocardiográficos e os achados histológicos, em que foi evidenciada a presença de inflamação mode-rada a acentuada em pacientes com disfunção ventricular esquerda, definida por uma fração de ejeção menor que 50%, em relação aos pacientes com função sistólica ventricular preservada (50 e 12% respectivamente, $p = 0,023$).

Outrossim, observou-se maior incidência de calcificação valvar associada à disfunção ventricular direita em comparação com pacientes em que a função ventricular esquerda encontrava-se preservada (56 e 21%

respectivamente, $p = 0,021$), podendo tal achado estar relacionado com o tipo de lesão.

Sumariamente, a análise dos dados histológicos exibiu acentuada fibrose entre todas as valvas reumáticas, explicitando que a fibrose contínua perdura ao longo da progressão da doença cardíaca reumática (DCR) e que o estado fibrótico da valva mitral antepassa a disfunção miocárdica observada na cardiopatia.

CONCLUSÃO

A estenose valvar mitral (EM) é comumente associada a febre reumática como uma manifestação grave na fase crônica.

Principalmente em regiões subdesenvolvidas economicamente, como o Brasil, as infecções estreptocócicas com apresentações clínicas de faringoamigdalites têm um baixo índice de tratamento, facilitando a disseminação do estreptococo e a evolução para formas mais graves da doença.

Com ênfase nos aspectos morfológicos macroscópicos das valvas mitrais de pacientes com cardiopatia reumática, além do elevado grau de fibrose, o processo inflamatório permanece ativo nas valvas reumáticas, apesar de se tratar de uma fase crônica da doença.

Ademais, é importante ressaltar que a calcificação valvar indica um comprometimento reumático grave e tardio, uma vez que é associado à estenose mitral e disfunção ventricular direita, decorrente do estreitamento do orifício de saída do átrio esquerdo (AE) devido à estenose, elevando a pressão do AE, causando hipertensão arterial pulmonar e, conseqüentemente, sobrecarga ventricular direita. Nesse sentido, faz-se necessário, no âmbito da saúde cardiovascular, compreender os impactos da febre reumática, visto que se trata de uma consequência recorrente na vida dos brasileiros.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDRADE NETO, R. *et al.* A estenose mitral como sequela em pacientes com febre reumática. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 4, p. 21099, 2021. doi: 10.34119/bjhrv4n5-207.

GOMES, N.F.A. *et al.* Histopathological characterization of mitral valvular lesions from patients with rheumatic heart disease. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 116, p. 404–412, 23 abr. 2021. doi: 10.36660/abc.20200154.

CAPÍTULO 19

PROTOCOLO PARA DIAGNÓSTICO DE ICFe_p: UMA PATOLOGIA DE DIFÍCIL DIAGNÓSTICO E MUITAS CONTROVÉRSIAS

ANA CLARA KOZLOWSKI CARAVIERI¹
ÓTAVIO SIMON LOMBARDI ABREU¹
SOPHIA CALÁBRIA DA SILVEIRA¹
VINÍCIUS MOREIRA DE SOUZA¹

1. Discente – Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora.

Palavras-chave:
ICFe_p; Diagnóstico; Limitações.

INTRODUÇÃO

Insuficiência cardíaca (IC) é uma complexa síndrome cardiovascular que, segundo o DATASUS, afeta 2 milhões de brasileiros, sendo diagnosticados 240 mil novos casos por ano (NOGUEIRA *et al.*, 2010). Caracteriza-se pela incapacidade cardíaca de bombear sangue a níveis adequados para oxigenação tissular satisfatória. As etiologias são heterogêneas e polimorfos, dentre elas, doença arterial coronariana (DAC), fibrilação atrial, hipertensão arterial (HAS), valvopatias, miocardiopatias, doenças infecciosas e exposição crônica a toxinas e medicamentos. A DAC é a principal causa de IC em todo o mundo, incluindo o Brasil (SBC, 2018). Outra importante etiologia da IC observada em contexto nacional está relacionada a cardiomiopatia chagásica, sobretudo na região Centro-Oeste, local em que ainda são encontrados pequenos focos endêmicos devido aos intensos processos migratórios, apesar da Organização Mundial da Saúde ter certificado a erradicação da transmissão vetorial da doença. Quanto a predominância populacional da IC, ocorre em indivíduos acima dos 60 anos de idade, sendo mais prevalente no sexo masculino (54,2%) (NOGUEIRA *et al.*, 2010).

Estima-se que 23 milhões de pessoas no mundo têm IC e que dois milhões casos novos são diagnosticados anualmente. Com relação à incidência, cresce a cada ano em cerca de 2 milhões de novos casos, estando relacionado aos avanços clínicos e terapêuticos nas estratégias de manejo de doenças cardiovasculares como infarto agudo do miocárdio (IAM), HAS e a própria IC, prorrogando assim a sobrevida de pacientes e, conseqüentemente, aumentando a incidência de hospitalizações a longo prazo (NOGUEIRA *et al.*, 2010). As projeções indicam um grande crescimento na incidência da IC, seguindo o ritmo acelerado de

crescimento da população idosa no Brasil, que, de acordo com estudos, chegará a 30 milhões de idosos em 2025 (15% da população), tornando-se o sexto país com a maior população de idosos do mundo (NOGUEIRA *et al.*, 2010).

A IC pode ser classificada conforme a divisão fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE), sendo esta classificação extremamente importante devido à diferença em relação à fisiopatologia e especificidade da resposta terapêutica e farmacológica de cada uma. Define-se insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) se FEVE $\geq 50\%$; caso FEVE $< 40\%$, insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER). Há ainda ICs que apresentam FEVE entre 40 e 49%, classificando-se como insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária (*mid-range* ou ICFEi), podendo representar pacientes em transição para ICFEp ou ICFER (GEVAERT *et al.*, 2022). Na maioria dos estudos clínicos até o momento, somente pacientes com ICFER apresentaram resposta satisfatória à terapia farmacológica preconizada. Pacientes portadores de ICFEp são extremamente desafiadores do ponto de vista diagnóstico e terapêutico, não havendo ainda algoritmo diagnóstico satisfatório e opções terapêuticas igualmente efetivas (FONTES-CARVALHO & LEITE-MOREIRA, 2011).

Por tal limitação relacionada ao manejo dos pacientes, ônus à qualidade de vida dos portadores e aos sistemas de saúde criado pela ICFEp, é central a importância da criação de um algoritmo capaz de identificar pacientes portadores de ICFEp. Contudo, há diversos fatores que levam a diminuição na acurácia de algoritmos diagnósticos, corroborando ainda mais a necessidade de rever evidências direcionadas ao manejo clínico da ICFEp. Nesse sentido, dada a importância do diagnóstico assertivo da ICFEp, o presente capítulo tem

como objetivo analisar evidências sobre as limitações para a criação de um algoritmo e protocolo para diagnóstico da ICFEp, assim como os critérios atuais para diagnóstico, buscando o aprimoramento dos algoritmos. Dessa maneira, será possível identificar os pacientes portadores da condição, assim como iniciar a correta conduta terapêutica.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa realizada no período de agosto a outubro de 2023 por meio de pesquisas nas Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia e bases de dados Medline, LILACS e EMBASE. Foram utilizados os descritores: Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada, ICFEp, diagnóstico e limitações de diagnóstico.

Os critérios de inclusão foram: artigos em português e inglês e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa. 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, os artigos foram submetidos à leitura minuciosa para coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: fisiopatologia da insuficiência cardíaca de fração de ejeção preservada; manifestações clínicas e prognóstico; e limitações.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiopatologia da insuficiência cardíaca de fração de ejeção preservada

Quanto à fisiopatologia da síndrome, na maioria dos casos, caracteriza-se pelo débito cardíaco (DC) reduzido no esforço ou em

repouso, de forma que a oferta de sangue para os tecidos do organismo torna-se insuficiente. Em algumas situações clínicas crônicas, como tireotoxicose, anemia, fístulas arteriovenosas e beribéri, a IC irá se instalar mesmo em situações de alto débito (SBC, 2018).

Em relação a fisiopatologia especificamente da ICFEp, as causas são heterogêneas e multifacetárias, contemplando aspectos de inflamação e disfunção endotelial, hipertrofia e fibrose dos cardiomiócitos, hipertensão pulmonar, apneia obstrutiva do sono, disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (VE), desregulação autonômica, rigidez vascular e isquemia miocárdica. Ainda, associa-se à etiologia da doença o histórico prévio patológico do paciente associado a fatores de risco cardiovasculares, apresentando prevalência de hipertensão, diabetes e obesidade (OMOTE *et al.*, 2022), assim como comorbidades associadas como fibrilação atrial, insuficiência renal e anemia. Novas perspectivas apontam para altas dosagens de espécies reativas de oxigênio e fibroblastos anormais apoptose-tolerantes associados a progressão e mau prognóstico da doença.

Além disso, a disfunção diastólica desempenha um papel central, de tal forma que a ICFEp é frequentemente designada por IC diastólica. Na ICFEp ocorre a remodelagem concêntrica, com volumes normais ou até diminuídos, e a principal alteração ocorre nas propriedades diastólicas, com atraso do relaxamento e/ou aumento da rigidez ventricular (OMOTE *et al.*, 2022). Em comparação com disfunções sistólicas, no miocárdio de tais pacientes ocorre remodelagem ventricular excêntrica com aumento dos volumes diastólicos e a principal anomalia ocorre nas propriedades sistólicas do VE (FONTES-CARVALHO & LEITE-MOREIRA, 2011). Por uma perspectiva clínica, a disfunção diastólica da ICFEp

leva à dilatação ventricular e atrial esquerda e ao aumento na pressão capilar pulmonar, causando congestão pulmonar, dispneia e anormalidades na perfusão pulmonar e trocas gasosas (OMOTE *et al.*, 2022).

Manifestações clínicas e prognóstico

Do ponto de vista da IC descompensada, destaca-se dispneia, edema de membros inferiores, dispneia paroxística noturna (DPN), ortopneia, distensão da veia jugular, síncope e dor paraesternal irradiada, entre outros fatores, muitas vezes subjetivos, como mau humor, ansiedade, cansaço, boca seca, falta de ar e sonolência (SBC, 2018). Tais sintomas são decorrentes das principais alterações fisiológicas da miocardiopatia causal da IC, que manifestam-se a partir de disfunção/dilatação ventricular, estase sanguínea, aumento na pressão venosa central (PVC) e queda no débito cardíaco. Agora, em relação às manifestações mais especificamente da ICfEp, apenas uma porcentagem dos pacientes portadores apresentam sinais claros e característicos da IC no histórico e exame físico. Nesses pacientes, predominam sintomas associados a síndromes de disfunção diastólica, ou seja, relaxamento anormal e insuficiente da parede ventricular esquerda por anormalidades na matriz extracelular, tais como hipertensão e congestão pulmonar (pressão arterial pulmonar ultrapassando 20 mmHg), dispneia e alterações na perfusão dos pulmões (OMOTE *et al.*, 2022). Entretanto, grande parte dos pacientes pode apresentar-se como oligossintomáticos ou até mesmo assintomáticos, de acordo com a etiologia predisponente à ICfEp de cada paciente.

Considerando a diversidade clínica sintomatológica dos portadores da ICfEp, a conduta terapêutica é dificultada e diversa e deve ser focada na resolução e manejo das comorbidades predisponentes à síndrome. Do ponto de vista

etiológico e dada a predominância de tais condições, o manejo de DAC, fibrilação atrial, hipertensão arterial, obesidade e diabetes está relacionado à melhora no prognóstico da doença. Contudo, nenhum tratamento efetivo, até os dias atuais, foi identificado para a ICfEp, e terapias com eficácia para ICfEp se mostraram falhas na melhora dos prognósticos da síndrome.

A ICfEp, muitas vezes considerada infrequente em comparação à insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida, está relacionada a prognósticos similarmente reservados. Isso pode ser evidenciado pelas taxas de mortalidade apresentadas pelos pacientes portadores de ICfEp ao fim de um ano de 29% (*versus* 32% nos doentes com ICfEr), e de 65% ao fim de cinco anos (*versus* 68%). Ainda, em relação a sua frequência na população, mais da metade dos pacientes com algum tipo de IC são portadores de ICfEp (FONTES-CARVALHO & LEITE-MOREIRA, 2011).

O índice de ICfEp responsável por hospitalizações de alto custo aumentou de 48% para 57% de 2000 a 2007, sendo um reflexo do rápido crescimento das doenças de base predominantes na população (obesidade, diabetes e hipertensão arterial sistêmica) (NAIR, 2020). Quanto aos ônus ao sistema de saúde, tem-se que pacientes com ICfEp são hospitalizados 1,4 vezes ao ano; somando-se às ICfEr e ICfEi, geraram um custo governamental de 22,1 milhões de reais em 2015 (MESQUITA *et al.*, 2021). Ainda, em relação às características populacionais, há a prevalência da ICfEp em pacientes mais idosos e prevalentemente do sexo feminino (NOGUEIRA *et al.*, 2010).

Em questão de mortalidade, a sobrevida de pacientes portadores de IC chega somente a 35%, havendo uma queda na sobrevida dos pacientes conforme o aumento da idade,

chegando a 17,4% quando em idade superior ou igual a 85 anos (NOGUEIRA *et al.*, 2010). Ainda, a taxa da mortalidade tardia entre portadores de IC se distingue entre seus tipos, sendo menor em portadores de ICFEp (6,3%), quando em comparação à ICFEi (7,6%) e ICFeR (8,8%) (SBC, 2018). Contudo, apesar de menores taxas de mortalidade na ICFEp, a hospitalização desses pacientes é mais frequente e a qualidade de vida pior (NOGUEIRA *et al.*, 2010). Isso relaciona-se à heterogeneidade patofisiológica da síndrome clínica da ICFEp e ausência de protocolos estabelecidos para tratamento, demandando uma conduta terapêutica centrada e específica para o indivíduo, que foge da convencional estabelecida por diretrizes.

Limitações de diagnósticos e de tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

Com o aumento da expectativa de vida da população e o crescimento na incidência de fatores de risco, como obesidade, hipertensão arterial e diabetes (NOGUEIRA *et al.*, 2010), é previsto um aumento na ocorrência da ICFEp. Desse modo, o diagnóstico preciso da síndrome clínica de IC é o primeiro passo para identificar a ICFEp. Entretanto, como evidenciado, o estabelecimento do diagnóstico é mais complexo que a simples presença de sintomas clássicos da referida síndrome associados a uma fração de ejeção preservada, uma vez que a ICFEp é caracterizada pela presença de múltiplos fatores, com diversas etiologias e mecanismos fisiopatológicos distintos, sendo importante levar em conta distúrbios em que substâncias se infiltram no coração, como a amiloidose cardíaca e a sarcoidose (PASEA *et al.*, 2023).

Desse modo, sintomas como dispneia, intolerância ao esforço e edema são comuns,

mas não são suficientes para confirmar o diagnóstico de IC, haja vista que esses sintomas podem ser causados por outras condições frequentes em idosos, como doenças pulmonares, insuficiência renal, anemia, obesidade, doenças da tireoide e insuficiência venosa. Logo, o estabelecimento de algoritmos, como proposto pela Associação de Insuficiência Cardíaca da Sociedade Europeia de Cardiologia (PIESKE *et al.*, 2019), define bem quais devem ser os critérios diagnósticos, estratificando uma probabilidade baixa, moderada ou alta para o diagnóstico da ICFEp são de fundamental importância para o fechamento do diagnóstico. Entretanto, apesar da elaboração de algoritmos atualizados para o diagnóstico da ICFEp à luz de técnicas ecocardiográficas e valores de biomarcadores séricos (HOTTA *et al.*, 2022), ainda é necessária a incorporação de mais índices clínicos e ecocardiográficos que permitam, além do diagnóstico, orientar e estratificar acerca da etiologia e conduta terapêutica dos pacientes com ICFEp.

Além disso, ao contrário da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFeR), para a qual existe um tratamento bem fundamentado em evidências, o manejo da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada é mais desafiador e, em grande medida, empírico. Isso ocorre porque os principais estudos clínicos que investigaram o tratamento da insuficiência cardíaca excluíram pacientes com ICFEp (FERNANDES-SILVA *et al.*, 2020). Na prática clínica, o tratamento da ICFEp segue os mesmos princípios e objetivos que o tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. A abordagem inicial visa a redução dos sintomas de congestão e da intolerância ao esforço, a eliminação ou atenuação dos fatores que levam à descompensação, o tratamento das comorbidades e, por fim, o tratamento da condição subjacente

responsável pela disfunção diastólica. Cabe destacar que esse tratamento visa promover melhoria na qualidade de vida, pois há uma carência de estudos que comprovem alguma droga que reduza a mortalidade nesse grupo de pacientes (PASEA *et al.*, 2023).

A ausência de consenso na reação ao tratamento padrão da insuficiência cardíaca pode ser explicada pela marcada diversidade nessa população, pela existência de múltiplas condições médicas subjacentes e por uma maior prevalência de comorbidades.

Crítérios diagnósticos da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

Como proposto pela Associação de Insuficiência Cardíaca da Sociedade Europeia de Cardiologia, há um algoritmo que define bem quais devem ser os critérios diagnósticos, estratificando uma probabilidade baixa, moderada ou alta para o diagnóstico da ICfEp. O algoritmo é dividido em quatro segmentos de análise, ou quatro etapas (PIESKE *et al.*, 2019)

A primeira etapa é a avaliação inicial, ou pré-teste. Todos os pacientes com sinais e sintomas de IC devem passar por esta etapa com a finalidade de exclusão de diagnósticos diferenciais. Neste momento, faz-se uma boa anamnese e avaliação clínico-epidemiológica, exames laboratoriais, eletrocardiograma, ecocardiograma para exclusão de hipóteses como doenças valvares e para investigar possibilidade de isquemia, arritmia, anemia ou doenças pulmonares. Cabe atenção também à busca por sinais e sintomas típicos, como edema periférico, condicionamento físico restrito e desproporcional, dispneia, ortopneia, além de estratificar o paciente em relação às classes da New York Heart Association (NYHA), sendo que NYHA maior ou igual a 2 reforça a hipótese de IC (PIESKE *et al.*, 2019).

Outra condição a ser avaliada na primeira etapa são anormalidades eletrocardiográficas. É fato que não existem sinais patognomônicos e que o valor diagnóstico do eletrocardiograma para insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada é pobre. Todavia, a análise de tal exame é um componente importante e é fundamental a detecção de uma possível fibrilação atrial, tanto etiologia quanto complicação frequente de ICfEp (PIESKE *et al.*, 2019).

Exames laboratoriais devem ser realizado, sendo preconizadas as análises de sódio, potássio, ureia, creatinina, taxa de filtração glomerular, testes de função hepática e hemoglobina glicada para pesquisa de de síndrome metabólica, diabetes tipo 2 e doença renal crônica que são comorbidades comumente associadas. Dosagem de hormônio tireoestimulante (TSH), hemograma completo, ferritina, índice de saturação de transferrina e anemia são igualmente importantes, sendo a anemia associada ao agravamento dos sintomas da ICfEp e da intolerância ao exercício (PIESKE *et al.*, 2019).

Peptídeos natriuréticos em níveis séricos < 125 pg/mL para o NT-proBNP ou < 35 pg/mL para o BNP possuem altos valores preditivos negativos (NPV; 95-99%) para exclusão de qualquer IC. O maior gatilho para liberação de tais peptídeos é o alto estresse diastólico na parede do ventrículo esquerdo, que é inversamente proporcional à espessura. Entretanto, indivíduos com fração de ejeção preservada não tendem a apresentar paredes ventriculares dilatadas assim como os que sofrem com uma fração de ejeção reduzida, o que significa que, na prática, até 20% dos pacientes com ICfEp possuem níveis de peptídeos natriuréticos inferiores a tais valores pré-definidos. Portanto, é uma ferramenta importante, ainda que possua limitações (PIESKE *et al.*, 2019).

A ecocardiografia deve ser realizada em todo paciente dispneico com suspeição de IC, sendo capaz de, inclusive, excluir causas alternativas como doenças valvares, hipertensão pulmonar primária ou efusões pericárdicas. A ejeção ventricular esquerda deve ser medida, e não estimada, idealmente por imagens bi ou tridimensionais. O ponto de corte para uma fração de ejeção preservada é definido como maior ou igual a 50%. Deve-se avaliar o diâmetro ventricular esquerdo e volumes. O diagnóstico de ICFEp é sugerido caso observe-se um ventrículo esquerdo não dilatado com fração de ejeção normal, remodelamento concêntrico ou hipertrofia ventricular esquerda e alargamento atrial esquerdo. Com frequência, tais achados ecocardiográficos em repouso são encontrados em pacientes assintomáticos, que estão em risco de progressão evidente em uma ICFEp (PIESKE *et al.*, 2019).

Testes de estresse são capazes de prover informações sobre capacidade de exercício, resposta de pressão arterial ao exercício e resposta de frequência cardíaca ao exercício. Observa-se incompetência cronotrópica em 33-77% dos pacientes com ICFEp. Existe valor prognóstico em uma taxa de recuperação reduzida após exercício, bem como uma capacidade reduzida ($< 75\%$ do pico de trabalho cardíaco predito para idade). Em pacientes com suspeita de ICFEp, o teste de caminhada de 6 minutos pode ser considerado anormal, mas sua performance também é afetada por outras variantes como condições cardiopulmonares (PIESKE *et al.*, 2019).

A segunda etapa estabelece um escore. Para isso, são avaliados três critérios: funcional, morfológico, biomarcadores em condição sinusal ou de fibrilação atrial. Critérios maiores pontuam 2 pontos, e critérios menores pontuam um único ponto. A presença de um escore maior ou igual a 5 pontos torna confirmado o

diagnóstico da ICFEp. Caso sejam obtidos escores intermediários (entre 2 e 4), recomenda-se a realização de testes de estresse ou medidas invasivas. Pacientes que preenchem nenhum ou apenas um ponto ficam com a hipótese de ICFEp afastada (PIESKE *et al.*, 2019).

Alguns dos componentes a serem avaliados podem já estar até disponíveis pós-coleta na primeira etapa (PIESKE *et al.*, 2019):

- Critérios maiores funcionais: $E'_{\text{septal}} < 7 \text{ cm/s}$ ou $E'_{\text{lateral}} < 10 \text{ cm/s}$ ou Média $E/e' \geq 15$ ou regurgitação tricúspide $> 2,8 \text{ m/s}$ (PSAP $> 35 \text{ mmHg}$).

- Critérios maiores morfológicos: índice de volume atrial esquerdo $> 34 \text{ ml/m}^2$; índice de massa do VE $> 149/122 \text{ g/m}^2$ e espessura relativa da parede $> 0,42$.

- Critérios maiores de biomarcadores (sinusal): NT-proBNP $> 220 \text{ pg/mL}$ ou BNP $> 80 \text{ pg/mL}$.

- Critérios maiores de biomarcadores (fibrilação atrial): NT-proBNP $> 660 \text{ pg/mL}$ ou BNP $> 240 \text{ pg/mL}$.

- Critérios menores funcionais: Média E/e' entre 9 e 14; Strain global longitudinal (SGL) $< 16\%$.

- Critérios menores morfológicos: índice de volume atrial esquerdo $29\text{-}34 \text{ ml/m}^2$; índice de massa do VE $> 115/95 \text{ g/m}^2$ (h/m) e espessura relativa da parede $> 0,42$; espessura da parede do VE $> 12 \text{ mm}$.

- Critérios menores de biomarcadores (sinusal): NT-proBNP $125\text{-}220 \text{ pg/mL}$ ou BNP $35\text{-}80 \text{ pg/mL}$.

- Critérios menores de biomarcadores (fibrilação atrial): NT-proBNP $365\text{-}660 \text{ pg/mL}$ ou BNP $105\text{-}240 \text{ pg/mL}$.

A terceira etapa aplica-se em pacientes em que há dúvida diagnóstica, isto é, escores intermediários 2-4. Será realizada investigação de alterações hemodinâmicas como redução do

volume sistólico e débito cardíaco bem como elevações nas pressões de enchimento detectadas no esforço ou no repouso, tanto por testes invasivos ou de estresse. Por meio de cateterismo direto, pode ser demonstrada uma alta pressão de enchimento no ventrículo esquerdo (pressão diastólica final > 16 mmHg ou pressão capilar pulmonar em cunha > 15 mmHg) ao repouso, então o diagnóstico pode ser confirmado. Além disso, é recomendada avaliação durante exercício por método não invasivo (ecocardiografia de estresse) (PIESKE *et al.*, 2019).

A quarta e última etapa busca determinar a etiologia final. A maioria dos casos de IC com fração de ejeção preservada está atrelada a fatores de risco e comorbidades variadas, mas existe a possibilidade de uma etiologia subjacente que deve ser considerada sempre. A identificação da etiologia específica possui importância para o estabelecimento de uma terapia-alvo mais eficaz e melhora do prognóstico do paciente. Com efeito, a frase anterior se traduz no fato de que uma IC decorrente de HAS deve recorrer no tratamento da condição primária, e o mesmo vale para um caso infeccioso, tóxico, imune ou inflamatório, por exemplo (PIESKE *et al.*, 2019).

CONCLUSÃO

Como citado anteriormente, pelos índices de aumento da expectativa de vida da população e a maior frequência de fatores de

risco como obesidade, hipertensão arterial e diabetes, espera-se um aumento na prevalência de ICfEp, síndrome de baixo índice de sobrevida quando instalada em pacientes de maior idade, alto ônus ao sistema de saúde, e múltiplos fatores contribuintes, etiologias e mecanismos fisiopatológicos distintos. Tais fatores somados culminam na dificuldade de conduta diagnóstica.

Entretanto, apesar da relevância da condição, ainda existem diversas limitações para o diagnóstico. Entre elas, a diversidade nas apresentações clínicas da condição, a variabilidade de procedimentos diagnósticos e a ausência sobre quais parâmetros são mais relevantes durante os testes cardiopulmonares. Em suma, essas limitações contribuem para ausência de métodos padronizados e precisos para avaliação diagnóstica. Atualmente, as melhores diretrizes disponíveis são as da Associação de Insuficiência Cardíaca da Sociedade Europeia de Cardiologia, que definem uma probabilidade baixa, média ou alta do indivíduo ser portador de ICfEp.

Por fim, a limitação dos critérios diagnósticos dificulta a estratificação dos pacientes, o que dificulta a individualização e limita pesquisas em relação ao seu tratamento. Assim, contribui para a ausência de terapias comprovadamente eficazes para a ICfEp em comparação a ICfEr que possui critérios diagnósticos específicos e tratamento melhor estabelecido.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- FERNANDES-SILVA, M.M. *et al.* Tópicos emergentes em insuficiência cardíaca: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e intermediária. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 115, p. 949, 2020. doi: 10.36660/abc.20201105.
- FONTES-CARVALHO, R. & LEITE-MOREIRA, A. Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada: combater equívocos para uma nova abordagem. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 96, p. 504, 2011. doi: 10.1590/S0066-782X2011000600012.
- GEVAERT, A.B. *et al.* Heart failure with preserved ejection fraction: recent concepts in diagnosis, mechanisms and management. *Heart*, v. 108, p. 1342, 2022. doi: 10.1136/heartjnl-2021-319605.
- HOTTA, V.T. *et al.* Análise crítica e limitações do diagnóstico de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFep). *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 119, p. 470, 2022. doi: 10.36660/abc.20210052.
- MESQUITA, E.T. *et al.* Os desafios da insuficiência cardíaca ontem, hoje e amanhã, e os 20 anos do DEIC. Hospital Universitário Antônio Pedro. Niterói-RJ, Brasil. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 116, p. 359, 2021. doi: 10.36660/abc.20201200.
- NAIR, N. Epidemiology and pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. *Reviews in Cardiovascular Medicine*, v. 21, p. 531, 2020. doi: 10.31083/j.rcm.2020.04.154.
- NOGUEIRA, P.R. *et al.* Perfil epidemiológico, clínico e terapêutico da insuficiência cardíaca em hospital terciário. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 95, p. 392, 2010. doi: 10.1590/S0066-782X2010005000102.
- OMOTE, K. *et al.* Heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and treatment strategies. *Annual Review of Medicine*, v. 73, p. 321, 2022. doi:10.1146/annurev-med-042220-022745.
- PASEA, L. *et al.* Risk factors, outcomes and healthcare utilisation in individuals with multimorbidity including heart failure, chronic kidney disease and type 2 diabetes mellitus: a national electronic health record study. *Open Heart*, v. 10, e002332, 2023. doi:10.1136/openhrt-2023-002332
- PIESKE, B. *et al.* How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA–PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, v. 40, p. 3297, 2019. doi: 10.1093/eurheartj/ehz641.
- 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.

CAPÍTULO 20

EVOLOCUMABE: UMA OPÇÃO INOVADORA PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA

IAGO COLLINS TAVELLA PAULINO¹
ISABELLA LUTTERBACH ERTHAL¹
PEDRO ASSUMPÇÃO ARAUJO RODRIGUES DE SOUZA¹
SARAH QUICK LOURENÇO DE LIMA¹
SOPHIA CALÁBRIA DA SILVEIRA¹

1. Discente – Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora.

Palavras-chave:
Evolocumabe; Doença arterial coronariana; Tratamento.

INTRODUÇÃO

A doença arterial coronariana (DAC) permanece como uma das principais causas de morbidade e de mortalidade em todo o mundo, apresentando uma complexa interação de fatores genéticos, metabólicos e ambientais.

Em primeira análise, no que tange ao estudo epidemiológico da DAC, observa-se que ela afeta milhões de pessoas globalmente, sendo que há variações significativas em sua prevalência devido a fatores demográficos, ao estilo de vida e ao acesso aos cuidados de saúde, dentre outros determinantes sociais em saúde (DSS). Nesse aspecto, estudos mostram uma associação entre a DAC e alguns fatores de risco, como hipertensão arterial sistêmica (HAS), obesidade, diabetes e tabagismo. Além disso, populações em transição epidemiológica, como aquelas em países em desenvolvimento, onde são notadas mudanças nos padrões demográficos, sociais e dos serviços de saúde, vêem um aumento alarmante nos casos de DAC, em virtude de mudanças nos padrões alimentares, de atividade física e de consumo do tabaco, por exemplo (BARQUERA *et al.*, 2015).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), aproximadamente 18,6 milhões de pessoas morrem, anualmente, de doenças cardiovasculares, sendo a DAC responsável por uma proporção significativa dessas mortes. Estima-se que mais de 80 milhões de pessoas vivam com DAC nos Estados Unidos e na União Europeia, com números semelhantes em países como China, Índia e Brasil (BARQUERA *et al.*, 2015).

As taxas de incidência da DAC variam, consideravelmente, de acordo com a geografia e os grupos étnicos. Por exemplo, comunidades com dietas ricas em gorduras saturadas e colesterol, juntamente com estilos de vida sedentários, enfrentam um risco aumentado.

Além disso, fatores genéticos desempenham um papel crucial, evidenciado por estudos que mostram uma predisposição genética em certas populações. Em áreas urbanas, o estresse crônico, associado a estilos de vida agitados, contribui para o aumento das taxas de DAC (BARQUERA *et al.*, 2015).

Em relação ao processo fisiopatológico, a lesão endotelial, frequentemente causada por fatores como hipertensão, tabagismo e diabetes, é o ponto de partida da DAC. A lesão permite a entrada de lipídios e de outras substâncias de natureza semelhante, especialmente o colesterol de baixa densidade (LDL), na parede arterial. No ambiente inflamatório resultante, o LDL é oxidado, desencadeando uma resposta imune que atrai monócitos, os quais, ao atingirem os extratos tissulares, diferenciam-se em macrófagos (FROSTEGÅRD, 2013).

Diante disso, os macrófagos, ao fagocitarem o LDL oxidado, transformam-se nas chamadas células espumosas, dando origem ao núcleo lipídico da placa de ateroma. As células espumosas liberam citocinas, promovendo a migração de células musculares lisas da parede arterial para a área da lesão. Estas células lisas, juntamente com fibras de colágeno e de cálcio, formam o revestimento fibroso da placa. Seguindo essa lógica, o processo inflamatório persistente na placa de ateroma atrai mais células inflamatórias, agravando a inflamação e a instabilidade da placa, em um sistema de retroalimentação (FROSTEGÅRD, 2013).

Percebe-se, então, que o desenvolvimento fisiopatológico da DAC culmina, irredutivelmente, na redução do fluxo sanguíneo no ponto em que se forma a placa, devido à diminuição da superfície luminal do vaso, de forma a comprometer o aporte de sangue nas áreas em que a obstrução se fixa. Logo, a partir desses fatores, surgem as manifestações clínicas típicas do quadro isquêmico constituído.

Assim, a angina estável, por exemplo, uma das manifestações da DAC, ocorre quando o suprimento de oxigênio ao músculo cardíaco é insuficiente para atender à demanda aumentada durante o esforço físico. A isquemia miocárdica temporária, diante da escassez de oxigênio, acarreta o acúmulo de lactato no tecido cardíaco, logo, os receptores álgicos são ativados, resultando em dor em aperto tipicamente no peito, que pode irradiar para o braço esquerdo, caracterizando a angina. Com o tempo, a placa de ateroma pode se tornar instável devido ao afinamento da capa fibrosa e ao acúmulo de líquido necrótico no seu núcleo. Uma placa instável está propensa a ruptura e pode obstruir parcial ou completamente a artéria, levando a complicações agudas como a síndrome coronariana aguda (FROSTEGÅRD, 2013).

Apesar da ampla gama de medicações, muitos pacientes mantêm os sintomas, assim como a progressão da dislipidemia e apresentam complicações graves. Dessa forma, este capítulo explora uma nova opção para o tratamento de DAC, o evolocumabe, medicamento biológico hipolipemiante que promete resultados frente à refratariedade dos tratamentos mais antigos.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa realizada no período de agosto a outubro de 2023 por meio de pesquisas nas Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e bases de dados PubMed, LILACS e EMBASE. Foram utilizados os descritores: Evolocumabe, Doença Arterial Coronariana e Tratamento.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês e português, publicados nos últimos 15 anos e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, 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.

Os resultados foram apresentados em forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: limitações dos tratamentos atuais para DAC, mecanismo de ação do evolocumabe, resultados de segurança e eficácia nos ensaios clínicos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Doença arterial coronariana: tratamentos atuais e suas limitações

O objetivo do tratamento da DAC é basicamente prevenir o infarto do miocárdio e reduzir a mortalidade; além de reduzir os sintomas e a ocorrência da isquemia miocárdica, proporcionando uma melhor qualidade de vida. Isso é alcançado por meio de terapias que agem reduzindo a demanda de oxigênio e aumentando a oferta de oxigênio pelo miocárdio, assim como reduzindo a formação de novas placas ateroscleróticas (SBC, 2014).

Entre as opções terapêuticas, sempre inicia-se pela orientação dietética e de atividade física, ambas abordadas na I Diretriz Brasileira de Prevenção Cardiovascular. Há também fármacos e terapias intervencionistas, além das novas opções de tratamento em desenvolvimento.

Em relação ao tratamento clínico, a prevenção do infarto e redução da mortalidade cardiovascular é feita principalmente pelo uso de antiagregantes plaquetários, como aspirina, derivados tienopiridínicos (ticlopidina e o clopidogrel), dipiridamol, anticoagulantes, agentes hipolipemiantes, como fibratos, resinas de troca, ácido nicotínico, estatinas, ômega 3 e ezetimibe, bloqueadores betadrenérgicos e

inibidores da enzima conversora de angiotensina (SBC, 2014).

O tratamento sintomático inclui bloqueadores betadrenérgicos, antagonistas dos canais de cálcio, nitratos e trimetazidina (SBC, 2014).

Os agentes hipolipemiantes possuem diversos mecanismos de ação e devem ser utilizados devido às evidências de redução de risco de morte e de IAM não fatal nos estudos de prevenção primária e secundária. As estatinas são agentes hipolipemiantes que exercem os seus efeitos através da inibição da HMG-CoA redutase, enzima fundamental na síntese do colesterol, levando a uma redução do colesterol tecidual e consequente aumento na expressão dos receptores de LDL. Atualmente constituem a melhor opção terapêutica clássica atual para o controle dos níveis séricos da LDL-c, sendo os medicamentos de escolha para se reduzir o LDL-c em adultos, contudo, devem ser suspensos caso haja aumento das aminotransferases > 3 vezes os valores normais, ou se houver dor muscular ou aumento da creatinoquinase > 10 vezes o valor normal (SBC, 2014).

Com base nesses estudos, que estão contemplados nas metanálises 10-12, as metas recomendadas para os portadores de DAC pela III Diretriz Brasileira de Dislipidemias incluem: colesterol total < 200 mg/dL, LDL-c < 100 mg/dL, HDL-c > 40 mg/dL (com variações para sexo e portadores de diabetes), VLDL < 30 mg/dL e triglicérides < 150 mg/dL. A importância dessas metas é vista na clínica. Nos ensaios clínicos, a redução de 1% nos níveis séricos de colesterol propiciou 2% na redução de eventos cardiocirculatórios. Nos estudos de prevenção secundária, a redução da LDL-c com agentes hipolipemiantes diminuiu o risco de eventos coronarianos em pacientes com DAC (SBC, 2014).

Quanto à terapêutica medicamentosa, os antiagregantes plaquetários, os hipolipemiantes, em especial as estatinas, os bloqueadores betadrenérgicos e os inibidores da enzima conversora de angiotensina-I reduzem a incidência de infarto e aumentam a sobrevida, enquanto os nitratos, antagonistas dos canais de cálcio e a trimetazidina reduzem os sintomas e os episódios de isquemia miocárdica, melhorando a qualidade de vida dos pacientes. Desta forma, é prioritário e fundamental iniciar o tratamento com medicamentos que reduzem a morbimortalidade e associar, quando necessário, medicamentos que controlam a angina e reduzem a isquemia miocárdica (SBC, 2014).

Também é possível realizar o tratamento com medidas invasivas. É o caso de uma cirurgia de revascularização direta do miocárdio, utilizando enxertos para as artérias coronárias, a partir da aorta, ou mesmo utilizando a própria artéria nativa e a revascularização por catéter (SBC, 2014).

Contudo, esses tratamentos ainda apresentam limitações. A maioria dos pacientes com angina estável tem seus sintomas controlados por fármacos antianginosos, ICP e/ou por CRM. No entanto, existe um grupo seletivo de pacientes com extensa aterosclerose coronária, cujos sintomas persistem a despeito da terapia medicamentosa e com impossibilidade de revascularização percutânea ou cirúrgica (SBC, 2014).

Evocolumabe: mecanismo de ação e o que traz de novo em relação aos tratamentos antigos

Evocolumabe, medicamento comercialmente chamado Repatha, é um anticorpo monoclonal humano que inibe a pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9). Ele se liga a esta pró-proteína e inibe a ligação da PCSK9 circulante ao receptor da lipo-

proteína de baixa densidade (LDLR), prevenindo a degradação do LDLR mediado por PCSK9, permitindo, assim, que o LDLR se recicle de volta para superfície da célula hepática. Ao inibir a ligação de PCSK9 ao LDLR, o fármaco aumenta o número de LDLR disponível para captar o LDL do sangue, reduzindo, consequentemente, os níveis de LDL-C e aumentando o *clearance* das lipoproteínas pelo fígado (KASICHAYANULA *et al.*, 2018).

Por isso, é indicado no tratamento de hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica e não familiar) ou dislipidemia mista, podendo ser usado em combinação à estatina ou, além da estatina, associado a outras terapias hipolipemiantes em pacientes incapazes de atingir os níveis da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) com o máximo de dose de estatina tolerada. Também pode ser administrada em casos de intolerância ou contraindicação à estatina (CHO *et al.*, 2014).

Dislipidemias, caracterizadas por LDL-C, partículas de colesterol remanescentes ou lipoproteínas elevadas, assim como uma combinação desses fatores, são consideradas causas desencadeadoras para doenças cardiovasculares ateroscleróticas (ASCVD). A progressão e os riscos envolvidos são influenciados por uma variedade de fatores genéticos e ambientais que aceleram o processo de aterosclerose. Estes incluem a resistência à insulina (com ou sem obesidade), contribuindo para as dislipidemias mais comuns, e outras condições, como hipertensão, diabetes, problemas renais crônicos, doenças e fatores que influenciam a coagulação/trombose, inflamação, formação de ateroma, tônus vascular, mecanismos compensatórios e fatores de estilo de vida (tabagismo, obesidade, sedentarismo e dieta pouco saudável) (ROSENBLIT, 2019). Dessa forma, a aterosclerose inicia-se de forma assintomática,

podendo progredir para sintomas de angina e culminar em trombose coronária e infarto agudo do miocárdio (IAM) (KHATIB & WILSON, 2018).

O uso clínico dessa droga, desse modo, também inclui quadros de doenças cardiovasculares ateroscleróticas estabelecidas (infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico ou DAC) com o intuito de reduzir o risco cardiovascular pela diminuição dos níveis de LDL-C (BELLINO *et al.*, 2023). Esse efeito é atingido pela combinação com dose máxima de estatina (na presença ou não de outras terapias hipolipemiantes) ou na forma monoterapia ou associação terapêutica com drogas hipolipemiantes no tratamento de pacientes intolerantes ou contraindicados à estatina (CHO *et al.*, 2014).

As estatinas são consideradas primeira linha de tratamento para hiperlipidemia primária e dislipidemias associadas. Seu uso reduz tanto os níveis de LDL-C (30-40% em dose padrão), quanto eventos cardiovasculares, contudo parte dos pacientes tratados com essa terapia continuam apresentando elevado nível de LDL-C. Além disso, quadros de intolerância às estatinas, assim como a descontinuidade de seu uso revelam a importância da associação com Evolocumabe no atendimento de pacientes acometidos por ASCVD (KASICHAYANULA *et al.*, 2018). A terapia combinada produz uma ação sinérgica pela inibição do aumento compensatório da PCSK9 desencadeado pelo decréscimo da síntese de colesterol (KHATIB & WILSON, 2018).

O uso do evocolumabe repercute efeitos na carga da doença aterosclerótica, na morfologia da placa aterosclerótica coronariana, no risco cardiovascular em pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida e no LDL-C durante a fase aguda das síndromes

coronárias agudas (SCA) (KOSKINAS *et al.*, 2019).

Em relação aos pacientes com doença aterosclerótica, os efeitos do evolocumabe são redução percentual e total do volume do ateroma e regressão aterosclerótica. Já em relação à morfologia da placa aterosclerótica coronariana, nota-se alterações na espessura da capa fibrosa e no arco lipídico máximo (SABATINE *et al.*, 2017).

A administração de Repatha, em pacientes com doença cardiovascular estabelecida, induz uma redução substancial do LDL-C e uma diminuição significativa do risco de eventos cardiovasculares definidos como a composição de tempo até o primeiro evento de morte cardiovascular (CV), infarto do miocárdio (IM), Acidente vascular cerebral (AVC), revascularização coronária ou de hospitalização por angina instável (SABATINE *et al.*, 2017).

Também é possível observar uma redução do LDL-C da fase basal e uma redução média (DP) de LDL-C após semanas de tratamento com evolocumabe em pacientes acometidos com SCAs (BELLINO *et al.*, 2023).

Com base nesses efeitos, o controle e a redução da concentração plasmática de LDL-C, assim como a reciclagem de LDLRs promovidos pelo uso de Evolocumabe (tanto na forma de monoterapia quanto em associação) a partir do aumento do clearance hepático de lipoproteínas configura uma importante estratégia na prevenção de eventos cardiovasculares, como anginas, infartos e acidentes vasculares encefálicos, mostrando-se como uma alternativa viável em grande parte dos casos (KHATIB & WILSON, 2018).

Eficácia e segurança do evolocumabe nos ensaios clínicos

Foi publicado, em maio de 2017, um estudo denominado FOURIER (Further Cardiovascu-

lar Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk), um ensaio clínico randomizado duplo-cego, controlado por placebo e que acompanhou 27.564 pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica, altos níveis séricos de LDL-c e que faziam uso regular de estatinas (SABATINE *et al.*, 2017). Os pacientes foram divididos, aleatoriamente, em dois grupos: 13.784 pacientes no grupo intervenção (que fizeram uso de 420 mg mensais de evolocumabe via injeções subcutâneas e mantiveram o tratamento com as estatinas) e 13.780 no grupo controle (mantiveram o uso das estatinas e receberam placebo, também na forma de injeções subcutâneas, na mesma frequência que o grupo intervenção recebeu o evolocumabe). Preliminarmente, o estudo demonstrou uma redução nos níveis séricos de LDL de 59% no grupo intervenção, de modo que a média da concentração sérica de LDL dos pacientes desse grupo se manteve em 30 mg/dl (0,78 mmol/l). Não foi observada qualquer alteração neste parâmetro no grupo placebo. Além disso, o estudo demonstrou redução entre 21 e 27%, de um modo geral, na ocorrência de eventos cardiovasculares (infarto do miocárdio, AVC e hospitalização para revascularização coronária) em relação a um grupo placebo. Ademais, notou-se que a redução de risco dos eventos observados aumentava com o tempo de uso da medicação, sendo uma redução de 12% no primeiro ano de uso e aumentando para 19% no segundo (SABATINE *et al.*, 2017).

Em outro estudo, denominado GLAGOV (Global Assessment of Plaque Regression with a PCSK9 Antibody as Measured by Intravascular Ultrasound), também ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, acompanhou 968 pacientes com doença arterial coronariana já em tratamento com estatinas, por 76 semanas (aproximadamente um ano e meio)

(NICHOLLS *et al.*, 2016). Tais pacientes foram divididos aleatoriamente em dois grupos: 484 no grupo intervenção (uso de evolocumabe e estatinas) e 484 no grupo controle (em uso de placebo e estatinas). A princípio, destaca-se que também ocorreu, nesse estudo, uma redução nos níveis séricos de LDL-C nos pacientes que fizeram uso do evolocumabe. Nesse sentido, a média ponderada da concentração sérica de LDL no grupo placebo esteve em 93 mg/dL, enquanto que no grupo em uso do evolocumabe, o valor foi de 36,6 mg/dL (uma redução de 56,3 mg/dL, em média), corroborando o achado do estudo FOURIER (SABATINE *et al.*, 2017). Além disso, neste estudo observou-se redução nos níveis séricos de apolipoproteína B, triglicerídeos e lipoproteína A, além de aumento nos níveis de HDL. Ademais, demonstrou benefícios na progressão da doença coronária nos pacientes que fizeram uso de estatinas associadas ao evolocumabe em relação ao grupo placebo. Nesse sentido, notou-se que houve uma redução no volume percentual da placa de ateroma (-0,95% contra o aumento de 0,05% no grupo placebo), além de um maior percentual de pacientes que apresentaram regressão da placa (64,3% no grupo que fez uso de evolocumabe associado às estatinas contra 47,3% no grupo de estatinas e placebo). Ocorreu ainda uma diferença na diminuição do volume total da placa de ateroma de 4,9 mm³ entre o grupo intervenção e o grupo placebo (NICHOLLS *et al.*, 2016).

Quanto ao perfil de segurança, um estudo, denominado OSLER-1 (Open-Label Study of Long-term Evaluation against LDL-C), foi realizado com o intuito de avaliar a segurança do uso em longo prazo do evolocumabe (KOREN *et al.*, 2014; KOREN *et al.*, 2017; KOREN *et al.*, 2019). Neste estudo, 1.104 pacientes com hipercolesterolemia foram randomizados em dois grupos: 736 no grupo

intervenção (em uso de evolocumabe associado às terapias medicamentosas padrão) e 368 no grupo controle (em terapia medicamentosa padrão); tais pacientes foram acompanhados por 5 anos. Assim como nos demais, neste estudo, também foi observada uma considerável redução nos níveis séricos de LDL (cerca de 56%) no grupo intervenção, não sendo encontrada no grupo placebo (KOREN *et al.*, 2014; KOREN *et al.*, 2017; KOREN *et al.*, 2019). Quanto à tolerabilidade, apenas 71 pacientes descontinuaram o uso da medicação em decorrência de efeitos adversos, sendo a maioria no primeiro ano de uso. Os efeitos adversos mais observados durante o período de uso da medicação, no estudo, foram nasofaringite, artralgia e infecções do trato respiratório superior. No entanto, os estudos não demonstrou a relação entre tais sintomas e a medicação estudada (KOREN *et al.*, 2017; KOREN *et al.*, 2014).

Já o estudo FOURIER, citado anteriormente, também analisou os principais efeitos adversos causados pela medicação. Esse não encontrou nenhuma diferença significativa no que se refere a reações adversas normais e severas entre os dois grupos (intervenção e controle), sendo, respectivamente, 77,4% vs 77,4% e 24,8% vs 24,7% (SABATINE *et al.*, 2017). Ainda segundo esse estudo, houve apenas um efeito adverso observado com diferença significativa entre os grupos intervenção e placebo: reação no local da injeção (2,1% vs 1,6%). Todos os outros efeitos adversos foram estatisticamente semelhantes entre os grupos, de modo que não se pode dizer que foram causados pela medicação. Dentre eles, pode-se citar: reação alérgica, eventos relacionados à musculatura e desenvolvimento de diabetes (SABATINE *et al.*, 2017).

Portanto, é passível de conclusão que os inibidores da enzima PCSK9, em especial o

evolucumabe, possuem um grande poder de melhora no perfil lipídico dos pacientes, graças a sua atuação, reduzindo a concentração sérica de LDL e outros componentes, tais quais APO-B, triglicerídeos e lipoproteína A, além de majorar as concentrações de HDL (NICHOLLS *et al.*, 2016; SABATINE *et al.*, 2017). Desse modo, observa-se um efeito cardioprotetor de tais medicações, levando a um benefício a pacientes com angina estável, de forma a impedir que a doença evolua para eventos cardiovasculares, tais quais infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico e necessidade de revascularização coronariana. Nesse sentido, destaca-se também um efeito benéfico da medicação na redução do volume das placas de ateroma dos pacientes, permitindo melhor circulação do sangue e reduzindo, portanto, os eventos citados (NICHOLLS *et al.*, 2016). Tudo isso aliado à segurança da administração do medicamento, que não trouxe consigo efeitos adversos graves, apresentando-se como um fármaco de excelente tolerância (KOREN *et al.*, 2014; KOREN *et al.*, 2017; KOREN *et al.*, 2019; SABATINE *et al.*, 2017).

CONCLUSÃO

A DAC é uma importante causa de morte em todo o mundo. Sua fisiopatologia está

intimamente relacionada à dislipidemia e formação de placas de ateroma. Dessa forma, o tratamento envolve regressão e interrupção de progressão da aterosclerose, por meio de hipolipemiantes. As estatinas, primeira linha de tratamento nesse sentido, possuem diversas limitações e muitos pacientes apesar do uso otimizado da classe farmacológica mantém a dislipidemia e progressão da DAC.

O evolucumabe surge como opção terapêutica, podendo ser utilizado tanto em dupla terapia com as estatinas como em monoterapia. É um anticorpo monoclonal com mecanismo de ação básico consistindo na inibição da degradação do receptor de lipoproteína de baixa densidade, reduzindo então a disponibilidade de LDL no sangue.

O fármaco demonstrou alta eficácia em melhorar o perfil lipídico dos pacientes de forma segura em ensaios clínicos. Os benefícios do foram associados ao tempo de uso da medicação. Entretanto, uma limitação ao seu uso, é o preço, que o torna pouco acessível. Não obstante, revela-se uma importante estratégia para a prevenção da formação de placas de ateroma e para progressão de riscos cardiovasculares em pacientes com intolerância ou refratariedade aos tratamentos tradicionais e deve contar no arsenal de cardiologistas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BARQUERA, S. *et al.* Global overview of the epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease. *Archives of Medical Research*, v. 46, p. 328, 2015. doi: 10.1016/j.arcmed.2015.06.006.
- BELLINO, M. *et al.* Soluble PCSK9 inhibition: indications, clinical impact, new molecular insights and practical approach-where do we stand? *Journal of Clinical Medicine*, v. 12, p. 2922, 2023. doi: 10.3390/jcm12082922.
- CHO, L. *et al.* Design and rationale of the GAUSS-2 study trial: a double-blind, ezetimibe-controlled phase 3 study of the efficacy and tolerability of evolocumab (AMG 145) in subjects with hypercholesterolemia who are intolerant of statin therapy. *Clinical Cardiology*, v. 37, p. 131, 2014. doi: 10.1002/clc.22248.
- FROSTEGÅRD, J. Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease. *BMC Medicine*, v. 11, 2013. doi: 10.1186/1741-7015-11-117.
- KASICHAYANULA, S. *et al.* Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of evolocumab, a PCSK9 inhibitor. *Clinical Pharmacokinetics*, v. 57, p. 769, 2018. doi: 10.1007/s40262-017-0620-7.
- KHATIB, R. & WILSON, F. Pharmacology of medications used in the treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. In: VASAN, R.S. & SAWYER, D.B, editors. *Encyclopedia of cardiovascular research and medicine*. [S.l.]: Elsevier, 2018. doi: 10.1016/B978-0-12-809657-4.99756-4.
- KOSKINAS, K.C. *et al.* Evolocumab for early reduction of LDL cholesterol levels in patients with acute coronary syndromes (EVOPACS). *Journal of the American College of Cardiology*, v. 74, p. 2452, 2019. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.010.
- KOREN, M.J. *et al.* Efficacy and safety of longer-term administration of evolocumab (AMG 145) in patients with hypercholesterolemia: 52-week results from the Open-Label Study of Long-Term Evaluation Against LDL-C (OSLER) randomized trial. *Circulation*, v. 129, p. 234, 2014. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007012.
- KOREN, M.J. *et al.* Long-term low-density lipoprotein cholesterol-lowering efficacy, persistence, and safety of evolocumab in treatment of hypercholesterolemia: results up to 4 years from the open-label OSLER-1 extension study. *JAMA Cardiology*, v. 2, p. 598, 2017. doi: 10.1001/jamacardio.2017.0747.
- KOREN, M.J. *et al.* Long-term efficacy and safety of evolocumab in patients with hypercholesterolemia. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 74, p. 2132, 2019. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.1024.
- NICHOLLS, S.J. *et al.* Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: the GLAGOV randomized clinical trial. *JAMA*, v. 316, p. 2373, 2016. doi: 10.1001/jama.2016.16951.
- ROSENBLIT, P.D. Lowering targeted atherogenic lipoprotein cholesterol goals for patients at “extreme” ASCVD risk. *Current Diabetes Reports*, v. 19, P. 146, 2019. doi: 10.1007/s11892-019-1246-y.
- SABATINE, M.S. *et al.* Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *The New England Journal of Medicine*, v. 376, p. 1713, 2017. doi: 10.1056/NEJMoa1615664.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA - SBC. Diretrizes de doença coronária estável. Rio de Janeiro: SBC, 2014.

CAPÍTULO 21

ENDOCARDITE INFECCIOSA: MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

ANA VICTORIA TANIGAKI DE ANDRADE¹
BEATRIZ NUNES PASSOS DE ANDRADE¹
GABRIELA GUERRA DE VASCONCELLOS LIMA¹

1. Discente - Medicina na Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais.

Palavras-chave:
Endocardite; Sinais e sintomas; Diagnóstico.

INTRODUÇÃO

A endocardite infecciosa é uma doença causada pela infecção da face endotelial de estruturas cardiovasculares, requerendo a presença de microrganismos. No coração, é acometida a superfície endotelial de estruturas cardíacas, especialmente das valvas atrioventriculares ou semilunares (HOLLAND *et al.*, 2016). A lesão inicial é formada por agregado de microorganismos, plaquetas e fibrina sobre a superfície endotelial. O fenômeno primordial para a ocorrência de endocardite infecciosa é a lesão endotelial causada pelo fluxo turbulento presente nas valvopatias, essa lesão pode culminar em adesão e agregação plaquetária. Admite-se que estruturas ricas em fibrina e plaquetas ocorram frequentemente em portadores de cardiopatias e representam local inicial de adesão de microrganismos. Portanto, presença de cardiopatia que predisponha a lesão endotelial e ocorrência de bacteremia por microrganismo com capacidade de adesão são os dois eventos necessários para ocorrência de endocardite infecciosa.

No Brasil e em outros países em que a prevalência da doença reumática é elevada, a taxa de endocardite infecciosa também o é, por conta da lesão gerada por essa condição (SOUSA & PINTO, 2022). No entanto, mesmo em países em que a incidência de doenças reumáticas vem diminuindo, a incidência de endocardite não segue essa linha de comportamento. Atualmente existem novos grupos de risco, como idosos, usuários de drogas injetáveis, pacientes em hemodiálise e portadores de cardiopatias congênitas.

A apresentação clínica da endocardite infecciosa compartilha sintomas e sinais comuns às infecções de caráter sistêmico, como febre, astenia, anorexia, linfonodomegalia e hepatoesplenomegalia (BOGLIOLO & BRASILEIRO FILHO, 2011). As manifestações

periféricas são decorrentes do estímulo imunológico e antigênico persistentes, tais como petéquias em mucosas e em extremidades, hemorragia subungueal, nódulos de Osler (formações nodulares dolorosas na polpa e face lateral dos dedos), manchas de Janeway (máculas eritemato-hemorrágicas nas palmas das mãos e plantas dos pés), hemorragias retinianas (manchas de Roth) e glomerulonefrite por depósito de imunocomplexos.

Entre as complicações cardíacas geradas pela endocardite infecciosa estão falência cardíaca decorrente de insuficiência valvar, sobretudo aórtica, ou de comprometimento miocárdico por abscesso no anel valvar, destruição dos folhetos valvares e/ou das cordas tendíneas cursando com insuficiência valvar aguda, obstrução valvar por trombos volumosos, comunicações intercavitárias, pericardite fibrinopurulenta e infarto do miocárdio, pois parte da vegetação pode se desprender e formar um êmbolo séptico, potencialmente causador tanto de infarto quanto de infecção em órgãos distantes. Além disso, tais êmbolos podem determinar, no local onde se alojam, vasculite aguda que aumenta o risco de ruptura do vaso acometido (YUAN *et al.*, 2019).

O diagnóstico de endocardite é feito na fase sistêmica da doença quando é detectada bacteremia persistente e acometimento do endocárdio. Portanto, o diagnóstico tem como base quadro clínico do paciente, hemoculturas positivas, achados ecocardiográficos e resultados laboratoriais (YUAN *et al.*, 2019).

O objetivo deste estudo é analisar e compilar as informações mais atuais sobre as manifestações clínicas e o estabelecimento do diagnóstico da endocardite infecciosa.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa realizada no período de 6 de outubro a 30 de

outubro de 2023, por meio de pesquisas nas bases de dados: Pubmed, Medscape, SciELO, National Library of Medicine e ScienceDirect. Foram utilizados os descritores: “*infective endocarditis*”, “*diagnosis*” e “*symptoms*”, aplicando-se o operador booleano “AND”. Desta busca, foram encontrados 24.674 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos no idioma inglês, publicados no período de 2004 a 2023, disponíveis no MEDLINE e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão, revisão sistemática e meta-análise, 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 12 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, abordando as principais informações e desfechos de cada estudo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O quadro clínico do paciente com endocardite infecciosa é de extrema importância para o diagnóstico e é muito variável, podendo se apresentar com condições agudas, subagudas ou crônicas, variando conforme o microrganismo. Segundo estudos, até 90% dos pacientes apresentam febre, sudorese noturna, fadiga e perda de peso e apetite. Ou seja, sintomas vagos e inespecíficos que podem dificultar o diagnóstico. Também podem ser encontradas lesões retinianas hemorrágicas, conhecidas como manchas de Roth, manifestações cutâneas como petéquias, nódulos subcutâneos eritematosos, chamados de

nódulos de Osler, pápulas hemorrágicas na palma das mãos ou nos pés (lesões de Janeway) e hemorragias subungueais. Alguns pacientes podem ter efeitos sobre o sistema nervoso central, embolia renal e/ou embolia esplênica.

Além das manifestações clínicas, atualmente, os critérios de Duke modificados são os mais utilizados para ajudar a diagnosticar endocardite infecciosa. Eles representam um conjunto de exames e de achados clínicos e têm uma sensibilidade geral de 80%, mas é significativamente menor em casos de endocardite de válvula protética ou infecções de dispositivos eletrônicos implantáveis. Nesses casos, correlação microbiológica e imagens adicionais como tomografia computadorizada de corpo inteiro e ressonância magnética cerebral, podem ser necessárias. Conforme esses critérios, para um diagnóstico de endocardite infecciosa é necessário ter dois critérios maiores, ou um critério maior e três menores, ou então cinco critérios menores.

Dentre os critérios maiores, estão:

Achados na hemocultura:

- Microrganismos típicos consistentes com endocardite infecciosa de duas hemoculturas separadas:
- *Streptococos* do grupo viridans, grupo *Streptococcus bovis*, grupo HACEK, *Staphylococcus aureus*; ou
- Enterococos adquiridos na comunidade sem foco primário; ou
- Microorganismos consistentes com endocardite infecciosa provenientes de hemoculturas persistentemente positivas:
- ≥ 2 hemoculturas positivas colhidas com intervalo de >12 horas; ou
- Todas as três ou a maioria de ≥ 4 hemoculturas separadas (primeira e última amostras com intervalo ≥ 1 hora); ou

- Única hemocultura positiva para *Coxiella burnetii* ou título de anticorpos IgG de fase > 1:800.

Achados nos exames de imagem:

- Ecocardiograma positivo para endocardite infecciosa;
- Vegetação;
- Abscesso, pseudoaneurisma ou fístula intracardiaca;
- Perfuração valvar ou aneurisma;
- Nova deiscência parcial de prótese valvar;
- Atividade anormal ao redor do local de uma válvula protética detectada por PET/CT presumindo > 3 meses após a cirurgia ou SPECT/CT de leucócitos radiomarcados;
- Lesões paravalvares definidas pela TC cardíaca.

Critérios menores:

- Condição cardíaca predisponente ou uso de drogas intravenosas;
- Febre > 38 °C;
- Fenômenos vasculares (incluindo aqueles detectados apenas por exames de imagem): êmbolos arteriais, infarto esplênico, aneurismas micóticos, hemorragia intracraniana e lesões de Janeway;
- Fenômenos imunológicos como glomerulonefrite, nódulos de Osler, manchas de Roth e fator reumatoide;
- Evidência microbiológica.

Adicionalmente, alterações hematológicas, exames de urina, exames de ecocardiografia e hemoculturas são de extrema relevância para ajudar a equipe médica no diagnóstico de pacientes com endocardite infecciosa.

Alterações hematológicas

A anemia é encontrada em até 90% dos casos, especialmente quando a duração dos sintomas é prolongada, e segue o perfil da anemia das doenças crônicas. A contagem de

leucócitos está elevada nos casos agudos; a leucopenia é rara e está associada a esplenomegalia ou toxicidade por drogas. A trombocitopenia é encontrada em 10 a 15% dos casos. A velocidade de hemossedimentação (VHS) está aumentada em praticamente todos os casos, e o seu valor médio é de 57 mm/h. O achado de valor normal de VHS põe em questão o diagnóstico de endocardite. Da mesma forma, a proteína c-reativa está aumentada em virtualmente todos os casos. Outros achados são: hipergamaglobulinemia (23 a 30% dos casos), hipocomplementemia (5 a 10% dos casos), fator reumatóide positivo (40 a 50% dos casos). Ademais, anormalidades hematológicas estão quase sempre presentes, mas não são específicas do quadro de endocardite infecciosa.

Urina rotina

A análise da urina mostra anormalidades, sendo proteinúria e hematúria microscópica os achados mais frequentes. Cilindros hemáticos, piúria, cilindros leucocitários e bacteriúria também podem ser encontrados. No entanto, esses resultados isolados não representam alta especificidade para o quadro de endocardite.

Ecocardiografia

Pacientes com quadro clínico sugestivo de endocardite infecciosa devem ser submetidos a ecocardiograma transtorácico. Quando o exame é realizado sob condições técnicas adequadas, a ausência de vegetação torna o diagnóstico pouco provável. Há, entretanto, situações em que se recomenda seguir a investigação, mesmo quando ecocardiograma inicial não mostra sinais de endocardite; essas situações são: quadro clínico indicativo de endocardite, exame inicial tecnicamente dificultado, suspeita de endocardite em valva aórtica, endocardite em prótese valvar cardíaca. Nos pacientes com

suspeita de endocardite em prótese valvar, o ecocardiograma transesofágico traz informações diagnósticas mais precisas do que o ecocardiograma transtorácico. A sensibilidade do ecocardiograma em detectar vegetações é de 50% e está reduzida em presença de vegetações pequenas, janela acústica inadequada ou de prótese valvar (THUNY *et al.*, 2014). A sensibilidade do ecocardiograma transesofágico varia de 88 a 100%, com especificidade de 90 a 100% e valor preditivo negativo de 68 a 97%. São considerados achados ecocardiográficos indicativos de endocardite a presença de vegetação, abscessos ou fístulas. A ecocardiografia não permite diferenciar entre vegetações antigas cicatrizadas e vegetações ativas, não sendo método indicado para critério de cura.

Microbiologia

Hemoculturas são de extrema importância para o diagnóstico de endocardite infecciosa; a bacteremia em geral é constante e de baixo grau. Quando coletadas antes da administração de antibióticos, a positividade das hemoculturas chega a 95%, e o agente é recuperado na primeira coleta em 80% dos casos (THUNY *et al.*, 2014). Quando houver administração prévia de antimicrobianos e o quadro clínico é estável, recomenda-se postergar o tratamento para que seja possível fazer coletas seriadas de culturas. A coleta pode ser feita de veia periférica com técnica asséptica a qualquer momento; não é necessário que a coleta seja feita durante os episódios de febre ou por punção arterial. São necessárias ao menos três coletas separadas durante 24 horas para que se possa avaliar a existência de bacteremia persistente. Os estreptococos são isolados em 30-65% dos casos de endocardite infecciosa em valva nativa. A maior parte dos estreptococos pertence ao grupo viridans. Os estafilococos

são encontrados em 20-30% dos casos, sendo o *Staphylococcus aureus* o mais comum (80-90%) e sua frequência em casos de endocardite é crescente. Dentre os estafilococos coagulase-negativos, destaca-se o *Staphylococcus epidermidis*, importante agente na endocardite em próteses valvares. Em caso de cultura negativa por conta do uso de agentes antimicrobianos e infecções por microrganismos de difícil isolamento, como os do grupo HACEK e fungos, é recomendada a repetição do teste.

Ademais, é importante ressaltar que um diagnóstico de endocardite infecciosa deve ser cuidadosamente considerado naqueles pacientes que apresentam fatores de risco predisponentes. Entre eles, os principais são: prolapso da válvula mitral, doença valvular reumática, doença cardíaca congênita, endocardite infecciosa prévia, pacientes com dispositivos cardíacos implantados, como marca-passos e próteses de válvulas cardíacas, uso de drogas intravenosas, doença renal crônica, doença hepática crônica, idade avançada e diabetes mal controlada (VINCENT & OTTO, 2018).

CONCLUSÃO

O quadro clínico da endocardite infecciosa é com frequência caracterizado por febre, astenia, anorexia, linfonodomegalia, hepatoesplenomegalia, presença de petéquias em mucosas e em extremidades, hemorragia subungueal, nódulos de Osler, manchas de Janeway, manchas de Roth e glomerulonefrite. Ademais, podem ocorrer complicações como, principalmente, a insuficiência cardíaca. Apesar disso, existem variações sintomatológicas de acordo com o quadro de cada paciente e, muitas vezes, a apresentação clínica da infecção se assemelha com manifestações e sintomas de outras patologias, dificultando o diagnóstico clínico e laboratorial da doença.

O diagnóstico da endocardite infecciosa é feito com base nos critérios de Duke, em que deve-se obter pelo menos dois critérios maiores, ou um critério maior e três menores, ou então cinco critérios menores. Essa análise considera a apresentação clínica, história patológica pregressa e social do paciente, resultado de exame de hemocultura positivo, exames de imagem e laboratoriais sugestivos de colonização microbiana.

Nesse sentido, mesmo com as notórias melhorias nos métodos diagnósticos e nas técnicas microbiológicas, a endocardite infecciosa possui incidência que varia entre 3 e 15 casos por 100 mil pessoas e está associada a altas taxas de morbidade e mortalidade populacional. Assim, percebe-se a importância e a necessidade do estudo dessa doença, do

reconhecimento das suas manifestações clínicas e dos métodos propedêuticos mais específicos para a definição de um diagnóstico assertivo e precoce, e, consequentemente, a definição de um tratamento específico para o quadro.

Conclui-se que, mesmo frente a diversos desafios que a endocardite infecciosa traz com si, é fundamental que as manifestações clínicas, suas possíveis complicações mais prevalentes e os métodos propedêuticos mais específicos para o quadro sejam temas mais estudados, a fim de aprimorar o diagnóstico e tratamento da doença. Além disso, vale ressaltar que a intervenção precoce será sempre a melhor escolha e, dessa forma, é de suma importância o conhecimento dos fatores de risco, da sintomatologia e da propedêutica mais sensível.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BOGLIOLO, L. & BRASILEIRO FILHO, G. *Bogliolo Patologia: 40 anos*. Rio De Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.
- HOLLAND, T.L. *et al.* Infective endocarditis. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 2, 2016. doi: 10.1038/nrdp.2016.59.
- KHALEDI, M. *et al.* Infective endocarditis by HACEK: a review. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, v. 17, 2022. doi: 10.1186/s13019-022-01932-5.
- RAJANI, R. & KLEIN, J.L. Infective endocarditis: a contemporary update. *Clinical Medicine*, v. 20, 2020. doi: 10.7861/clinmed.cme.20.1.1.
- REZAR, R. *et al.* Infective endocarditis: a review of current therapy and future challenges. *Hellenic Journal of Cardiology*, v. 62, 2021. doi: 10.1016/j.hjc.2020.10.007.
- SHMUELI, H. *et al.* Right-sided infective endocarditis 2020: challenges and updates in diagnosis and treatment. *Journal of the American Heart Association*, v. 9, e017293, 2020. doi: 10.1161/JAHA.120.017293.
- SOUSA, C. & PINTO, F.J. Endocardite infecciosa: ainda mais desafios que certezas. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 118, p. 976, 2022. doi: 10.36660/abc.20200798.
- THUNY, F. *et al.* Infective endocarditis: prevention, diagnosis, and management. *Canadian Journal of Cardiology*, v. 30, p. 1046, 2014. doi: 10.1016/j.cjca.2014.03.042.
- VINCENT, L.L. & OTTO, C.M. Infective endocarditis: updates on epidemiology, outcomes, and management. *Current Cardiology Reports*, v. 20, 2018. doi: 10.1007/s11886-018-1043-2.
- YUAN, X. *et al.* Diagnosis of infective endocarditis usina echocardiography. *Medicine*, v. 98, e17141, 2019. doi: 10.1097/MD.00000000000017141.

CAPÍTULO 22

ENDOCARDITE: O QUE HÁ DE MAIS RECENTE NA LITERATURA?

CAMILA DE ASSIS FRANÇA¹
MARCELA RODRIGUES MELO¹
JANAÍNA SANTOS COSTA LOPES¹
EMILLY NICOLE SILVA XAVIER¹
ISABELA EDUARDA ROSA BRAGA¹
ALÍCIA VITÓRIA GOMES ALVES¹
FELIPE ALVES MOTTA²
LUCAS FERNANDES PEREIRA²
POLLIANY CHAVES DE OLIVEIRA³
PATRÍCIA SOARES LEITE DE AQUINO⁴
CAROLINE MESSIAS ZWICKER⁵
ALINE CAMILO LELIS⁵
CAROLINA VEDOATO FERREIRA⁵
BRUNA LOPES MOYZÉS⁵
ANDERSON DANILO LEAL BATISTA⁵

1. Discente de Medicina - Faculdade de Ciências Médicas do Pará (FACIMPA).

2. Discente de Medicina - Universidade Brasil (UB).

3. Discente de Medicina - Universidade Federal do Espírito Santo.

4. Discente de Medicina - Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba.

5. Discente de Medicina - Universidade de Araraquara (UNIARA).

Palavras-chave:

Cardiologia; Endocardite; Literatura.

INTRODUÇÃO

A endocardite infecciosa (EI), descrita inicialmente há mais de 350 anos, envolve infecção da superfície endocárdica do coração. As manifestações clínicas da EI podem envolver todos os sistemas orgânicos, e as manifestações cardíacas podem incluir vegetação valvar, abscesso, extensão perianular da infecção e miopericardite.

A ecocardiografia é crucial no diagnóstico da EI, mas modalidades de imagem alternativas estão desempenhando um papel cada vez maior no diagnóstico e tratamento da EI. O atendimento multidisciplinar é fundamental para o manejo da EI, muitas vezes exigindo a experiência de cardiologistas, cirurgiões cardíacos, especialistas em doenças infecciosas, radiologistas e neurologistas (HUBERS *et al.*, 2020).

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 endocardite.

MÉTODO

O capítulo propõe uma revisão da literatura no que tange ao manejo clínico de pacientes com endocardite. 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, “*Peripheral arterial disease*” como fonte de busca no PubMed. Dos 130 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 abordaram o 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.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Epidemiologia

A incidência anual de EI entre 1970 e 2000 foi estimada em aproximadamente 5 a 7 casos por 100 mil pessoas por ano. A incidência aumentou a partir de 2000, aproximando-se de 15 casos por 100 mil habitantes em 2011. Indivíduos do sexo masculino são mais comumente diagnosticados com EI do que indivíduos do sexo feminino, particularmente homens mais velhos, com idade média de 67 anos, em uma população ocidental típica.

Apesar de ser mais comum em indivíduos mais velhos, a EI pode afetar pacientes mais jovens, tipicamente aqueles provenientes de países em desenvolvimento e países ocidentais, de grupos socioeconômicos demográficos desfavorecidos ou com fatores de risco para a doença, como o uso de drogas intravenosas (IVDU).

A hospitalização por EI devido a IVDU aumentou entre 2000 e 2013, com o maior aumento naqueles entre 15 e 34 anos. Além da IVDU, os fatores de risco para EI incluem doença valvular degenerativa, válvulas protéticas, cateteres de demora e dispositivos cardíacos implantados, diabetes, imunossupressão e doença coronariana.

A doença cardíaca reumática continua a ser um fator de risco predisponente no mundo em desenvolvimento, enquanto a EI devida a doença cardíaca reumática no mundo desenvolvido é muito menos comum e continua a diminuir (HUBERS *et al.*, 2020).

Literatura recente

A EI é uma doença desafiadora devido à sua complexa etiologia e apresentação. O aumento na implantação de dispositivos cardíacos eletrônicos em idosos com comorbidades levou ao crescimento da endocardite relacionada a esses dispositivos. Apesar dos avanços nos testes microbiológicos e de imagem, as taxas de mortalidade da EI não diminuíram em décadas. A infecção afeta endocárdio, válvulas e dispositivos cardíacos, criando vegetações compostas por fibrina, microrganismos e células inflamatórias.

A apresentação clínica pode ser atípica, tornando o diagnóstico desafiador. Os sinais incluem lesões cardíacas, embolias, reações imunomediadas e insuficiência cardíaca.

Não existe um único teste confiável para o diagnóstico, e a avaliação depende do tipo de doença. Novos critérios de diagnóstico têm sido desenvolvidos, pois os critérios de Duke têm limitações, especialmente em casos com dispositivos cardíacos. Nos últimos anos, modalidades de imagem híbridas, como 18 F-FDG PET/CT e 99m Tc-HMPAO-SPECT/CT, têm sido usadas para fornecer informações adicionais sobre a EI e guiar o tratamento personalizado. Essas técnicas têm sido incorporadas às diretrizes da ESC e EHRA, melhorando a classificação de pacientes e evitando tratamentos desnecessários (HOLCMAN *et al.*, 2023).

O papel da imagem molecular na investigação diagnóstica da EI tem crescido constantemente devido às melhorias técnicas e ao suporte crescente às suas contribuições diagnósticas e prognósticas. O uso de inteligência artificial e aprendizado de máquina está se expandindo no campo da imagem molecular, incluindo estratégias de redução de ruído, delineamento automatizado de lesões e quantificação avançada, embora ainda não haja

dados publicados sobre sua aplicação específica na EI, sugerindo um potencial aumento de seu papel no futuro.

Atualmente, estão em desenvolvimento traçadores PET derivados de antibióticos para superar limitações e aumentar a especificidade no diagnóstico de EI. Esses radiofármacos visam interagir diretamente com os microrganismos, o que pode melhorar ainda mais o diagnóstico da EI. A maioria desses radiofármacos está em estágios pré-clínicos de desenvolvimento e pode ser dividida em dois subgrupos: radiotraçadores antibióticos estruturalmente modificados e inalterados.

Embora haja poucos dados clínicos disponíveis, alguns estudos em humanos demonstraram a precisão de certos radiofármacos na detecção de infecções em diferentes tecidos. Embora ainda não haja dados específicos sobre a aplicação desses radiofármacos na investigação da EI, é possível que seu papel aumente no futuro e se torne parte da prática clínica. No entanto, ensaios multicêntricos e prospectivos são necessários para continuar desenvolvendo a imagem molecular no contexto das infecções cardiovasculares, incluindo a EI (HOLCMAN *et al.*, 2023).

A literatura e as diretrizes sobre o manejo cirúrgico da EI baseiam-se principalmente em estudos observacionais, dada a dificuldade em desenhar ensaios randomizados em um cenário tão complexo, muitas vezes presente em contextos urgentes. Devido aos diversos cenários anatômicos e clínicos, as equipes cardíacas são frequentemente levadas a decisões difíceis sobre a estratégia mais adequada a adotar; além disso, as melhores escolhas são feitas através de um processo de tomada de decisão compartilhado que também deve incluir o paciente.

A tomada de decisão deve levar em consideração a localização e a extensão da

infecção, o estado pré-operatório do paciente e as comorbidades, além da escolha do melhor momento para a cirurgia. Deve ser dada especial relevância ao momento, que influencia o risco de complicações neurológicas e a extensão da infecção, que, por sua vez, têm forte impacto nos resultados pós-operatórios e nas taxas de mortalidade. Sempre que possível, os cirurgiões devem preferir uma estratégia de reparo à substituição, a fim de evitar a inserção de material protético no tecido infectado, limitar a extensão do processo infeccioso e preservar melhor a função ventricular.

Outro passo fundamental importante é a escolha da prótese ou conduíte. Até o momento, as diretrizes não apoiam a seleção de um substituto em detrimento de outro, e a seleção da estratégia ou conduto de substituição valvar mais adequada deve considerar a longevidade dos substitutos, especialmente quando biológicos, a potencial recorrência de infecção e o risco de refazer cirurgia (IACCARINO *et al.*, 2023).

Esta narrativa fornece uma visão geral das complicações perioperatórias na EI que todos os profissionais de saúde envolvidos no tratamento de pacientes com EI tratados cirurgicamente devem estar cientes. As evidências atuais sugerem que uma abordagem multidisciplinar envolvendo cardiologistas, especialistas em doenças infecciosas, cirurgiões cardíacos e outros profissionais de saúde, como anestesistas cardíacos, é crucial para o manejo ideal da EI e das complicações associadas.

Além disso, os pacientes que sobreviveram a um episódio de EI apresentam um risco vitalício de complicações a longo prazo, como recorrência de EI, arritmias, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca e morte cardíaca súbita.

Embora tenham sido feitos progressos significativos na compreensão e gestão das

complicações perioperatórias na EI, ainda há várias áreas que requerem mais investigação e exploração. As direções futuras incluem estudos prospectivos para determinar estratégias ideais para estratificação de risco, algoritmos de diagnóstico e intervenções de tratamento. Além disso, são necessários estudos de acompanhamento de longo prazo para avaliar o impacto das complicações perioperatórias nos resultados dos pacientes e na qualidade de vida (HERMANN *et al.*, 2023).

A pesquisa examina a prescrição de antibióticos profiláticos (AP) antes de procedimentos odontológicos como medida preventiva contra o desenvolvimento de EI em pacientes de alto risco, com base em um único estudo de coorte prospectivo. Os resultados sugerem que essa abordagem é consistente com as diretrizes atuais da American Heart Association (AHA) e da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC), que recomendam o uso de AP em pacientes de alto risco que necessitam de procedimentos odontológicos. No entanto, é importante observar que não houve ensaios clínicos randomizados controlados por placebo para confirmar ou refutar a utilidade dos AP nesse contexto, e as evidências se baseiam em estudos observacionais, que têm o potencial de viés. Além disso, a pesquisa destaca a falta de estudos que abordem essa questão em pacientes de risco moderado ou baixo para EI, deixando incerta a eficácia dos AP nesses grupos.

Alguns estudos antigos sobre o assunto são questionáveis em termos de validade, e a literatura sobre o efeito dos AP na prevenção da EI em pacientes de risco moderado ou baixo é escassa. Algumas evidências sugerem que a incidência de EI não mudou significativamente em pacientes de baixo risco após a mudança nas diretrizes da AHA, enquanto houve um aumento modesto na população de risco moderado e um aumento dramático na população de alto

risco. No entanto, não foi estabelecida uma relação causal entre a redução na prescrição de AP e o aumento na incidência de EI.

Diferentes estudos e revisões descrevem resultados diversos, com alguns sugerindo que procedimentos odontológicos têm um papel pequeno na ocorrência de EI e que os AP só poderiam prevenir uma proporção muito baixa de casos. Por outro lado, estudos mais antigos relataram associações variáveis entre procedimentos odontológicos e EI, com alguns indicando que os AP poderiam ser eficazes em pacientes de alto risco, mas com resultados inconclusivos. Em resumo, a pesquisa indica a necessidade de estudos bem desenhados com poder estatístico suficiente para esclarecer a eficácia dos AP na prevenção da EI, especialmente em pacientes de risco moderado e baixo, e para fornecer uma base sólida para futuras atualizações das diretrizes clínicas. Até então, as diretrizes atuais são baseadas, principalmente, na opinião de especialistas, dadas as limitações das evidências disponíveis (BERGADÀ-PIJUAN *et al.*, 2023).

CONCLUSÃO

A endocardite infecciosa é uma condição complexa que envolve infecção na superfície endocárdica do coração, com manifestações clínicas que podem afetar diversos sistemas orgânicos. O diagnóstico e o manejo da EI exigem uma abordagem multidisciplinar, envolvendo cardiologistas, cirurgiões cardiotorácicos, especialistas em doenças infecciosas, radiologistas e neurologistas.

Neste estudo, foi realizada uma revisão da literatura para abordar diferentes aspectos da EI, desde sua epidemiologia até os avanços

mais recentes no diagnóstico por imagem e tratamento cirúrgico.

Os resultados destacam um aumento na incidência da EI nas últimas décadas, com maior prevalência em homens mais velhos, mas também afetando pacientes mais jovens, especialmente aqueles com fatores de risco, como uso de drogas intravenosas.

A pesquisa atual também enfatiza a importância da imagem molecular e do uso de inteligência artificial no diagnóstico da EI, oferecendo perspectivas promissoras para o futuro. Além disso, a revisão aborda a questão da prescrição de antibióticos profiláticos antes de procedimentos odontológicos como medida preventiva contra a EI.

Os resultados apontam para a falta de evidências conclusivas sobre a eficácia dessa prática, especialmente em pacientes de risco moderado e baixo. Essa questão permanece controversa e são necessários estudos adicionais para fornecer uma base mais sólida para as diretrizes clínicas.

Por fim, a pesquisa sublinha a complexidade do manejo cirúrgico da EI, que envolve uma série de decisões clínicas desafiadoras. A escolha do momento e do tipo de cirurgia, bem como a seleção de substitutos valvulares, são aspectos críticos que exigem uma abordagem individualizada e uma equipe multidisciplinar.

Em resumo, esta revisão abrange uma ampla gama de tópicos relacionados à EI, desde sua epidemiologia até os avanços mais recentes no diagnóstico e tratamento. No entanto, fica claro que ainda há lacunas que exigem pesquisas adicionais para aprimorar a compreensão e o manejo dessa condição desafiadora.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BERGADÀ-PIJUAN, J. *et al.* Antibiotic prophylaxis before dental procedures to prevent infective endocarditis: a systematic review. *Infection*, v. 51, p. 47, 2023. doi: 10.1007/s15010-022-01900-0.

BRAĬ, M.A. *et al.* The role of platelets in infective endocarditis. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, p. 7540, 2023. doi: 10.3390/ijms24087540.

HERMANN, H. *et al.* Perioperative complications in infective endocarditis. *Journal of Clinical Medicine*, v. 12, p. 5762, 2023. doi: 10.3390/jcm12175762.

HUBERS, S.A. *et al.* Infective endocarditis: a contemporary review. *Mayo Clinic Proceedings*, v. 95, p. 982, 2020. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.12.008.

HOLCMAN, K. *et al.* Advances in molecular imaging in infective endocarditis. *Vaccines*, v. 11, p. 420, 2023. doi: 10.3390/vaccines11020420.

IACCARINO, A. *et al.* Surgical challenges in infective endocarditis: state of the art. *Journal of Clinical Medicine*, v. 12, p. 5891, 2023. doi: 10.3390/jcm12185891.

CAPÍTULO 23

O MANEJO DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES NA PANDEMIA DE COVID-19: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

BIATRIZ DA SILVA RODRIGUES¹
CARINE DA SILVA ALVES¹
DOMINGOS PINTO PIMENTEL²
JEREMIAS ESTEVAM LOPES¹
JOÃO VITOR SMITH DA SILVA¹
LARISSA SUZAN BASILIO E SILVA¹
LARISSY CHRISTINE MENEZES LISBOA¹
LÍCIA MARIA NASCIMENTO SANTIAGO¹
LUCAS DA SILVA VINAGRE¹
MARIA CAROLINA PENA FERREIRA MORAES¹
MÔNICA PANTOJA GONÇALVES¹
RAYSSA SOUSA COSTA¹
SAMARA GONÇALVES CARVALHO SILVA¹
SOFIA VITÓRIA PEÇANHA DA SILVA¹
YGOR HENRIQUE ROCHA MACHADO¹

1. Discente - Medicina na Universidade Federal do Pará, *campus* Belém.

2. Discente - Enfermagem na Universidade Federal do Pará, *campus* Belém.

Palavras-chave:
Doenças cardiovasculares; Covid-19; Manejo.

INTRODUÇÃO

A pandemia da Covid-19, que emergiu no final de 2019, transformou radicalmente o cenário da saúde global e desencadeou uma série de desafios sem precedentes na prestação de cuidados médicos. Dentre as inúmeras implicações clínicas, uma correlação crítica que surgiu no contexto da pandemia é o manejo das doenças cardiovasculares, que permanecem como uma das principais causas de morbidade e mortalidade em escala mundial. Investigações epidemiológicas apontaram para uma associação significativa entre a infecção por SARS-CoV-2 e o agravamento das condições cardiovasculares (TEIXEIRA & PINTO, 2020).

Estudos foram capazes de identificar a presença de lesões cardíacas em pacientes com Covid-19, mesmo naqueles sem histórico de doença cardiovascular prévia. Essas descobertas levantam questões cruciais sobre os mecanismos subjacentes e as implicações a longo prazo para a saúde cardiovascular de pacientes recuperados. Além disso, as medidas de distanciamento social e o medo da exposição ao vírus levaram à interrupção dos cuidados de saúde de rotina e à relutância de pacientes em buscar tratamento médico, o que pode resultar em atrasos nos diagnósticos e no manejo das doenças cardiovasculares (NORMANDO *et al.*, 2021).

Ademais, é importante ressaltar que o desenvolvimento de complicações cardíacas associadas à infecção por Covid-19, mediado pelas interações do SARS-Cov-2 com o receptor da enzima angiotensina 2 (ECA2), e o agravamento de doenças cardiovasculares preexistentes têm contribuído para o aumento da mortalidade e morbidade da doença. Cerca de 10% dos pacientes que evoluíram para óbito de Covid-19 apresentavam algum tipo de comorbidade cardiovascular, conforme estudo realizado na China. O dano miocárdico,

evidenciado pelo aumento de biomarcadores cardíacos, é mais frequente em indivíduos com idade avançada, baixo nível imunológico ou predisposição para doenças cardiovasculares (ASKIN *et al.*, 2020).

Durante a pandemia, estudos populacionais no mundo todo indicaram um impacto significativo nos números de internações hospitalares e na mortalidade intra-hospitalar de doenças cardiovasculares, que operaram com diminuição e aumento respectivamente. No Brasil, o número de internações por razões cardíacas, entre março e maio de 2020, apresentou redução de 15% de acordo com o DATASUS, enquanto a taxa de letalidade geral apresentou aumento global de 9% de 2019 a 2020. Tal cenário tem como origem uma diminuição da assistência à saúde coronária no país durante a pandemia, cujas demandas modificaram as prioridades dos atendimentos e a procura da população pelos hospitais (NORMANDO *et al.*, 2021).

Na população brasileira, a partir de estudos populacionais, foi possível estimar o quantitativo de indivíduos com mais de 50 anos, junto da ocorrência de multimorbidade, que torna-se risco para Covid-19 grave. No Brasil, percebeu-se maior prevalência das morbidades na população acima de 50 anos as doenças cardiovasculares, seguido de obesidade, artrite e depressão, com pouca variação entre as regiões do Brasil e entre os sexos. Entretanto, de acordo com o Estudo Longitudinal da Saúde dos Idosos Brasileiro (ELSI-Brasil) de 2016, observou-se maior prevalência de multimorbidade nas mulheres em relação aos homens, mostrando maior suscetibilidade à ocorrência de Covid-19 grave na população feminina (POLAT *et al.*, 2021).

Quanto à prática de atividades físicas durante o período pandêmico da Covid-19, foi uma incógnita como proceder e realizar

exercícios em casa, principalmente, em indivíduos que possuem algum tipo de cardiopatia. A indicação da realização da prática de exercícios se dá por questões de bem-estar em saúde e também por ser um dos principais cuidados para o combate à infecção por SARS-CoV-2. O incentivo a essas atividades aeróbicas foi de suma importância aos indivíduos cardiopatas ou que possuem multimorbidade, prioritariamente por serem pessoas em grupo de risco para Covid-19. Exercícios físicos regulares devem ser mantidos, mesmo em isolamento, e, se o indivíduo estiver sintomático para a doença, a prática deve ser suspensa, mas retomada após melhora do quadro clínico (STEIN, 2020).

A relação entre a Covid-19 e as doenças cardiovasculares é intrincada, com evidências substanciais que apontam para a interação complexa entre o vírus SARS-CoV-2 e o sistema cardiovascular. A infecção pelo coronavírus pode levar a uma infecção sistêmica que resulta em complicações cardíacas diretas, como pericardite, miocardite e arritmias, enquanto também aumenta o risco de eventos cardiovasculares em pessoas com doenças preexistentes, como hipertensão, diabetes e obesidade, que são fatores de risco compartilhados entre as duas condições (NORMANDO *et al.*, 2021).

A compreensão aprofundada do manejo das doenças cardiovasculares durante a pandemia da Covid-19 é de extrema importância. O negativo impacto da pandemia sobre o acesso a serviços médicos, potencial sobrecarga do sistema de saúde e o adiamento de procedimentos coloca os pacientes com doenças cardiovasculares em situação vulnerável. Portanto, a compreensão dessa relação complexa é fundamental para orientar estratégias de tratamento, prevenção e cuidados de saúde pública eficazes, especialmente em um cenário

em constante evolução de pesquisa e prática clínica.

Durante a pandemia de Covid-19, houve uma redução na disponibilidade dos serviços de saúde cardiovascular para a população brasileira atendida pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Como resultado, houve uma diminuição nas hospitalizações relacionadas à doença cardiovascular (DCV) e, conseqüentemente, uma elevação na taxa de mortalidade dentro do hospital para esses casos (NORMANDO *et al.*, 2021).

A elevação na taxa de mortalidade durante as internações por DCV destaca a gravidade potencial da Covid-19 em pacientes com DCV. Isso também pode ser atribuído ao atraso dos pacientes em buscar ajuda médica, levando a admissões hospitalares em estágios avançados da condição de saúde (NORMANDO *et al.*, 2021).

Portanto, o objetivo deste estudo é investigar e fornecer diretrizes eficazes para o manejo das doenças cardiovasculares durante a pandemia de Covid-19, visando reduzir complicações, otimizar o tratamento e promover a saúde cardiovascular da população em meio a esse cenário desafiador.

MÉTODO

Trata-se uma revisão bibliográfica, com intuito de pesquisar os fatores no que concerne sobre o manejo das doenças cardiovasculares na pandemia da Covid-19, sob o ponto de vista teórico, através de materiais que foram publicados sobre o tema, mediante análise e interpretação da literatura, de forma ampla com foco na descrição e discussão do tema proposto dentro do trabalho. A pesquisa foi realizada no período de 2020 a 2022, por meio de buscas na base de dados SciELO. Foram utilizados os descritores: doenças cardiovasculares, Covid-19 e manejo. Desta busca, foram encontrados

53 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas espanhol, inglês e português, publicados no período de 2020 a 2022, que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão, revisão sistemática, ensaios clínicos e meta-análises disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: trabalhos repetidos, disponibilizados na forma de resumo, estudos que não possuíam como enfoque do manejo das doenças cardiovasculares na pandemia da Covid-19, e também os estudos que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção, restaram 18 artigos, os quais foram submetidos à leitura minuciosa para coleta de dados. Além disso, também foram utilizados livros, revistas e sites para detalhar as informações acerca desse assunto. Os resultados foram apresentados de forma descritiva.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A doença cardiovascular é decisiva como fator de risco e condicionamento para o prognóstico da Covid-19, destacando-se a hipertensão arterial sistêmica como mais a prevalente, e a faixa etária avançada como fator mais relevante quanto à letalidade. Além disso, a inflamação viral pode levar a problemas cardiovasculares precoces, como miocardite e isquemia, e aumentar o risco de eventos vasculares agudos devido à alta capacidade trombogênica do vírus, tanto nas veias quanto nas artérias. Nesse contexto, a ressonância magnética cardíaca (RMC) é um exame relevante para classificação da afecção cardíaca nesse preâmbulo de infecção e para projeção de tratamentos (TEIXEIRA & PINTO, 2020).

A autoavaliação do estado de saúde, da fragilidade e das atividades básicas do cotidiano

auxilia na determinação da gravidade das condições de saúde. Nesse âmbito, as doenças cardiovasculares e a obesidade mostram-se como situações de saúde mais frequentes de agravo em relação à infecção por Covid-19 (NUNES *et al.*, 2020).

Cerca de 10% dos casos de comorbidades evidentes em grande escala nos doentes por infecção do Covid-19 são marcados por evolução para miocardite, sendo 22% deles estados críticos. Isso se dá pelo fato de que os receptores da enzima conversora de angiotensina (ECA) são alvos de ação da Covid-19 e são, justamente, os inibidores de ECA e bloqueadores dos receptores da angiotensina os essenciais para o manejo de doenças cardiovasculares, como a hipertensão e da insuficiência cardíaca (ASKIN *et al.*, 2020).

Entretanto, embora a porta de entrada do vírus ao organismo possa ser facilitada pelo aumento no número de receptores pelo uso desses medicamentos que envolvem a ECA, não há evidências científicas suficientes para a interrupção desse tratamento. Contudo, acredita-se que haja correlação, após essas evidências, entre a Covid-19 e os danos ao músculo cardíaco, e condições cardiovasculares subjacentes, portanto, podem providenciar um prognóstico pior, sendo necessária a orientação pelos cardiologistas sobre os cuidados necessários nessas circunstâncias (FERRARI, 2020).

O estudo demonstra uma redução da assistência cardiovascular durante o período da pandemia da Covid-19, especialmente no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Os resultados indicam que nos primeiros meses houve um decréscimo de 15% na taxa de internações por doenças cardiovasculares (DCV) e de 9% no total de óbitos hospitalares por DCV, além de um aumento na taxa de letalidade intra-hospitalar por DCV desses

pacientes durante a pandemia. A diminuição das hospitalizações foi mais perceptível durante os meses de abril e maio, possivelmente devido ao receio da população em contrair o vírus e à reestruturação dos recursos de saúde para dar prioridade à pandemia. Além disso, a redistribuição de profissionais de saúde para lidar com a Covid-19 impactou o atendimento de outras condições médicas, incluindo as doenças cardiovasculares (DCV). O estudo reconhece limitações, como a análise restrita à população atendida pelo SUS, não sendo possível generalizar para toda a população brasileira e aponta para a vulnerabilidade da população assistida pelo SUS devido ao menor controle dos fatores de risco cardiovascular e ao acesso limitado a medicamentos de qualidade. O curto período de análise (3 meses) destaca a necessidade de estudos futuros para validar essas descobertas em comparação com outros períodos (NORMANDO *et al.*, 2021).

Foi observado um aumento progressivo nas taxas de óbitos em domicílio pela Covid-19, principalmente em março de 2020, quando a pandemia foi declarada pela Organização Mundial da Saúde. Embora a maioria dos casos de Covid-19 apresentem sintomas leves ou sejam oligossintomáticos, até 20% requerem hospitalização e as taxas de mortalidade para tais casos podem chegar a 80%. A pandemia tem gerado medo de buscar assistência médica e serviços essenciais, o que pode atrasar o tratamento de outras doenças. Houve uma redução na procura por atendimento em unidades de saúde durante a pandemia. É essencial fortalecer a atenção básica para evitar o colapso do sistema de saúde, garantir o acompanhamento das doenças crônicas e educar a população sobre a importância do cuidado à saúde, mesmo durante a pandemia. A alta taxa de óbitos em domicílio destaca a necessidade de vigilância aprimorada e reforço

nas medidas de segurança durante a pandemia. No entanto, o estudo aponta uma limitação devido à falta de informações sobre comorbidades em uma parte significativa da amostra (GUIMARÃES *et al.*, 2021).

Além disso, é importante destacar que há diferentes perfis epidemiológico-nutricionais que tendem a se diferenciar em sua situação epidemiológica de Covid-19. As estratégias contra a Covid-19 devem levar em consideração as características epidemiológico-nutricionais e sociodemográficas de base. Durante a pandemia a maior incidência e letalidade se mostrou no perfil “consolidação da tríade obesidade-sedentarismo-doenças cardio-metabólicas” associado a condições socioeconômicas desfavoráveis. Isso destaca a necessidade de políticas integradas para enfrentar a interconexão entre a epidemiologia cardiovascular e Covid-19, especialmente em contextos heterogêneos (SCRUZZI *et al.*, 2021).

A existência de problemas cardiovasculares (DCV) em pessoas que contraíram o Covid-19 parece estar relacionada a um desfecho clínico menos favorável, o que ocasiona em uma taxa de mortalidade mais alta. Os registros indicam que a lesão cardíaca súbita, o choque cardíaco e arritmias ocorreram em 7,2%, 8,7% e 16,7% dos pacientes após a infecção por Covid-19, respectivamente. É importante ressaltar que a permanência em uma UTI pode agravar a incidência dessas complicações. Pessoas com condições médicas preexistentes também tendem a desenvolver formas mais graves da doença, necessitando de intervenções médicas adicionais (PAIVA *et al.*, 2021).

A pandemia de Covid-19 teve impactos significativos na mortalidade de várias doenças sob uma perspectiva global, com destaque para as doenças cardiovasculares (DCV). No Brasil, o primeiro caso da doença foi confirmado em

fevereiro de 2020, e a primeira morte foi registrada em março do mesmo ano. Até abril de 2021, quase um ano e dois meses após o início da pandemia, o país acumulava cerca de 14 milhões de casos confirmados e aproximadamente 373 mil óbitos, resultando em uma taxa de letalidade de 2,7%. Adicionalmente, o Brasil enfrentou desafios políticos e econômicos desde o início da pandemia, o que dificultou ainda mais o controle da doença. Neste contexto, observou-se uma redução no número absoluto de mortes em hospitais, ao mesmo tempo em que houve um aumento na mortalidade hospitalar devido a DCV em 2020. Esses efeitos variaram entre as diferentes macrorregiões e estados do país (ARMSTRONG *et al.*, 2022).

Outrossim, é relevante salientar que as doenças cardiovasculares (DCV) apresentaram maior variação em diferentes regiões do Brasil durante o período em questão. Na Região Norte, essa variação foi de -2,2%, enquanto nas regiões Sudeste e Sul, atingiu -10,5%. No mesmo período de 2020, foi observado um aumento no número de óbitos que tinham as DCV como comorbidade em casos de câncer, totalizando 18.133 óbitos, e em casos de doenças cardiovasculares, 188.204 óbitos. Esse aumento indicou um excesso proporcional de mortes em comparação aos dados de 2019. É importante destacar que, ao contrário das demais regiões do Brasil, a região Norte tinha uma tendência de aumento na mortalidade por DCV e câncer nos anos anteriores à pandemia. Essa tendência prévia pode ter contribuído para os maiores índices de óbitos observados com essas doenças atuando como comorbidades durante o período da pandemia (JARDIM *et al.*, 2022).

Em 2020, na América Latina, observou-se uma notável queda nos procedimentos de diagnóstico relacionados a doenças cardiovas-

culares. Essa redução não se correlacionou principalmente com um aumento na incidência de Covid-19, mas com as medidas de distanciamento social adotadas na região. Além disso, foi evidenciada uma diminuição no número total de óbitos em ambientes hospitalares, enquanto o Brasil experimentou um aumento na mortalidade hospitalar decorrente de doenças cardiovasculares no mesmo ano, logo após o início da pandemia de Covid-19. As intervenções médicas e consultas eletivas foram adiadas, priorizando questões relacionadas à pandemia. Essa medida foi adotada para evitar que os pacientes en-frentassem um risco excessivo de infecção em hospitais e clínicas (CERCI *et al.*, 2022).

De acordo com Oliveira (2020), a pandemia da Covid-19 foi grande responsável por gerar desequilíbrios em patologias previamente compensadas. Isto ocorreu por perda da orientação clínica continuada para acompanhamento de condições passíveis de controle mediante medicação, como quadros de hipertensão arterial ou insuficiência cardíaca. Além disso, o receio em comparecer aos serviços de urgência durante o período pandêmico também levou ao agravamento de quadros que necessitam de intervenção precoce para melhor prognóstico, como os infartos do miocárdio e acidentes vasculares encefálicos. Ressalta-se ainda que a divulgação de que a população com comorbidades crônicas e patologias cardiovasculares, especialmente os idosos, constituíam um grupo de risco para Covid-19, contribuiu significativamente para o quadro de medo em comparecer aos serviços de urgência. Contudo, também foi possível observar redução na procura de diversos outros serviços hospitalares ligados à especialidade cardiovascular em hospitais de referência, como redução de 70% em consultas presenciais e de 60% em exames (OLIVEIRA *et al.*, 2020).

Apesar da doença pulmonar aguda ser o principal problema relacionado à mortalidade e morbidade em pacientes com Covid-19, estudos disponíveis indicam que aproximadamente 20% dos pacientes com a doença também desenvolveram lesões no miocárdio. Além disso, nota-se o aumento no distúrbio de repolarização miocárdica, com ênfase no prolongamento da repolarização ventricular, em pacientes com pneumonia grave. Não é possível afirmar que as alterações eletrocardiográficas estejam diretamente relacionadas com a infecção causada por Covid-19, mas é evidente que possuem vínculo com os quadros mais graves da doença (KOC *et al.*, 2020).

É possível observar a relação entre inflamação e trombose em pacientes com Covid-19 e o surgimento do *strain* do ventrículo direito no ECG, destacando a viabilidade deste exame que além de ser econômico, seguro e rápido, pode ser utilizado na avaliação e monitoramento de pacientes com Covid-19, quanto à sua gravidade de inflamação, dano cardíaco e prognóstico. Vale destacar que os autores não identificaram relação entre a idade dos pacientes e os danos cardíacos (POLAT *et al.*, 2021).

Observou-se notória mudança nos padrões de mortalidade. Isso porque a Covid-19 atuou como causa de morte competitiva, ocasionando a migração da causa básica da morte dos casos, até então, prevalentes de câncer e doença cardiovascular, de modo que os pacientes que teriam maior risco de óbito por essas doenças, acabam tendo suas mortes antecipadas pela Covid-19, implicando no excesso de óbitos por câncer e doença cardiovascular como comorbidade em 2020 (JARDIM *et al.*, 2022).

Ademais, tendo em vista que pacientes com comorbidades e doenças crônicas, como as já citadas doenças cardiovasculares e oncológicas, apresentam maior risco de prognóstico ruim

ante a infecção por Covid-19. Elenca-se, nesse contexto, os benefícios do uso de termografia infravermelha em unidades de saúde, dentre as quais ser uma tecnologia livre de radiação, barata, não-invasiva e sem contato, que pode ser usada para triagem em massa de pacientes e visitantes, permitindo o rápido isolamento de pessoas febris, reduzindo a ocorrência de infecções cruzadas entre aqueles pacientes e os acometidos por Covid-19 (CASTRO *et al.*, 2021).

O quadro clínico de uma pessoa acometida com Covid-19 é um fator determinante para possíveis agravantes do quadro, tendo em vista o relato do paciente que foi acometido com a doença e evoluiu para um quadro irreversível de alterações cardíacas. Desse modo, ressalta-se que a ligação da junção de cuidado mais extremo em pacientes que ao apresentarem comorbidade e se encontrarem com uma possível infecção do SARS-CoV-2 devem ter um tratamento direcionado para a não evolução de quadros cardíacos, tendo em vista o caráter evolutivo da doença para casos irreversíveis, acarretando, assim, o óbito (RENTE *et al.*, 2020).

A observação de exercícios físicos e qualidade de vida é essencial para toda população visto que suas melhorias acarretam índices mais saudáveis e decrescem o sedentarismo. Na população que sofre algum tipo de cardiopatia, torna-se ainda mais essencial. O atrelamento da pandemia aos casos mais recorrentes de óbito em certos nichos populacionais demonstrou sua importância no que tange o processo de melhorias em pessoas acometidas por doenças cardiológicas. Em tempos pandêmicos, isto foi uma variável de melhora nesses tipos de pacientes (STEIN, 2020).

Os números de casos de Covid-19 no estado do Maranhão atrelam-se diretamente ao quan-

titativo populacional, visto que a maioria dos casos se estabeleceu na capital e nas grandes cidades, de maneira que o fluxo do vírus se tornou mais circulante. Observa-se a qualidade de tratamento entre um mesmo estado: enquanto a capital maranhense conseguiu reverter grandes números de casos, a discrepância acontecia no interior, onde o tratamento contava com uma estrutura mais deficiente de insumos e mão de obra para o período pandêmico. Portanto, necessita-se de investimentos e celeridade nos repasses para o tratamento dessas infecções (ALMEIDA *et al.*, 2020).

É notável observar que os estudos indicam certos grupos mais incidentes para os casos mais graves da infecção por SARS-CoV-2, idosos, imunodeprimidos, gestantes são alguns dos que podem sofrer com as patologias mais graves dessa doença. As multimorbidades atreladas à idade avançada podem ser um fator desastroso para uma infecção pelo vírus da Covid-19. O estudo buscou mostrar como isso se alinha e como isso pode se mostrar em suas fisiopatologias (NUNES *et al.*, 2020).

CONCLUSÃO

Portanto, é inegável ressaltar que as doenças cardiovasculares possuem uma correlação com a Covid-19, sendo atuantes como um fator de risco ou como uma consequência precoce associada à infecção viral.

De acordo com a importância dos estudos realizados para compor esta revisão bibliográfica, pode-se observar que houve alterações no manejo das doenças cardiovasculares durante a pandemia de Covid-19. Ocorreu uma diminuição das hospitalizações durante os primeiros meses da pandemia e esse fato não advém do declínio de patologias cardiovasculares, mas é explicado pela redução da procura por atendimento médico em unidades

de saúde em decorrência do receio de sofrer a infecção por SARS-CoV-2, por parte dos pacientes cardiopatas ou com outras comorbidades, e pela priorização de casos de Covid-19, o que foi observado por meio da diminuição na quantidade de consultas nas especialidades como a cardiologia, acarretando na diminuição da assistência aos cardiopatas e do diagnóstico de novos casos de doenças cardiovasculares, mesmo as associadas a essa infecção.

Além disso, cabe ressaltar que a divulgação de que doenças crônicas e cardiovasculares constituíam fatores de risco para Covid-19 favoreceu consideravelmente para o quadro de medo em comparecer aos serviços de urgência em virtude do aconselhamento à procura de atendimento apenas em casos de apresentação de sintomas preocupantes. Essas atitudes foram utilizadas com o intuito de reduzir os riscos de exposição dos pacientes a infecção pelo vírus em ambientes hospitalares e clínicas. Como resultado, a revisão mostrou a ocorrência de aumento da mortalidade hospitalar e em domicílio e atraso em diagnósticos de DCV, bem como ocorreu a descompensação de doenças previamente controladas e agravamento de quadros de internação precoce devido à interrupção no acompanhamento médico continuado durante o período em questão.

Ademais, a partir da análise da revisão, convém destacar a relação entre o desenvolvimento de complicações cardíacas e agravamento de doenças cardiovasculares preexistentes associadas à infecção do Covid-19, as quais foram relacionadas com aumento do índice de mortalidade e morbidade em situações onde há maior interação entre o SARS-CoV-2 com o ECA2, haja vista a facilitação da entrada do vírus pelo aumento do número de receptores ECA2. Porém, ainda não há evidências suficientes entre a interação entre

os medicamentos e o vírus para que ocorra alteração do protocolo da utilização de IECAs, sendo necessário empreender mais pesquisas nesse viés.

Diante da análise bibliográfica, algumas alternativas para o manejo de doenças cardiovasculares seriam manter o contato com os pacientes cardiopatas para que não ocorra a descompensação da DCV, bem como orientar sobre a necessidade da realização de exercícios físicos e hábitos alimentares adequados, uma vez que é comprovado que diminuem a incidência de emergências cardiológicas, muitas vezes devido ao controle de comorbidades associadas. Além disso, recomenda-se

incentivar a procura por atendimento caso sintomas característicos sejam observados, mas tomando as devidas precauções para evitar a infecção por SARS-CoV-2.

Por fim, destaca-se que o manejo das doenças cardiovasculares na pandemia do Covid-19 foi de suma importância para salvar vidas, minimizar complicações e impedir possíveis sequelas decorrentes desta infecção viral. Nesse sentido, é imprescindível que estratégias de manejo e tratamento sejam continuamente avaliadas e aprimoradas, priorizando uma abordagem holística e individualizada no cuidado do paciente com DCV.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALMEIDA, J.S. *et al.* Caracterização epidemiológica dos casos de Covid-19 no Maranhão: uma breve análise. SciELO PrePrints, 2020. doi: 10.1590/scielopreprints.314.
- ARMSTRONG, A.C. *et al.* Excesso de mortalidade hospitalar por doenças cardiovasculares no Brasil durante o primeiro ano da pandemia de COVID-19. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 119, p. 37, 2022. doi: 10.36660/abc.20210468.
- ASKIN, L. *et al.* O efeito da doença de coronavírus 2019 nas doenças cardiovasculares. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 114, p. 817, 2020. doi: 10.36660/abc.20200273.
- CASTRO, R.R.T. *et al.* Termografia infravermelha para redução do risco de infecções cruzadas nosocomiais durante a pandemia de COVID-19. Millenium - Revista de Tecnologias Educacionais e Saúde, v. 14, p. 11, 2021. doi: 10.29352/MILL0214.20456.
- CERCI, R.J. *et al.* O impacto da COVID-19 no diagnóstico de doenças cardíacas na América Latina: uma subanálise do INCAPS COVID. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 118, p. 745, 2021. doi: 10.36660/abc.20210388.
- FERRARI, F. COVID-19: dados atualizados e sua relação com o sistema cardiovascular. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 114, p. 823, 2020. doi: 10.36660/abc.20200215.
- GUIMARÃES, N.S. *et al.* Aumento de óbitos domiciliares devido a parada cardiorrespiratória em tempos de pandemia de COVID-19. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 116, p. 266, 2021. doi: 10.36660/abc.20200547.
- JARDIM, B.C. *et al.* Covid-19 no Brasil em 2020: impacto nas mortes por câncer e doenças cardiovasculares. Revista de Saude Publica, v. 56, 2022. doi: 10.11606/s1518-8787.2022056004040.
- KOC, M. *et al.* A gravidade da doença afeta os parâmetros de repolarização ventricular em pacientes com COVID-19. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 115, p. 907, 2020. doi: 10.36660/abc.20200482.
- NORMANDO, P.G. *et al.* Redução na hospitalização e aumento na mortalidade por doenças cardiovasculares durante a pandemia da COVID-19 no Brasil. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 116, p. 371, 2021. doi: 10.36660/abc.20200821.
- NUNES, B.P. *et al.* Multimorbidade e população em risco para COVID-19 grave no Estudo Longitudinal da Saúde dos Idosos Brasileiros. Cadernos de Saude Publica, v. 36, e00129620, 2020. doi: 10.1590/0102-311x00129620.
- OLIVEIRA, M. *et al.* A cardiologia na pandemia COVID-19: que impacto na atividade clínica? Gazeta Médica, v. 7, p. 101, 2020. doi: 10.29315/gm.v7i2.348.
- PAIVA, K.M. *et al.* Prevalência e fatores associados à SRAG por COVID-19 em adultos e idosos com doença cardiovascular crônica. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 117, p. 968, 2021. doi: 10.36660/abc.20200955.
- POLAT, V. *et al.* Relação entre os sinais de strain do ventrículo direito no eletrocardiograma e níveis de biomarcadores associados à gravidade da pneumonia por COVID-19. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 117, p. 728, 2021. doi: 10.36660/abc.20200724.
- RENTE, A. *et al.* Coronavírus e o coração: um relato de caso sobre a evolução da COVID-19 associado à evolução cardiológica. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 114, 839, 2020. doi: 10.36660/abc.20200263.
- SCRUZZI G.F. *et al.* Perfiles de transición epidemiológica-nutricional y carga de morbi-mortalidad por COVID-19 en Argentina: un estudio ecológico. Cadernos de Saude Publica, v. 37, e00345920, 2021. doi: 10.1590/0102-311x00345920.
- STEIN, R. Exercício físico em pacientes cardiopatas e na população em tempos de coronavírus. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 114, p. 827–828, 2020. doi: 10.36660/abc.20200281.
- TEIXEIRA, T. & PINTO, F. Ressonância magnética cardíaca no surto de COVID-19: essencial ou acessória? Gazeta Médica, v. 7, p. 119, 2020. doi: 10.29315/gm.v7i2.325.

CAPÍTULO 24

BAXDROSTAT: UM INIBIDOR DA SÍNTESE DE ALDOSTERONA E POTENCIAL TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO RESISTENTE

GUSTAVO MAURICIO ALMEIDA ANDRADE¹
ADRIANO ARAÚJO AIRES¹
JOÃO PAULO CARVALHO FIGUEIRA¹
SAMUEL TOLEDO FILHO¹

1. Discente – Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora.

Palavras-chave:
Baxdrostat; Aldosterona; Hipertensão.

INTRODUÇÃO

De acordo com as Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (2020), a hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma doença crônica não transmissível, multifatorial, que depende de fatores genéticos/epigenéticos, ambientais e sociais. A HAS é definida pela presença persistente de pressão arterial (PA) elevada, ou seja, pressão arterial sistólica (PAS) maior ou igual a 140 mmHg e/ou a pressão arterial diastólica (PAD) maior ou igual a 90 mmHg, medidas com a técnica correta, em pelo menos duas ocasiões diferentes, na ausência de utilização de fármaco anti-hipertensivo.

Em setembro de 2023, a Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou seu primeiro relatório sobre os efeitos globais devastadores da HAS. De acordo com o documento, a HAS atinge um terço dos adultos em nível global, e está associada a diversas patologias. Segundo as Diretrizes Brasileiras de HA (2020), a HAS pode ser classificada em três estágios, de acordo com os níveis de PA aferidos. A HAS estágio 1 é definida como PAS de 140 a 159 mmHg e/ou PAD entre 90 e 99 mmHg. Já o estágio 2 é definido por PAS de 160 a 179 mmHg e/ou PAD de 100 a 109 mmHg. Por fim, a HAS estágio 3 consiste em PAS maior ou igual a 180 mmHg e/ou PAD maior ou igual a 110 mmHg. Quanto maior o estágio da doença, maior é o risco de desenvolvimento de complicações e outras doenças para o paciente hipertenso.

O objetivo do presente estudo é avaliar as perspectivas de uso do fármaco baxdrostat, inibidor de aldosterona sintase. O fármaco, atualmente, se encontra sendo testado em ensaio clínico em fase 3, mas já apresentou

potencial de significativa redução na PA. Sua utilização torna-se especialmente relevante no contexto da hipertensão arterial sistêmica resistente (HAR), condição que compreende, aproximadamente, 10% dos pacientes com HAS (AZZAM *et al.*, 2023). Dessa forma, é imprescindível o desenvolvimento de novos fármacos, como o baxdrostat, para controle dessa condição.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa realizada no período de setembro de 2023 a outubro de 2023, por meio de pesquisas na base de dados MEDLINE com o mecanismo de busca da Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde (BVS-MS). Na busca, utilizou-se a palavra-chave *Baxdrostat*. Foram encontrados 17 artigos, sendo que todos foram publicados entre os anos de 2022 e 2023.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês ou português e disponíveis gratuitamente on-line e na íntegra. Excluiu-se duplicatas e aqueles inadequados ao objetivo proposto. Após leitura detalhada dos resumos das produções científicas, foram selecionados quatro artigos, sendo dois deles resultados de fase 1 e 2 dos ensaios clínicos do Baxdrostat. Os objetivos e conclusões dos estudos selecionados são detalhados no **Quadro 24.1**.

As Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (2020) e as produções científicas de Dogra *et al.* (2023), Mancina *et al.* (2019), Whelton *et al.* (2017), Lainscak *et al.*, (2015), GBD (2015) e Lewington *et al.* (2002) foram utilizadas como fontes adicionais de pesquisa bibliográfica, para fins de contextualização do problema e definição da HAR.

Quadro 24.1 Referências, objetivos e conclusão dos trabalhos selecionados

Autores e ano de publicação	Objetivos	Conclusão
Freeman <i>et al.</i> (2023)	Estudo de fase 1: ensaio clínico randomizado, duplo-cego. Avaliar a segurança, tolerabilidade, farmacocinética e farmacodinâmica do baxdrostat após administração oral, uma vez por dia, ao longo de um período de 10 dias em participantes submetidos a uma dieta normal ou com baixo teor de sal.	A administração oral de baxdrostat foi segura e bem tolerada por todos os participantes, resultando em aumentos proporcionais à dose na concentração plasmática de baxdrostat, com uma meia-vida que apoia a administração diária. A ausência de efeito sobre o cortisol demonstrou o bloqueio seletivo da síntese de aldosterona.
Freeman <i>et al.</i> (2023)	Estudo de fase 2: ensaio clínico randomizado, duplo-cego. Examinar a eficácia e segurança do baxdrostat em pacientes com hipertensão resistente, com 18 anos ou mais e que apresentavam uma pressão arterial média de pelo menos 130/80 mmHg quando sentados.	A administração oral de baxdrostat levou a alterações dependentes da dose na pressão arterial sistólica de -20,3 mmHg, -17,5 mmHg, -12,1 mmHg e -9,4 mmHg nos grupos de 2 mg, 1 mg, 0,5 mg e placebo, respectivamente. Nenhum evento adverso grave foi atribuído ao baxdrostat.
Forzano <i>et al.</i> (2022)	Evidenciar a relevância da hipertensão resistente no contexto de saúde mundial e fazer uma breve análise do panorama dos fármacos inibidores seletivos da aldosterona sintase.	O baxdrostat, um inibidor seletivo da aldosterona sintase, demonstra uma redução substancial tanto na pressão arterial sistólica quanto diastólica em pacientes com hipertensão resistente, consolidando-se como uma ferramenta inovadora e eficaz no tratamento dessa condição.
Azzam <i>et al.</i> (2023)	Detalhar a definição e o cenário atual da hipertensão resistente no mundo, tendo em vista a necessidade terapêutica não atendida pelos fármacos convencionais. Resumir as evidências recentemente publicadas sobre novos medicamentos anti-hipertensivos e a denervação renal.	As recentes publicações de dois ensaios clínicos de farmacoterapia de referência, BrigHTN e PRECISION, oferecem perspectivas animadoras para futuras opções terapêuticas no contexto da hipertensão resistente e ampliam as visões sobre sua fisiopatologia.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A hipertensão arterial sistêmica

A HAS, uma condição multifatorial, apresenta diferentes impactos sobre os sistemas do organismo, sendo um importante fator de risco de mortalidade e morbidade (Lancet *et al.*, 2016). Segundo as Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, a HAS possui, em sua fisiopatologia, associação com risco aumentado para cardiopatia isquêmica, acidente vascular encefálico (AVE), doença renal crônica (DRC) e mortalidade precoce. Quantitativamente, o risco para tais doenças inicia-se a partir de valores de 115 mmHg de (PAS) ou 75 mmHg de PAD. Sendo que, a cada 20 mmHg de elevação da PAS ou 10 mmHg de PAD, ocorre

a duplicação do risco (LEWINGTON *et al.*, 2002).

Nesse sentido, medidas de controle da PA são imprescindíveis. O tratamento não medicamentoso está relacionado com o controle de fatores como tabagismo, obesidade, qualidade da dieta e frequência de atividade física. Todavia, a maioria dos pacientes hipertensos necessita de fármacos em adição às modificações do estilo de vida adequação das metas pressóricas (WHELTON *et al.*, 2017).

Atualmente, a terapêutica farmacológica da HAS envolve cinco principais classes de fármacos anti-hipertensivos, diuréticos (DIU), bloqueadores dos canais de cálcio (BCC), inibidores de enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores da

angiotensina II (BRA) e betabloqueadores (BB). Esses fármacos apresentam importante redução de desfechos cardiovasculares fatais e não fatais, provenientes, sumariamente, em decorrência da redução dos níveis pressóricos (WHELTON *et al.*, 2017). A monoterapia, é tida como estratégia anti-hipertensiva inicial para pacientes com HAS estágio 1 com risco CV baixo (WILLIAMS *et al.*, 2018). Todavia, o início do tratamento com combinação de fármacos em doses fixas associa-se com redução do risco de desfechos cardiovasculares e mais rápido alcance da meta pressórica, bem como proteção de órgãos-alvo em relação ao tradicional tratamento com monoterapia (MANCIA *et al.*, 2019).

Quando a terapia anti-hipertensiva não alcança a meta pressórica com o uso de pelo menos três fármacos anti-hipertensivos de classes distintas, incluindo um diurético, classifica-se a HAS como HAR (FORZANO *et al.*, 2022). As recomendações atuais indicam o uso da espironolactona como quarto fármaco de escolha no contexto da HAR. Entretanto, alguns dos efeitos adversos deste poupador de potássio incluem: redução da síntese de testosterona, hipercalemia, ginecomastia, irregularidades no ciclo menstrual e sangramento uterino anormal. Estes efeitos estão relacionados com eventos decorrentes do bloqueio não seletivo de diferentes receptores de hormônios esteroides (LAINSCAK *et al.*, 2015). Com o intuito de trazer uma alternativa aos efeitos adversos do tratamento convencional e o controle da PA naqueles em que os fármacos atuais não são eficazes, estudos relacionados à enzima aldosterona sintase e seu efeito no controle da HAS têm sido realizados. O fármaco baxdrostat, atualmente em fase 3 de estudos clínicos, é o fármaco da classe dos inibidores da aldosterona sintase com os resultados mais promissores (FREEMAN *et al.*, 2023).

Farmacodinâmica e farmacocinética

A aldosterona é um componente elementar do sistema renina-angiotensina-aldosterona. É produzida na zona glomerulosa do córtex adrenal. Sua produção é estimulada frente à angiotensina II ou altas concentrações extracelulares de potássio ou hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). A partir da ativação do receptor mineralocorticoide, a aldosterona participa da regulação da homeostase de fluidos e eletrólitos, promovendo vasoconstrição do músculo liso vascular e aumento da reabsorção de água e sódio pelos rins. A enzima que participa da síntese da aldosterona é a aldosterona sintase, também conhecida como CYB11B2 (FREEMAN *et al.*, 2023).

A associação entre aldosterona plasmática elevada e diminuição da sobrevida a longo prazo foi demonstrada em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC), infarto agudo do miocárdio (IAM) e doença arterial coronariana fora do contexto de IAM ou ICC.

Os níveis elevados de aldosterona de forma crônica se relacionam à hipocalemia e à elevação da reabsorção de sódio e retenção de líquidos. Esses fatores resultam, independentemente da PA, não só em aumento da PA, como também da inflamação, danos a órgãos-alvo, fibrose, eventos cardiovasculares, como hipertrofia ventricular, e eventos renais adversos, como progressão da insuficiência renal. Portanto, concluiu-se que a inibição da síntese de aldosterona, como por meio do bloqueio da atuação da enzima aldosterona sintase, constitui uma estratégia terapêutica promissora para o controle da PA e redução de danos aos órgãos-alvo (FREEMAN *et al.*, 2023).

A aldosterona sintase tem sido um alvo farmacológico para o tratamento da HAS há várias décadas. Conforme demonstrado por

estudos pré-clínicos e clínicos em humanos, o baxdrostat é um inibidor altamente potente, seletivo e competitivo dessa enzima. Tanto *in vitro*, como *in vivo*, o fármaco apresentou uma elevada taxa de seletividade para a aldosterona sintase em comparação com a enzima altamente homóloga responsável pela síntese do cortisol 11 β -hidroxilase (CYP11B1), cuja sequência é 93% similar com a aldosterona sintase. Em estudos pré-clínicos e de fase 1, o baxdrostat apresentou seletividade de 100:1 para essa inibição enzimática, e em vários níveis de dose, reduziu os níveis plasmáticos de aldosterona, mas não os níveis de cortisol, evitando, assim, o desenvolvimento de efeitos colaterais importantes associados ao hormônio (FREEMAN *et al.*, 2022).

Quanto à farmacocinética do medicamento, é importante ressaltar que com doses crescentes do medicamento, houve aumento proporcional dos níveis plasmáticos, com concentração máxima observada após 4 horas da administração e uma meia-vida média de 26 a 31 horas. A meia-vida indica uma administração de uma vez por dia.

Independentemente da dieta, houve uma redução dose-dependente da aldosterona plasmática com doses de baxdrostat maiores que 1,5 mg. Essa redução foi sustentada em aproximadamente 51 a 73% no dia 10. A redução dose-dependente da aldosterona plasmática e a ausência de efeito sobre o cortisol comprovam o bloqueio seletivo da aldosterona sintase. Durante o estudo, o fármaco não impactou de forma significativa nos níveis plasmáticos de cortisol e resultou em diminuições ligeiras dependentes da dose nos níveis plasmáticos de sódio e aumentos nos níveis de potássio (FREEMAN *et al.*, 2023).

Eficácia

Atualmente, foram realizados dois ensaios de fase clínicos para o fármaco baxdrostat, sendo que a terceira fase de estudo encontra-se em desenvolvimento. O ensaio de fase 1 foi conduzido em 56 indivíduos saudáveis que receberam doses crescentes do fármaco. Os principais objetivos dessa fase foram definir segurança, tolerabilidade e os aspectos da farmacocinética e farmacodinâmica do baxdrostat durante um período de administração oral de 10 dias. Ao final do estudo prospectivo, foi demonstrado que o baxdrostat apresentou boa tolerabilidade e elevada seletividade na inibição da aldosterona sintase (FREEMAN *et al.*, 2022). Ademais, este fármaco apresentou bom potencial como opção terapêutica para distúrbios associados a níveis elevados de aldosterona como o aldosteronismo primário, sem interferir, contudo, na síntese de cortisol.

O objetivo do ensaio de fase 2 foi tratar por 12 semanas um grupo randômico de pacientes que apresentavam HAR, com valores de pressão superiores ou iguais à 130/80 mmHg e que realizavam tratamento farmacológico com pelo menos três agentes anti-hipertensivos, incluindo um diurético. Ele se tratou de um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e baseado na variação de dose. Dos indivíduos participantes, apenas 248 pacientes completaram o ensaio, sendo que estes receberam, ao longo do estudo, doses de 2 mg, 1 mg e 0,5 mg do baxdrostat. Houve redução dose dependente da PAS de -20.3 mmHg, -17.5 mmHg e -12.1 mmHg, respectivamente, enquanto a redução do grupo placebo foi de -9.4 mmHg. Desse modo, o ensaio de fase 2 constatou o papel promissor do fármaco inibidor de aldosterona sintase como redutor de PAS e PAD em pacientes com HAR ao

tratamento convencional (FREEMAN *et al.*, 2023).

A fase 3 do estudo em andamento tem múltiplos objetivos interligados. Em primeiro lugar, busca-se realizar testes em larga escala do fármaco, uma abordagem que se diferencia dos estudos anteriores, que se basearam principalmente em pacientes saudáveis ou pequenos subgrupos de indivíduos. Além disso, o estudo visa avaliar a efetividade a longo prazo do baxdrostat na redução dos níveis de aldosterona, levando em consideração a observação de uma possível redução da eficácia em gerações anteriores dessa classe farmacológica.

Outro foco importante é observar o papel do baxdrostat no tratamento do aldosteronismo primário e compará-lo com as medicações antagonistas de receptores de mineralocorticoides já existentes. Além disso, o estudo procura determinar o impacto desse fármaco no controle da HAS, avaliando se há benefícios significativos em iniciar o tratamento preventivamente, em comparação com o tratamento exclusivo de pacientes com HAR. Esta abordagem abrangente visa fornecer informações valiosas sobre a eficácia e o potencial desse medicamento no contexto do tratamento de distúrbios relacionados à aldosterona e HAS.

Segurança e efeitos colaterais

No ensaio de fase 1, o baxdrostat se mostrou seguro e bem tolerado, induzindo uma redução dependente da dose na aldosterona plasmática, mas não no cortisol (FORZANO *et al.*, 2022). No estudo, não houve mortes ou eventos adversos graves, e os eventos adversos relacionados ao tratamento com baxdrostat foram considerados como de baixa gravidade (FREEMAN *et al.*, 2023).

No ensaio de fase 2 não ocorreram mortes e nenhum evento adverso grave foi atribuído ao baxdrostat. Também não foram registrados casos de insuficiência adrenocortical. Dois pacientes apresentaram aumentos dos níveis de potássio para 6.0 mmol por litro ou mais, havendo a suspensão do medicamento. Entretanto, após a retirada e reintrodução do baxdrostat, não houve a recidiva desse efeito colateral (FREEMAN *et al.*, 2022).

Porém, algumas limitações dos estudos relacionam-se ao fato de que pacientes com taxa de filtração glomerular estimada < 45 ml/min/1,73 m foram excluídos. Pacientes com PAS média sentada ≥ 180 mmHg ou PAD ≥ 110 mmHg também foram excluídos, o que dificulta a generalização dos resultados do estudo BrighTN. Além disso, o efeito deste novo medicamento foi comparado apenas ao placebo, e não a outros medicamentos anti-hipertensivos. Portanto, são necessárias mais investigações nesse sentido, incluindo ensaios de fase 3 (FORZANO *et al.*, 2022).

CONCLUSÃO

Nos últimos anos, a chegada de inibidores de aldosterona sintase se mostrou como um tratamento promissor de HAS, especialmente a classificada como resistente, sendo uma potencial alternativa para os tratamentos já consagrados, como por meio da espironolactona.

O baxdrostat, segundo medicamento desenvolvido da classe dos inibidores de aldosterona sintase, mostrou uma importante redução da PA em pacientes diagnosticados com HAR e que estavam recebendo pelo menos três medicamentos antes da intervenção. Essa redução esteve associada, principalmente, com a redução dos níveis plasmáticos de aldosterona, com a consequente elevação da atividade plasmática de renina e sem a redução dos níveis de cortisol.

O novo fármaco apresentou um perfil de segurança aceitável, sem efeitos colaterais importantes e com nenhuma descontinuação do tratamento em decorrência do desenvolvimento de hipercalemia. Entretanto, os estudos mais recentes foram realizados apenas em grupos pequenos e limitados, não havendo a possibilidade de extrapolação de resultados. Dessa forma, não é possível definir se o medicamento realmente não provocará redução secundária dos níveis de cortisol, hipercalemia ou outros efeitos colaterais graves.

É necessário, portanto, a conclusão do ensaio clínico de fase 3 para definir a eficácia a longo prazo e segurança do medicamento ao ser utilizado em larga escala. Ademais, a utilização do baxdrostat em outras condições, como aldosteronismo primário e doença renal crônica, e uma definição específica quanto a qual estágio de HAS ele deve ser iniciado, ainda precisam de novas investigações, sendo que os estudos em andamento irão, possivelmente, sanar as lacunas sobre esse novo medicamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDO, H. Inhibition of aldosterone synthase: does this offer advantages compared with the blockade of mineralocorticoid receptors? *Hypertension Research: Official Journal of the Japanese Society of Hypertension*, v. 46, p. 1056, 2023. doi:10.1038/s41440-023-01188-z.
- AWOSIKA, A. *et al.* Aldosterone synthase inhibitors and dietary interventions: a combined novel approach for prevention and treatment of cardiovascular disease. *Cureus*, v. 15, e36184, 2023, doi:10.7759/cureus.36184.
- AWOSIKA, A. *et al.* Evaluating phase II results of Baxdrostat, an aldosterone synthase inhibitor for hypertension Expert Opinion on Investigational Drugs, 2023. doi: 10.1080/13543784.2023.2276755.
- AZZAM, O. *et al.* Taming resistant hypertension: the promise of novel pharmacologic approaches and renal denervation. *British Journal of Pharmacology*, 2023. doi:10.1111/bph.16247.
- D'ALLESANDRO, N. *et al.* Baxdrostat for treatment-resistant hypertension. *The New England Journal of Medicine*, v. 388, p. 1820, 2023. doi:10.1056/NEJMc2302673.
- DEY, S. *et al.* Baxdrostat: an aldosterone synthase inhibitor for the treatment of systemic hypertension. *Cardiology in Review*, 2023. doi: 10.1097/CRD.0000000000000595.
- DOGRA, S. *et al.* Baxdrostat: a novel aldosterone synthase inhibitor for treatment resistant hypertension. *Current Problems in Cardiology*, v. 48, 2023. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2023.101918.
- FELDMAN, R.D. *et al.* Revising the roles of aldosterone in vascular physiology and pathophysiology: from electocortin to baxdrostat. *The Canadian Journal of Cardiology*, 2023, doi: 10.1016/j.cjca.2023.08.035.
- FISK, M. Baxdrostat for treatment-resistant hypertension. *The New England Journal of Medicine*, v. 388, 2023. doi:10.1056/NEJMc2302673.
- FORZANO, I. *et al.* The selective aldosterone synthase inhibitor Baxdrostat significantly lowers blood pressure in patients with resistant hypertension. *Frontiers in Endocrinology*, v. 13, 2022. doi:10.3389/fendo.2022.1097968.
- FREEMAN, M.W. *et al.* Baxdrostat for treatment-resistant hypertension: reply. *The New England Journal of Medicine*, v. 388, 1821, 2023. doi:10.1056/NEJMc2302673.
- FREEMAN, M.W. *et al.* Phase 2 trial of baxdrostat for treatment-resistant hypertension. *The New England Journal of Medicine*, v. 388, p. 395, 2023. doi:10.1056/NEJMoa2213169.
- FREEMAN, M.W. *et al.* Results from a phase 1, randomized, double-blind, multiple ascending dose study characterizing the pharmacokinetics and demonstrating the safety and selectivity of the aldosterone synthase inhibitor baxdrostat in healthy volunteers. *Hypertension Research: Official Journal of the Japanese Society of Hypertension*, v. 46, p. 108, 2023. doi:10.1038/s41440-022-01070-4.
- FREEMAN, M.W. *et al.* Results from a randomized, open-label, crossover study evaluating the effect of the aldosterone synthase inhibitor baxdrostat on the pharmacokinetics of metformin in healthy human subjects. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, v. 23, p. 277, 2023. doi:10.1007/s40256-023-00572-x.
- GEORGIANOS, P.I. & AGARWAL, R. Hypertension in chronic kidney disease: treatment standard 2023. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 2023. doi:10.1093/ndt/gfad118.
- GOMEZ-SANCHEZ, C.E. & GOMEZ-SANCHEZ, E.P. Aldosterone synthase inhibitors and the treatment of essential hypertension. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 108, e638, 2023. doi: 10.1210/clinem/dgad071.
- KIDA, Y. Baxdrostat for treatment-resistant hypertension. *The New England Journal of Medicine*, v. 388, 2023. doi:10.1056/NEJMc2302673.

CAPÍTULO 25

INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA NA DOENÇA RENAL CRÔNICA: UMA REVISÃO NARRATIVA

GIOVANNA MARTINS MILHOMEM¹
AMANDA GÊA GOMES GONÇALVES¹
ANA CLARA GARCIA SANTANA¹
ANDRÉ MATHEUS CARVALHO SILVA LEITE¹
DAVI DE OLIVEIRA SOARES¹
ESTER ROCHA BARIANI¹
JOÃO VICTOR COIMBRA PORTO RASSI¹
LUAN LINHARES DE AZEREDO COUTINHO¹
MARCEL DA SILVA GARROTE FILHO¹
MARIA EDUARDA MACHADO DE ARAÚJO SILVA¹
MATEUS OBERDAN CARVALHO DE OLIVEIRA¹
NATÁLIA CARVALHO GOMES DAVID¹
REYNIER AIRAM LOPES DA SILVA FILHO¹
OTAVIANO OTTONI DA SILVA NETTO²

1. Discente – Medicina na Pontifícia Universidade Católica de Goiás – PUC Goiás.

2. Docente – Escola de Ciências Médicas e da Vida – Curso de Medicina – PUC Goiás.

Palavras-chave:

Doença renal crônica; Inibidores da enzima conversora de angiotensina; Hipertensão arterial.

INTRODUÇÃO

Os rins são órgãos responsáveis por diversas funções no organismo dos seres vivos, sendo a principal a manutenção da homeostase, entre outras funções, como excreção de produtos indesejáveis do metabolismo, excreção de substâncias químicas, regulação do balanço de água e eletrólitos, controle da pressão arterial, regulação do balanço ácido-base, secreção, metabolismo e excreção de hormônios, gliconeogênese, secreção de eritropoetina (GUYTON & HALL, 2021).

Diante disso, há doenças que afetam a função renal, como a doença renal crônica (DRC), que é caracterizada pela perda lenta e progressiva da função dos rins. De acordo com a Sociedade Brasileira de Nefrologia, a prevalência da doença renal crônica no mundo é de 7,2% para indivíduos acima de 30 anos e 28 a 46% em pessoas acima de 64 anos. No Brasil, é estimado que mais de 10 milhões de pessoas desenvolvam a doença. Dessa forma, é importante ressaltar que a hipertensão e a diabetes são as principais enfermidades desencadeadoras da doença renal crônica, uma vez que apresentam os rins como órgãos-alvo (LOUREIRO *et al.*, 2023).

A DRC é uma condição debilitante dos rins que se manifesta pela perda gradual e progressiva da capacidade de filtrar o sangue, resultando na acumulação de resíduos e excesso de fluidos no corpo. Esta condição é classificada em cinco estágios, com base na taxa de filtração glomerular (TFG), que mede a eficiência dos rins em eliminar substâncias indesejadas do sangue. No estágio inicial, conhecido como estágio 1, a DRC pode ser detectada através de lesões renais, mas a TFG permanece normal. Conforme a DRC avança pelos estágios 2 a 4, a redução da TFG se torna mais evidente, sinalizando uma diminuição significativa na função renal. No estágio 5,

denominado insuficiência renal, a TFG está gravemente comprometida, exigindo tratamentos como diálise ou transplante de rim para manter a vida.

A prevalência da DRC varia geograficamente, mas tem observado um aumento notável devido ao envelhecimento da população e ao crescimento das doenças crônicas, como diabetes e hipertensão, que são fatores de risco predominantes associados à DRC. Além desses, outros fatores de risco incluem histórico familiar de doença renal, obesidade, tabagismo, uso prolongado de medicamentos que afetam os rins e doenças cardiovasculares. A detecção precoce da DRC e a gestão eficaz dos fatores de risco desempenham um papel crucial na prevenção ou retardo da progressão da doença. Portanto, consultar regularmente um profissional de saúde, realizar exames de sangue e urina para monitorar a saúde renal e adotar medidas para controlar doenças subjacentes são ações essenciais na preservação da função renal.

Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs) são comumente utilizados no tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca, doença arterial crônica, diabetes e doença renal crônica, a fim de regular a pressão arterial, principalmente reduzindo a resistência vascular periférica. Eles atuam promovendo o bloqueio do sistema renina angiotensina-aldosterona através da inibição da enzima conversora de angiotensina (ECA) que hidrolisa a angiotensina I em angiotensina II (CAMPANA & BRANDÃO, 2020).

O córtex renal é estimulado a liberar a renina. Esta, por sua vez, atua sobre o angiotensinogênio clivando-o e formando a angiotensina I que é convertida em angiotensina II através da enzima conversora de angiotensina endotelial. A angiotensina II tem ação vasoconstritora, além de promover retenção de

sódio, estimulando a liberação de aldosterona. Nesse contexto, os IECAs irão atuar inibindo a ECA e impedindo a formação de angiotensina II. Além disso, a atividade vasopressora dos IECAs também influencia, estimulando o sistema calicreína-cinina. Dessa forma, aumenta-se os níveis de bradicinina que tem a função de sintetizar prostaglandinas e óxido nítrico, que possuem propriedades vasodiladoras e, por consequência, reduzem a resistência vascular periférica (KATZUNG *et al.*, 2017).

Os IECAs estão especialmente recomendados nos casos de DRC, tendo em vista que reduzem a proteinúria e estabilizam a função renal. Isso advém do fato dos IECAs promoverem uma melhora da hemodinâmica intrarrenal, em decorrência da diminuição da resistência das arteríolas eferentes glomerulares, reduzindo a pressão capilar intraglomerular, o que será explicado mais detalhadamente à frente (KATZUNG *et al.*, 2017). O efeito nefroprotetor dos medicamentos anti-hipertensivos é medido através da redução da proteinúria, dessa forma, quanto maior a redução da excreção de proteínas pela urina, maior será a proteção contra o declínio do ritmo de filtração glomerular. Logo, ao reduzir a hiperfiltração glomerular e melhorar a permeabilidade da membrana dos capilares glomerulares, reduz-se o processo degenerativo dos néfrons, retardando a fibrose renal. Assim, os IECAs são uma classe medicamentosa fundamental no tratamento dos pacientes com DRC, pois atuam reduzindo os efeitos colaterais da redução do ritmo de filtração glomerular (KASPER *et al.*, 2017).

Assim, o objetivo deste estudo foi descrever os mecanismos fisiológicos dos IECAs nos pacientes com DRC, descrevendo critérios de indicação, sua posologia e administração, assim como seus efeitos colaterais e precauções,

fazendo uma análise comparativa com outras classes de anti-hipertensivos.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa realizada no período de setembro e outubro de 2023, por meio de pesquisas nas bases de dados SciELO, Google Acadêmico e Pubmed. Foram utilizados os descritores: “*ACE inhibitor AND chronic kidney disease*”, com filtro de disponibilidade textual em “texto gratuito completo” e com filtro de data de publicação em “últimos 5 anos”. Desta busca foram encontrados 494 artigos, em qualquer idioma, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O papel dos inibidores da enzima conversora de angiotensina na doença renal crônica

A hipertensão arterial, como um fator etiológico e agravador da doença renal crônica, deve ser controlada tendo em vista os mecanismos hemodinâmicos envolvidos na fisiopatologia da DRC. Dessa forma, a hipertensão capilar causa uma tensão mecânica constante sobre as paredes do capilar, produzindo um dano glomerular progressivo, lesionando podócitos e aumentando a permeabilidade da membrana basal. O estiramento mecânico das células mesangiais e endoteliais leva a secreção de substâncias como TGF beta e angiotensinogênio. Esse último é um substrato fundamental usado na produção de angiotensina II através do sistema renina-angiotensina-aldosterona. A angiotensina II, como discutido previamente, tem ação vasoconstritora na circulação periférica, incluindo as arteríolas eferentes da microcirculação glomerular. Além disso, a angiotensina II possui fator imunomodulador, que estimula a

síntese de fatores de crescimento que induz a proliferação das células mesangiais. Todos esses fatores levam a uma hipertrofia e hiperfiltração glomerular com aumento da permeabilidade glomerular para macromoléculas, como, por exemplo, proteínas, gerando a proteinúria (MARTINS *et al.*, 2016).

Os IECAs são uns dos principais fármacos usados no controle pressórico dos pacientes com DRC, tendo em vista sua capacidade de controlar tanto a pressão arterial quanto reduzir a proteinúria. Desse modo, os IECAs atuam no sistema renina-angiotensina-aldosterona, inibindo a produção de angiotensina II e impedindo a vasoconstrição das arteríolas eferentes dos glomérulos, o que reduz a pressão intraglomerular, retardando a progressão da DRC e reduzindo a proteinúria (KASPER *et al.*, 2017).

Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) são uma classe de medicamentos frequentemente prescrita para o tratamento da doença renal crônica (DRC), especialmente quando certos critérios estão presentes. As indicações incluem presença de proteinúria significativa (uma quantidade anormal de proteína na urina), hipertensão arterial, diabetes tipo 2 e insuficiência cardíaca associada à DRC. A dosagem dos IECAs é individualizada e normalmente começa com uma dose baixa, que é aumentada gradualmente de acordo com a resposta do paciente. Esses medicamentos são geralmente administrados por via oral na forma de comprimidos ou cápsulas, com uma frequência determinada pelo médico, geralmente uma vez ao dia.

No entanto, o uso de IECA pode estar associado a possíveis efeitos colaterais, incluindo tosse seca, hipotensão e aumento dos níveis de potássio no sangue, por isso, o acompanhamento médico regular é fundamental. Os pacientes em tratamento com IECA devem ser

monitorados de perto para avaliar a eficácia do tratamento, controlar a pressão arterial, medir os níveis de eletrólitos e avaliar a função renal. Além disso, é importante ressaltar que a escolha do IECA específico e a dosagem exata são determinadas pelo médico com base nas condições individuais do paciente, e o tratamento deve ser personalizado para atender às necessidades e tolerâncias de cada paciente com DRC.

Benefícios do uso

Além de sua citada função no sistema renina-angiotensina-aldosterona de modulação do equilíbrio hidroeletrolítico e da pressão arterial, a ECA exerce função em diferentes partes do organismo. Devido a seu papel de conversão da angiotensina I em angiotensina II, ela participa indiretamente da regulação de diversos processos fisiológicos. No sistema nervoso central, a ANG II, através de AT 1, funciona para indução de sede, liberação de AVP, aumento da atividade simpática e comprometimento da função barorreflexa.

No sistema cardiovascular, ela é responsável pela hipertrofia cardíaca induzida por ANG II, além de agir em cardiomiócitos apoiando a formação local de ANG-(1-7) no coração. Embora ainda se pesquise sobre os papéis fisiológicos dela nos pulmões, há estudos que relatam sua relação intrínseca a processos fisiopatológicos, através de suas ações anti-inflamatórias (FRIED *et al.*, 2013).

No sistema digestório, a ECA tem função expressa no pâncreas e no fígado; no pâncreas, ao modular a função das ilhotas através da regulação do fluxo sanguíneo e da inibição da fibrose e influenciar para melhorias na esteatose. No fígado, agindo na inflamação não alcoólica, fibrose hepática e sensibilidade à insulina. Portanto, é possível perceber a relevância do ECA na manutenção do fun-

cionamento adequado de vários sistemas fisiológicos (SANTOS *et al.*, 2018).

Efeitos colaterais e precauções

Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) costumam ser bem tolerados, mas podem resultar em efeitos adversos que envolvem tosse crônica, hipotensão, depressão da medula óssea (BRITO *et al.*, 2020), assim como alteração do paladar, caracterizado por sabor metálico, erupções cutâneas, hipercalemia e, em casos mais raros, angioedema, toxicidade hepática e insuficiência renal (SILVA *et al.*, 2019).

A hipotensão ortostática, comum em idosos, é uma importante causa de morbidade devido a riscos como síncope, quedas, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico (DAVIS *et al.*, 1987). Em pacientes com hipotensão postural, a seleção de medicamentos anti-hipertensivos e a dosagem devem considerar a hora e a posição do paciente durante a medição da pressão arterial. Elevar a cabeceira da cama e o uso de agentes para aumentar o volume sanguíneo são opções para prevenir a hipotensão matinal (FERREIRA FILHO *et al.*, 2010).

A tosse seca, um efeito adverso causado pelo acúmulo nos níveis de bradicinina e substância P no sistema respiratório, ocorre devido à inibição da enzima conversora de angiotensina (ECA), que normalmente as degradaria (SILVA *et al.*, 2019). Esse acúmulo direciona a ativação dos reflexos de tosse e da contração da musculatura lisa das vias aéreas (SOUZA & SOUZA, 2022).

Os IECAs têm potencial para aumentar o risco de hipercalemia, caracterizada por níveis séricos de potássio acima de 5,5 mmol/L (SALIK *et al.*, 2022). Monitorar os níveis de potássio no início do tratamento é uma medida preventiva eficaz contra a hipercalemia. Se a

hipercalemia se manifestar, é de suma importância reconhecer imediatamente as arritmias cardíacas e aplicar tratamento adequado para neutralizar os efeitos cardíacos do excesso de potássio, redistribuir o potássio nas células e promover a eliminação do excesso de potássio do organismo (OKTAVIONO & KUSUMAWARDHANI, 2020).

O angioedema é um inchaço subcutâneo ou submucoso, podendo ser desencadeado por reações alérgicas a medicamentos, incluindo os inibidores da enzima conversora de angiotensina (SOUSA *et al.*, 2020). Esse inchaço pode ocorrer após semanas ou mesmo meses de tratamento com IECA, embora, em alguns casos, seja leve e de curta duração (COUTINHO *et al.*, 2022). Nesse sentido, o angioedema afeta principalmente lábios, rosto e língua, podendo causar complicações graves, como dificuldades respiratórias e de deglutição (BENTO *et al.*, 2021). Embora a maioria dos casos seja leve e não exija tratamento específico, a falta de detecção precoce pode levar a episódios mais graves. Portanto, é fundamental estar ciente deste efeito adverso raro, mas letal, ao usar o IECA (SOUSA *et al.*, 2020). Doses menores destes fármacos podem apresentar melhor equilíbrio entre o resultado terapêutico e o adverso (SILVA *et al.*, 2019).

Precauções e contraindicações

São essenciais para os pacientes em uso de IECA, o monitoramento da função renal, o ajuste da dose de acordo com a individualidade de cada paciente, o estágio de doença renal crônica e a taxa de filtração glomerular (BASTOS *et al.*, 2010), bem como o monitoramento dos níveis de potássio (SALIK *et al.*, 2022).

Dentre os casos contraindicados para uso de IECA estão os pacientes em estágios avançados de doença renal crônica com taxa de filtração glomerular muito baixa, por isso podem não ser

candidatos adequados para esse tratamento. Isso ocorre devido ao risco significativo de insuficiência renal aguda em pacientes com estágios avançados da doença (BASTOS *et al.*, 2010). Além disso, pacientes que tiveram reações adversas graves, como angioedema, devido ao uso prévio de IECA, devem evitar essa classe de medicamentos (BISINOTTO *et al.*, 2019). Por fim, é essencial destacar que essa classe de medicamentos é contraindicada na gravidez (OLIVEIRA *et al.*, 2009).

Comparação com outros agentes anti-hipertensivos

Em adultos com DRC, que têm uma TFG entre 15 e 90 mL/min/1,73 m² e que apresentam proteinúria persistente apesar de estarem sob doses máximas de IECA ou BRA, os antagonistas da aldosterona podem reduzir proteinúria, TFG e pressão arterial sistólica. O tratamento com antagonistas da aldosterona em combinação com IECA ou bloqueador do receptor de angiotensina (BRA) pode aumentar o risco de hipercalcemia, de injúria renal aguda e de ginecomastia (CHUNG *et al.*, 2020).

Um estudo demonstrou que a hiperemia reativa, um índice de vasodilatação dependente do endotélio, está prejudicada em pacientes hipertensos primários em comparação a indivíduos normotensos. Demonstrou-se, também, que a hiperemia reativa em pacientes tratados com IECA é significativamente maior do que em pacientes que recebem bloqueadores dos canais de cálcio (BCC), betabloqueadores (BB) e agentes diuréticos (DIU). Apesar de todos estes agentes terem sido eficazes na redução da pressão arterial, apenas os IECAs melhoraram, de fato, a disfunção endotelial. Contudo, a hiperemia reativa em pacientes hipertensos tratados com IECA foi menor do que em indivíduos normotensos, sugerindo que a terapia anti-hipertensiva com IECA pode não

restaurar completamente a função endotelial ao nível dos indivíduos normotensos (HIGASHI *et al.*, 2000).

Os IECAs podem aumentar o óxido nítrico (NO) ao inibir a produção de angiotensina II. Além disso, sob condições fisiológicas, a bradicinina endógena é limitada pela ECA. Os IECAs previnem a degradação da bradicinina, levando a aumentos na liberação de NO (VANHOUTTE *et al.*, 1993). As evidências demonstraram consistentemente a eficácia dos IECA na redução da mortalidade e dos eventos cardiovasculares adversos maiores. Ensaios relataram igual potência da telmisartana e do ramipril na redução de eventos cardiovasculares e de morte em pacientes com doença cardiovascular ou diabetes de alto risco. Também foi evidenciado que a valsartana foi tão eficaz quanto os IECAs na redução da morbimortalidade cardiovascular em pacientes com disfunção ventricular esquerda após infarto agudo do miocárdio. Os bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) têm se mostrado tão eficazes quanto os IECAs na redução da pressão arterial, na melhoria dos sintomas de insuficiência cardíaca, na prevenção da nefropatia diabética, na redução do acidente vascular cerebral e na redução do diabetes mellitus tipo 2 (HSIAO *et al.*, 2015).

Ademais, demonstrou-se que uma combinação de doses fixas de IECA associado à BCC foi superior a uma combinação de doses fixas de IECA associado a tiazídicos na redução de eventos cardiovasculares. Também foi confirmado o efeito combinado de BRA e BCC na redução da pressão arterial (SANTULLI, 2014). Hsiao *et al.* (2015) evidenciaram que os regimes de combinação de doses fixas de BRA associados a BCC foram comparáveis aos de IECA associados à BCC na redução de eventos cardiovasculares adversos maiores, hospitalização por insuficiência cardíaca, novo

diagnóstico de doença renal crônica e início de diálise, o que corrobora o estudo de Li *et al.* (2014), o qual demonstra não haver diferença entre IECA e BRA para hipertensão primária na mortalidade total, eventos cardiovasculares totais ou mortalidade cardiovascular.

Abordagem individualizada

É de extrema relevância a análise individual de cada paciente, em suas particularidades e até mesmo em relação ao estágio de sua doença. Morris e Manickavasagam (2023), em seus estudos, puderam observar que pacientes com doença renal crônica (DRC) e taxa de filtração glomerular (TFG) de G4 e G5 em uso de iECA tiveram um efeito prejudicial no declínio da TFG. Além disso, puderam observar que houve restauração da TFG em 25-50% em 12 meses após a interrupção do tratamento com inibidores da enzima conversora de angiotensina. Outro ponto encontrando por tais autores em suas pesquisas é a redução da incidência da terapia renal substitutiva (TRS) em pacientes com DRC que tiveram a terapia com iECA descontinuada.

Outro fator que deve ser levado em consideração são os possíveis efeitos colaterais que se sucedem do uso de iECA, sendo os mais relevantes a hipercalemia e a lesão renal aguda (LRA). O IECA, por inibir a angiotensina 2, que tem como função o aumento da excreção renal de potássio, favorece o estado hipercalemico. Morris e Manickavasagam (2023) constataram a hipercalemia como decorrente do uso de iECA, sendo indicado o uso de polímeros de ligação ao potássio para facilitar sua excreção. Ademais, os autores observaram a relação entre o uso dos inibidores da enzima conversora da angiotensina com a incidência de lesão renal aguda, sendo que um dos fatores que constituem esta relação é a polifarmácia, além disso, foi observada a necessidade de um

melhor acompanhamento aos pacientes com estenose da artéria renal, com a finalidade de prevenir a LRA de causas pré-renais relacionadas à hipoperfusão tecidual.

Dessa forma, tendo em vista os riscos que uma terapia não individualizada pode trazer ao paciente, fica evidente que a falta desta prática pode contribuir com o aumento ou a aceleração da perda da função renal, submetendo o paciente à terapia renal substitutiva. Além disso, pode fazer com que o paciente evolua com hipercalemia, fato que se relaciona com a disfunção do ritmo cardíaco, dentre outros fatores.

Estratégias para otimizar o tratamento

Para a redução do avanço da doença renal crônica, há dois componentes que são primordiais: o tratamento da doença subjacente e o tratamento de fatores secundários que são capazes de predizer a progressão, como a elevação da pressão arterial e a proteinúria.

Os medicamentos inibidores da enzima conversora de angiotensina, além de atuarem reduzindo a pressão arterial, também conseguem atuar na redução da proteinúria, sendo que seu efeito antiproteinúrico é mais proeminente em pacientes que possuem uma dieta com baixo teor de sódio. Para Mann e Bakris, em 2014, ainda não estava clara a dose de iECA associada a um efeito anti-hipertensivo ideal e a um efeito antiproteinúrico ideal. No entanto, em relação ao efeito antiproteinúrico, uma dose média de 6 mg/dia, usada por pacientes proteinúricos e com doença renal não diabética, foi capaz de reduzir de 2,56 g/dia para 1,73 g/dia de proteína na urina. Mas os autores observaram que uma dose média de 12 mg/dia não fez obteve maiores reduções de pressão arterial e proteinúria, ademais, também verificaram que a dose necessária para garantia

da associação entre os dois benefícios varia de acordo com o paciente.

O ensaio Benazepril, que foi realizado em 583 pacientes, com creatinina sérica média de 2,1 mg/dL e proteinúria média de 1,8 g/dia, foi capaz de observar redução na proteinúria e consequentemente na progressão da DRC. No estudo de Mann e Bakris (2014), observou-se, de acordo com o ensaio Benazepril, uma redução da pressão arterial média e de 25% da excreção renal de proteínas em relação ao placebo. Os autores verificaram benefícios nos pacientes com doenças glomerulares crônicas e nos pacientes com nefropatia diabética, mas não foi observada melhora nos pacientes com excreção de proteína na urina menor que 1 g/dia.

Outro estudo que versa sobre os medicamentos iECA usados na DRC é o Ensaio REIN, que se deu a partir da análise de pacientes que receberam ramipril e pacientes que receberam placebo, sendo que no início do estudo a creatinina sérica média entre os pacientes era de 2,4 mg/dL e a média da proteinúria era de 5,3 g/dia. Mann e Bakris (2014) conseguiram relatar benefícios que decorreram da terapia com o ramipril em relação ao grupo placebo, sendo que após 20 meses do início do tratamento foi observada uma queda na taxa média de declínio na taxa de filtração glomerular. O grupo que recebeu ramipril teve uma TFG significativamente mais alta que o grupo placebo, dessa forma, se bem aplicada, a terapia tem impacto positivo na progressão da DRC.

CONCLUSÃO

Os IECA, assim como os BRA, são os agentes anti-hipertensivos com o melhor efeito de proteção estudado, de maneira significativa, tanto do aparato cardiovascular quanto renal para os pacientes com DRC (XIE *et al.*, 2016).

Uma vez que a maior parte dos estudos realizados no uso dos IECA na DRC retrataram a prescrição para pacientes nos estágios iniciais (DRC 1 e 2), as recomendações costumam priorizar os pacientes nessas fases da doença, comprovadamente reduzindo eventos cardiovasculares, insuficiência renal e mortalidade por todas as causas. Ainda assim, evidências sugerem que com um cálculo individualizado do risco-benefício ao paciente o uso nos demais estágios (3-5) pode ser benéfico, reduzindo os desfechos acima citados (ZHANG *et al.*, 2020).

Esses fármacos são recomendados na *guideline Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) como terapia de primeira linha para pacientes com DRC por causa não diabética, especialmente quando há presença de proteinúria. A mesma *guideline* também sugere que em pacientes com DRC diabética e proteinúria (ainda que não apresentem hipertensão) os IECA devem ser preferidos.

Importância do acompanhamento médico

Os IECA são frequentemente prescritos para os pacientes com DRC como medicamento de primeira linha, mas essa prescrição deve ser aliada ao acompanhamento médico, uma vez que é importante o monitoramento não só da função renal, mas do corpo de forma integral para evitar que pacientes com doença renal crônica evoluam para doença renal terminal. Prova disso é que estudos sugerem que pacientes com doença renal crônica também estão em maior risco de doença cardiovascular e que, na doença, o rim e o coração podem se afetar mutuamente (BANERJEE *et al.*, 2021).

Desse modo, o manejo e acompanhamento da pressão arterial e de comorbidades no paciente com doença renal crônica é possivelmente capaz de reduzir a morbidade e

mortalidade da doença cardiovascular nessa população. Porém, apesar de ainda ser difícil a desassociação do controle da pressão arterial em pacientes que fazem a utilização de IECA, são necessários estudos que comprovem efetivamente a superioridade dos IECA em comparação com outras classes medicamentosas (MESSERLI *et al.*, 2018).

Além disso, o uso de IECA em pacientes com doença renal crônica pode apresentar efeitos colaterais e intolerância, sendo necessário o monitoramento e manejo constante do paciente. Estudos sugerem que o principal efeito adverso do uso dos inibidores da enzima conversora de angiotensina, independentemente da dose, são tosse e angioedema, sendo o último o efeito mais significativo do uso da droga. Para além desses, há efeitos que se fazem aparentes em menor grau, como, por exemplo, a hipotensão e a hipercalemia, ou ainda mais raramente, a icterícia colestatia ou hepatite, justificando, portanto, a necessidade do monitoramento rotineiro do paciente em uso (IZZU JR & WEIR, 2011).

Perspectivas futuras

Apesar de o uso de IECA ser um dos tratamentos padrões para DM1, DM2 e DRC há anos, estudos recentes descobriram novos medicamentos que têm apresentado melhores resultados e menos efeitos adversos, com destaque para os inibidores do cotransportador sódio-glicose-2 (SGLT2i), agonistas do peptídeo semelhante ao glucagon (GLP-1) e antagonistas dos receptores mineralocorticoides (MRAs), especialmente a finerenona.

Dentre os três tratamentos, a utilização de SGLT2i apresentou melhores desfechos em

ensaios clínicos, como a redução da progressão da DRC, dos riscos de doença cardiovascular aterosclerótica, dos riscos de IC, além de ter efeito redutor da glicemia (com baixo risco de hipoglicemia) e contribuir para a redução do peso dos pacientes.

A utilização de GLP-1 é recomendada para pacientes com DM2 e DRC que, mesmo com o uso de metformina e/ou SGLT2i, não conseguem atingir a sua meta glicêmica ou estão impossibilitados de utilizar esses medicamentos. Esse tratamento apresenta efeitos semelhantes aos do anterior, entretanto, apresenta menor benefício com relação ao retardo da progressão da DRC e a redução de casos de IC.

A finerenona é indicada para o tratamento da DRC (estágios 3 e 4 com albuminúria, exceto em casos crônicos) associada a DM2 em adultos. Pacientes tratados com esse medicamento apresentaram menores riscos de complicações cardíacas, insuficiência renal, menores TFGs e mortes por motivos renais. Entretanto, é importante sempre monitorar os níveis de cálcio e a PA, pois seu uso contínuo pode causar hipercalemia e hiponatremia. Esses tratamentos apresentaram resultados tão promissores que a utilização deles foi defendida em um novo consenso de tratamento da DRC que foi estabelecido pela American Diabetes Association (ADA) e pela Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), em 4 de outubro de 2022. Esse consenso entre diabetologistas e nefrologistas trata de agir não apenas da forma medicamentosa nos casos de DM2 e DRC, mas também da importância da manutenção do monitoramento e acompanhamento do paciente associado a mudanças para um estilo de vida mais saudável.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BANERJEE, D. *et al.* Management of heart failure patient with CKD. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, v. 16, p. 1131, 2021. doi: 10.2215/CJN.14180920.
- BASTOS, M.G. *et al.* Doença renal crônica: frequente e grave, mas também prevenível e tratável. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 56, p. 248, 2010. doi: 10.1590/S0104-42302010000200028.
- BENTO, A.L.R. *et al.* Angioedema causado por medicamentos inibidores da enzima conversor de angiotensina. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research*, v. 34, p. 43, 2021.
- BISINOTTO, F.M.B. *et al.* Angioedema pós-operatório induzido por inibidor da enzima conversora da angiotensina: relato de caso. *Brazilian Journal of Anesthesiology*, v. 69, p. 521, 2019. doi: 10.1016/j.bjan.2019.01.005.
- BRITO, V.P. *et al.* Hipertensão arterial sistêmica, uso de bloqueadores dos receptores de angiotensina II e inibidores da enzima conversora da angiotensina e COVID-19: uma revisão sistemática. *InterAmerican Journal of Medicine and Health*, v. 3, 2020. doi: 10.31005/iajmh.v3i0.120.
- CAMPANA, E.M.G. & BRANDÃO, A.A. IECA e BRA: existem diferenças? *Revista Brasileira de Hipertensão*, v. 27, p. 92, 2020. doi: 10.47870/1519-7522/2020270392-93.
- CHUNG, E.Y. *et al.* Aldosterone antagonists in addition to renin angiotensin system antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 2020, 2020. doi: 10.1002/14651858.CD007004.pub4.
- COUTINHO, I.A. *et al.* Angioedema: abordagem diagnóstica e terapêutica em contexto de urgência. *Acta Médica Portuguesa*, v. 35, p. 307, 2022. doi: 10.20344/amp.17506.
- DAVIS, B.R. *et al.* The association of postural changes in systolic blood pressure and mortality in persons with hypertension: the Hypertension Detection and Follow-up Program experience. *Circulation*, v. 75, p. 340, 1987. doi: 10.1161/01.CIR.75.2.340.
- FERREIRA FILHO, S. *et al.* Hipertensão e condições clínicas associadas. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, v. 32, p. 60, 2010. doi: 10.1590/S0101-28002010000500011.
- FRIED, L.F. *et al.* Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *New England Journal of Medicine*, v. 369, p. 1892, 2013. doi: 10.1056/NEJMoa1303154.
- GUYTON, A.C. & HALL, J.E. *Tratado de fisiologia médica*. 14. ed. Barcelona: Elsevier, 2021.
- HEERSPINK, H.J.L. *et al.* Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *New England Journal of Medicine*, v. 383, p. 1436, 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2024816.
- HIGASHI, Y. *et al.* A comparison of angiotensin-converting enzyme inhibitors, calcium antagonists, beta-blockers and diuretic agents on reactive hyperemia in patients with essential hypertension: a multicenter study. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 35, p. 284, 2000. doi: 10.1016/s0735-1097(99)00561-6.
- HSIAO, F.-C. *et al.* Fixed-dose combinations of renin-angiotensin system inhibitors and calcium channel blockers in the treatment of hypertension: a comparison of angiotensin receptor blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Medicine*, v. 94, e2355, 2015. doi: 10.1097/MD.0000000000002355.
- IZZO, JR, J.L. & WEIR, M.R. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. *The Journal of Clinical Hypertension*, v. 13, p. 667, 2011. doi: 10.1111/j.1751-7176.2011.00508.x.
- KASPER, D.L. *et al.* *Harrison Medicina Interna*, v. 2. 19. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2017.
- KATZUNG, B.G. *et al.* *Farmacologia básica e clínica*. 13. ed. Porto Alegre: McGraw Hill, 2017.
- LI, E.C. *et al.* Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors versus angiotensin receptor blockers for primary hypertension. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 2014, 2014. doi: 10.1002/14651858.CD009096.pub2.
- LOUREIRO, S. *et al.* Perfil sociodemográfico e laboratorial dos pacientes submetidos à hemodiálise em um centro de referência do estado do Ceará. *Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR*, v. 27, p. 1010, 2023.
- MANN, J.F.E. & BAKRIS, G.L. *Terapia anti-hipertensiva e progressão da doença renal crônica não diabética em adultos*. 2014.
- MARTINS, M.A. *et al.* *Clínica médica: doenças hematológicas, oncologia, doenças renais*. Barueri: Manole, 2016.
- MESSERLI, F.H. *et al.* Angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension: to use or not to use? *Journal of the American College of Cardiology*, v. 71, p. 1474, 2018. doi: 10.1016/j.jacc.2018.01.058.

- MORRIS, S & MANICKAVASAGAM, V. Advanced chronic kidney disease: considerations for renin-angiotensin system inhibitor use as disease processes. *Australian Journal of General Practice*, v. 52, p. 209, 2023. doi: 10.31128/AJGP-04-22-6386.
- OKTAVIONO, Y.H. & KUSUMAWARDHANI, N. Hyperkalemia associated with angiotensin converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blockers in chronic kidney disease. *Acta Medica Indonesiana*, v. 52, p. 74, 2020.
- OLIVEIRA, M.H.N. *et al.* Fármacos cardiovasculares na gestação e amamentação. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 93, p. 120, 2009. doi: 10.1590/S0066-782X2009001300006.
- SALIK, J.R. *et al.* A comparative study assessing the incidence and degree of hyperkalemia in patients on angiotensin-converting enzyme inhibitors versus angiotensin-receptor blockers. *Journal of Human Hypertension*, v. 36, p. 485, 2022. doi: 10.1038/s41371-021-00625-1.
- SANTOS, R.A.S. *et al.* The ACE2/Angiotensin-(1–7)/MAS Axis of the Renin-Angiotensin System: Focus on Angiotensin-(1–7). *Physiological Reviews*, v. 98, p. 505, 2018.
- SANTULLI, G. Adrenal signaling in heart failure: something more than a distant ship's smoke on the horizon. *Hypertension*, v. 63, p. 215, 2014. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02382.
- SILVA, T.F. *et al.* O envolvimento do sistema renina-angiotensina nas disfunções cardiovasculares e seus recursos farmacológicos. *Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento*, v. 2, p. 181, 2019.
- SOUSA, R. *et al.* Angioedema associado aos fármacos inibidores do eixo renina-angiotensina-aldosterona: experiência do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental. *Revista Portuguesa de Imunoalergologia*, v. 28, 2020. doi: 10.32932/rpia.2020.09.038.
- SOUZA, L.F.A. & SOUZA, A.C.A. A relação do uso de inibidores de enzima conversor de angiotensina e a tosse. *RECIMA21 - Revista Científica Multidisciplinar*, v. 3, e3112175, 2022. doi: 10.47820/recima21.v3i11.2175.
- VANHOUTTE, P.M. *et al.* Endothelium-dependent effects of converting-enzyme inhibitors. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, v. 22, S10, 1993. doi: 10.1097/00005344-199322005-00003.
- XIE, X. *et al.* Renin-angiotensin system inhibitors and kidney and cardiovascular outcomes in patients with CKD: a bayesian network meta-analysis of randomized clinical trials. *American Journal of Kidney Diseases*, v. 67, p. 728, 2016. doi:10.1053/j.ajkd.2015.10.011
- ZHANG, Y. *et al.* ACE inhibitor benefit to kidney and cardiovascular outcomes for patients with non-dialysis chronic kidney disease stages 3-5: a network meta-analysis of randomised clinical trials. *Drugs*, v. 80, p. 797, 2020. doi: 10.1007/s40265-020-01290-3.

CAPÍTULO 26

COMUNICAÇÃO INTERATRIAL

JUCELINO LIBARINO DOS SANTOS JUNIOR¹
RAFAELA MACHADO DE SOUZA¹
MARIANA MOREIRA DE OLIVEIRA¹
ANA CAROLINE RODRIGUES SILVA¹
ISABELA MACHADO DE SOUZA¹
MARIA CAROLINE TURATE FELGUEIRA¹
ANA CAROLINA DUTRA DE SOUSA¹
RAYANE ALVES CRUZ¹
CAMILA BENTO SOARES MIRANDA¹
RAINY DA SILVA ROGÉRIO¹
ISABELA CRISTINA CARDOSO DAMASIO¹
LUCAS DE DEUS BORGES¹
JOÃO IVO DE FREITAS LINS RIBEIRO FIRMO¹

1. Discente - Medicina do Centro Universitário Alfredo Nasser.

Palavras-chave:

Comunicação interatrial; Tratamento; Avaliação funcional.

INTRODUÇÃO

A comunicação interatrial (CIA) é uma cardiopatia congênita acianogênica, caracterizada por um defeito no septo que separa os átrios, permitindo a ocorrência de um *shunt* da esquerda para direita, resultando em sobrecarga de volume nas cavidades direitas e aumento do fluxo pulmonar. Este defeito representa aproximadamente 33% de todas as malformações cardiovasculares congênitas, afetando mais de três em cada mil nascidos vivos, com uma prevalência no sexo feminino (2:1), porém de forma isolada, estima-se uma incidência em torno de 10%. É a cardiopatia congênita encontrada com maior prevalência em adultos, classificada em quatro tipos (ostium primum, ostium secundum, seio venoso e defeito do seio coronariano) (SANTANA *et al.*, 2016).

O objetivo deste estudo é descrever as características da CIA e seu tratamento.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa descritiva, por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed, Medline e SciELO. Foram utilizados os descritores: comunicação atrial, tratamento e avaliação funcional. Desta busca, foram encontrados 100 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos de todos os idiomas, publicados a partir de 2016 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa. 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 14 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados

foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Tipos de CIA

As comunicações do tipo ostium secundum são verdadeiros defeitos do septo atrial, as demais formas derivam de defeitos em outras estruturas, ocasionando a comunicação entre as cavidades atriais. O tipo ostium secundum é a mais prevalente correspondendo a cerca de 70 a 80% dos casos. Ocorre pela excessiva reabsorção do septum primum ou crescimento deficiente do septum secundum. As do tipo ostium primum estão localizadas na porção inferior do septo interatrial, na formação do coxim endocárdico e correspondendo a cerca de 20% dos casos. Defeitos de tipo de seio venoso localizam-se próxima a veia cava superior (VCS) e habitualmente têm associação à drenagem anômala da veia pulmonar superior direita. As do tipo de seio coronário são mais raras e ocorrem por alterações anatômicas entre o seio coronário e o átrio esquerdo (ATIK, 2014).

Manifestações clínicas

A apresentação clínica da CIA tem, em geral, aspecto insidioso, decorrente do *shunt* esquerda-direita desde o nascimento. A maioria das crianças são assintomáticas. A malformação pode ser detectada ao exame físico pela presença do desdobramento fixo da segunda bulha cardíaca. Portanto, os sintomas geralmente se iniciam na adolescência ou no adulto jovem. Apresentação tardia se deve ao insidioso desenvolvimento do remodelamento ventricular direito, com aumento das câmaras cardíacas direitas e na quinta década de vida. Cerca de 75 a 80% dos pacientes são sintomáticos (LOPES & MESQUITA, 2014).

Os pacientes podem procurar por cuidados médicos devido à dispneia acentuada aos esforços, sintoma relacionado à disfunção miocárdica direita ou global, arritmias ou eventos tromboembólicos. Em pacientes com CIA, a vasculopatia pulmonar era considerada uma rara complicação. Apesar disso, com conhecimento e interesse recente no tratamento da hipertensão arterial pulmonar (HAP), os números estão mudando. De 1.877 adultos com cardiopatias congênitas acompanhados por cinco anos na União Europeia, 896 tinham o diagnóstico de CIA, com prevalências de HAP de 12 e 34% para defeitos corrigidos e não corrigidos, respectivamente (LOPES & MESQUITA, 2014).

Apesar da ausculta cardíaca mostrar indícios da presença da comunicação, exames complementares podem confirmar com exatidão a presença da cardiopatia. Temos, então, a radiografia de tórax que demonstra aumento da área cardíaca (cardiomegalias e aumento de trama vascular pulmonar). O eletrocardiograma (ECG) revela alterações nas ondas de pulsos do coração, devido a modificações na estrutura e tamanho das cavidades cardíacas. O ecocardiograma é o exame considerado padrão-ouro para diagnosticar a alteração cardíaca, sendo responsável pela medida de volumes, capacidade e fluxo cardíaco, podendo ser feito transtorácico (ETT), esofágico (ETE) e intracardíaco (EIC). Além disso, no ecocardiograma é possível evidenciar *shunt* atrial (esquerda/direita ou direita/esquerda), medição das cavidades, principalmente de câmaras direita, atentando-se a dilatação e presença de alterações no septo intraventricular (SIV). Na realização deste exame, procura-se alterações no septo interatrial, (podendo ser único ou múltiplo), visualizando ou não associação de outras anomalias. A tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM)

estão indicadas quando não é possível visualizar a drenagem das veias pulmonares no ecocardiograma (SANTANA *et al.*, 2016; LOPES & MESQUITA, 2014).

As principais alterações fisiopatológicas mais comuns desta cardiopatia são: remodelamento cardíaco, insuficiência cardíaca, arritmias atriais, eventos tromboembólicos e hipertensão pulmonar. A HP é uma evolução relevante e está associada a muitos outros tipos de cardiopatias congênitas, sendo considerada uma apresentação secundária. É um achado clínico encontrado com frequência em patologias que afetam o lado esquerdo do coração, drenagem venosa pulmonar, circulação arterial pulmonar e doenças que afetam o interstício e parênquima pulmonar. É considerada mau prognóstico em intervenções terapêuticas quando associada a cardiopatias e neuropatias. Pode ser constatada quando a pressão média de artéria pulmonar (PMAP) for > 25 mmHg em repouso, ou > 30 mmHg no exercício. Os sintomas mais evidentes quando instalada a HP são dispneia aos esforços, dor precordial, tontura e/ou síncope e sinais de insuficiência cardíaca direita. Sua classificação vai de acordo com a doença primária (RANCIARO *et al.*, 2012; HOETTE *et al.*, 2010):

1. Hipertensão arterial pulmonar;
2. Hipertensão pulmonar causada por doença do coração esquerdo;
3. Hipertensão pulmonar causada por doença pulmonar e/ou hipoxemia;
4. Tromboembolismo pulmonar crônico hipertensivo;
5. Hipertensão pulmonar com mecanismos multifatoriais não esclarecidos.

Devido às diferenças no gradiente de pressão da circulação sistêmica e pulmonar, associada a uma maior complacência das câmaras direitas quando comparada com a esquerda, temos um *shunt* “natural” esquerda-

direita. Alterações pressóricas na circulação pulmonar podem levar a *shunt* reverso direita-esquerda. A sobrecarga do ventrículo direito, causando sua hipertrofia e diminuição da cavidade, pode resultar em uma insuficiência valvar, regurgitação para cavidade atrial e *shunt* para cavidade contralateral. Aspectos morfológicos nas estruturas do lado direito do coração são usados para tentar explicar essa alteração de *shunt*, quando não há alterações no gradiente pressórico, no entanto, até o momento, pouco foi comprovado. Há alguns fatores que podem facilitar essa alteração do *shunt* e facilitar a passagem do fluxo para o lado esquerdo, como: inspirações profundas, valsava, embolia pulmonar, hipoxemia, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), infarto do ventrículo direito e pressão positiva associada com PEEP (LISBOA *et al.*, 2007).

Tratamento

A presença da CIA até certa idade pode ser assintomática, frequentemente até a quinta década de vida, mas, a partir do momento que apresentar sinais clínicos, pode ter indicação de intervenções terapêuticas. A correção desta cardiopatia é feita cirurgicamente ou via hemodinâmica. No entanto, nem todos os pacientes que apresentam sintomas são elegíveis para correção cirúrgica. O fechamento desta comunicação pode aliviar os sintomas em alguns casos, porém, não reverterá o remodelamento cardíaco, sendo necessária uma avaliação clínica criteriosa para indicar o melhor plano terapêutico de tratamento. Os pacientes elegíveis para correção cirúrgica devem apresentar além dos sintomas, um defeito > 10 mm (em adultos), anatomia favorável a menor frequência de HP (defeito tipo ostium secundum), SpO₂ > 95% em repouso, *shunt* esquerda-direita (ecocardiograma), fluxo sanguíneo pulmonar /sistêmico elevado; PAS

pulmonar < 70 mmHg (via cateterismo), PAS/PAD pulmonar > 2:1, resistência vascular pulmonar < 6 wood.m² (ideal 4 wood.m²), ausência de valvopatia mitral e disfunção diastólica ventricular esquerda, ausência de doença restritiva ventricular esquerda e ausência de deterioração miocárdica avançada, arritmias graves ou comorbidades que agreguem fatores de risco adicional (LOPES & MESQUITA, 2014).

Métodos de avaliação funcional

Quanto melhor for a capacidade funcional e o índice de atividade de um indivíduo, melhor será seu prognóstico no pós-operatório. O preconizado para avaliar a capacidade funcional é o teste de esforço (TE), um exame bem específico, de alto custo e obrigatoriamente com profissionais específicos e treinados. Em contrapartida, temos os testes de campo, que, de forma indireta, nos apresentam valores significativos para avaliar a capacidade funcional, sendo realizados de forma simples, sem equipamentos de alto custo e por qualquer profissional da saúde treinado. Em relação ao custo-benefício, são adotados os testes de campo ao invés do TE, sendo os mais conhecidos: o teste da caminhada de seis minutos (TC6M), o teste do degrau de seis minutos (TD6M) e o sentar e levantar. Por mais que seja comprovada a eficácia destes testes de campo, não desconsideramos a importância da realização do TE para avaliação da capacidade funcional (ROCHA *et al.*, 2006).

O TC6M pode ser realizado em diversas populações e relacioná-lo com objetivos diferentes. Dentre eles, é possível analisar variáveis hemodinâmicas, clínicas e obter um indicador da capacidade funcional do indivíduo a partir da distância percorrida. É considerado seguro, válido, confiável e requer um mínimo de equipamentos para sua realização. Contudo,

é necessário que seja realizado de forma padronizada, assegurando a fidedignidade do processo, podendo ser indicado em diversos momentos, principalmente durante avaliação de pacientes cardiopatas, neuropatas crônicos e indicações cirúrgicas (BRITTO & SOUSA, 2006).

A execução do TC6M exige lugar seguro e equipado com carrinho de emergência, oxigênio e um profissional apto para atuar numa eventual intercorrência. As contraindicações

absolutas para sua execução são angina instável ou infarto agudo do miocárdio que tenha ocorrido menos de trinta dias (CRAPO *et al.*, 2002).

CONCLUSÃO

Conclui-se que indivíduos portadores de CIA demonstraram graus de sintomatologia variável que estão relacionados a idade, tamanho do raio da comunicação e grau de remodelamento cardíaco.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ATIK, E., editor. *Cardiopatas congênitas: guia prático de diagnóstico, tratamento e conduta geral*. São Paulo: Atheneu, 2014.
- BRITTO, R.R. & SOUSA, L.A.P. Six minute walk test: a brazilian standardization. *Fisioterapia em Movimento*, v. 19, p. 49, 2006.
- CRAPO, R.O. *et al.* ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 166, 2002. doi: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102.
- HOETTE, S. *et al.* Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: an update. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 36, p. 795, 2010. doi: 10.1590/s1806-37132010000600018.
- LISBOA, T.C. *et al.* Right to left shunt through a patent foramen ovale without pulmonary hypertension. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 88, e10, 2007. doi: 10.1590/S0066-782X2007000100024.
- LOPES, A.A. & MESQUITA, S.M.F. Atrial septal defect in adults: does repair always mean cure? *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 103, p. 446, 2014. doi: 10.5935/abc.20140201.
- RANCIARO, B.H. *et al.* Eisenmenger syndrome and pregnancy. *Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba*, v. 14, p. 112, 2012.
- ROCHA, R.M. *et al.* Correlação entre o teste de caminhada de 6 minutos e as variáveis do teste ergométrico em pacientes com insuficiência cardíaca: estudo piloto. *Revista da SOCERJ*, v. 19, p. 482, 2006.
- SANTANA, C. *et al.* Case 1/2016: 56-year-old male with atrial septal defect, pulmonary arterial hypertension, hospitalized due to Eisenmenger syndrome. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 106, 2016. doi: 10.5935/abc.20160035.

CAPÍTULO 27

HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR NO ADULTO

LARISSA AZEVEDO DIAS¹

1. Discente - Medicina da Universidade do Grande Rio (Unigranrio).

Palavras-chave:

Hipertensão arterial pulmonar; Hipertensão pulmonar; Adulto.

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial pulmonar (HAP) é uma doença rara da circulação pulmonar que representa o grupo 1 da classificação da hipertensão pulmonar. Atualmente acomete entre 48 e 55 indivíduos por milhão, sendo considerada uma doença rara (GIBBS *et al.*, 2019). É uma doença multifatorial, de diversas etiologias, que consiste em aumento pressórico gradativo e sustentado no leito vascular pulmonar, predominantemente nas arteríolas pulmonares. Em conceitos técnicos, é definida pela presença de hipertensão pulmonar (PAPm maior ou igual a 20 mmHg) associada a resistência vascular pulmonar (RVP) maior ou igual a 2 unidades de Wood – já excluídas outras causas de HP (BAUMGARTNER *et al.*, 2021).

Com a progressão da doença, pode haver complicações que implicam na mortalidade do paciente, como *cor pulmonale*, taquiarritmias, hemoptise e até mesmo dissecação da artéria pulmonar. O *cor pulmonale* é uma alteração importante da função e/ou da estrutura do ventrículo direito, como hipertrofia ou dilatação, que pode ser decorrente da HP ou de doenças parenquimatosas pulmonares (FARESIN *et al.*, 2014).

Era classicamente considerada uma doença mais comum entre jovens do sexo feminino. No entanto, atualmente, é mais comumente diagnosticada em pessoas acima dos 65 anos de idade, acometendo os sexos de maneira uniforme. A taxa de sobrevida atual é de, em média, 7 anos a partir do momento do diagnóstico (GIBBS *et al.*, 2019).

O objetivo deste estudo foi revisar a literatura, a fim de relatar a forma e o momento corretos para realização do diagnóstico de hipertensão arterial pulmonar, destacando a importância de abordar esta patologia de forma precoce.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão literária realizada no período de novembro de 2023 a junho de 2023, por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed, Dynamed, UpToDate e SciELO. Foram utilizados os descritores: Hipertensão Arterial Pulmonar; Hipertensão Pulmonar. Desta busca foram encontrados 19 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português e inglês, publicados no período de 2004 a 2023, que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, 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 nove artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao nascimento, em condições fisiológicas, o leito vascular pulmonar adquire características de baixa pressão, baixa resistência e alta capacitância. Além disso, a circulação pulmonar é capaz de recrutar, se necessário, arteríolas e capilares que se encontram em estado de repouso. Dessa forma, ela possui um grande potencial de expansão, podendo acomodar um possível aumento do fluxo sanguíneo sem que haja alteração significativa da pressão na artéria pulmonar – como ocorre fisiologicamente durante o exercício físico (FARESIN *et al.*, 2014).

Alguns fatores, no entanto, podem agir direta ou indiretamente sobre a vasculatura pulmonar, desencadeando um aumento gradual e sustentado da pressão, chamado hipertensão pulmonar (HP) (FARESIN *et al.*, 2014).

Antigamente, considerava-se como HP qualquer valor de pressão arterial pulmonar média (PAPm) maior ou igual a 25 mmHg (LIBBY *et al.*, 2021). No entanto, as recentes diretrizes reduziram o limiar de hipertensão, considerando-a como qualquer valor de PAPm maior ou igual a 20 mmHg (BAUMGARTNER *et al.*, 2021). Este valor é aferido no paciente em repouso através de um procedimento chamado cateterismo cardíaco direito (CCD) (LIBBY *et al.*, 2021).

Dentro desse termo, incluem-se diversos subtipos específicos de HP que são classificados em cinco grupos distintos de acordo com os mecanismos fisiopatológicos predominantes, sendo eles:

- Grupo 1: Hipertensão arterial pulmonar;
- Grupo 2: Hipertensão pulmonar por doença cardíaca esquerda;
- Grupo 3: Hipertensão pulmonar por doença pulmonar e/ou hipóxia;
- Grupo 4: Hipertensão pulmonar por obstrução de artéria pulmonar;
- Grupo 5: Hipertensão pulmonar por mecanismos multifatoriais e/ou desconhecidos.

É importante ressaltar, a partir disso, a diferença entre os termos “hipertensão pulmonar” e “hipertensão arterial pulmonar”. De acordo com a classificação atualmente utilizada, a HAP é considerada um subtipo de HP. É uma doença da circulação pulmonar, de caráter multifatorial, que consiste no aumento pressórico gradativo e sustentado da pressão na vasculatura pulmonar, predominantemente no leito arteriolar. Esta condição impacta diretamente na mortalidade do paciente, podendo acarretar complicações como *cor pulmonale*

(alteração da estrutura ou função do ventrículo direito decorrente da hipertensão pulmonar), taquiarritmias, hemoptise e até dissecação da artéria pulmonar.

Fisiopatologia

Acredita-se que o principal mecanismo fisiopatológico que promove o desenvolvimento da HAP é a disfunção endotelial, que atua reduzindo a produção e disponibilidade de substâncias vasodilatadoras, como o óxido nítrico (NO) e as prostaciclina, e aumentando as substâncias vasoconstritoras e proliferativas, como a endotelina-1 (LIBBY *et al.*, 2021). Em função disso, essas três substâncias são utilizadas como alvo para fins terapêuticos.

A vasoconstrição e a proliferação celular excessiva, além disso, desencadeiam um processo de remodelação nos vasos pulmonares, tornando-os mais espessos e estreitos. Esses processos em conjunto promovem o aumento do tônus vascular pulmonar e, consequentemente, da RVP, o que pode sobrecarregar o ventrículo direito a médio ou longo prazo e iniciar o desenvolvimento de insuficiência cardíaca (BISCEGLI *et al.*, 2022).

Etiologia

Acredita-se que a HAP seja uma condição multifatorial resultante da interação de fatores genéticos e ambientais. Foram identificadas ao longo dos anos várias mutações genéticas associadas à HAP hereditária e idiopática. Essas mutações afetam genes envolvidos no metabolismo da via do óxido nítrico, na regulação da proliferação celular, na remodelação vascular e na função endotelial (LIBBY *et al.*, 2021).

O principal gene mutado a ser identificado foi o *BMPR2* (*bone morphogenetic protein receptor type 2*), que é capaz de codificar um receptor chamado de *BMPRII* envolvido na

regulação do crescimento e na diferenciação e apoptose das células endoteliais e musculares que compõem a artéria pulmonar. Essa mutação é encontrada em 75% dos casos de HAP hereditária. Além desse gene, outros podem ser encontrados mutados na HAP, como BMPR1B, CAV1 e SMAD9, porém, são mais raros de serem identificados.

Dentre os fatores ambientais associados ao desenvolvimento da HAP, destaca-se a indução por substâncias altamente tóxicas, como medicamentos (principalmente os anorexígenos, como o aminorex e as anfetaminas), drogas ilícitas (como a cocaína) e até o sofosbuvir (agente antiviral indicado na terapêutica da hepatite C) (GIBBS *et al.*, 2019). Além das drogas, há doenças subjacentes capazes de desencadear HAP, como colagenoses, infecção por HIV, cardiopatias congênitas (incluindo a comunicação interatrial), doença hepática crônica e tromboembolismo pulmonar crônico (BISCEGLI *et al.*, 2022).

Manifestações clínicas

A sintomatologia da HAP é variável, podendo iniciar de forma leve e progredir até sintomas mais graves. Reconhecer as manifestações dessa doença em estágio inicial é fundamental para diagnóstico e abordagem terapêutica adequados.

As manifestações se dão principalmente por dois mecanismos: aumento da resistência na vasculatura pulmonar e a consequente diminuição do débito cardíaco (FARESIN *et al.*, 2014). Devido a esses fatores, podem surgir sintomas como dispneia, fadiga crônica, síncope e dor torácica. A dispneia e a dor torácica podem surgir, em estágios iniciais, apenas durante esforço físico mais intenso e evoluir com o surgimento em repouso nas doenças em estágio mais avançado. A síncope e a palpitação surgem em estágios mais

avançados e graves da doença. Esses sintomas podem limitar a capacidade funcional dos doentes progressivamente, levando ao primeiro contato com atendimento médico (FARESIN *et al.*, 2014). Outros sintomas podem ser causados pela eventual insuficiência ventricular direita predisposta em pacientes portadores de HAP, como edema de membros inferiores e distensão abdominal (LIBBY *et al.*, 2021).

Os sinais e sintomas apresentados pela HAP são, de forma geral, inespecíficos, não gerando um diagnóstico claro a um primeiro contato. De acordo com os dados coletados pelo National Institute of Health (NIH), o tempo médio entre o início dos sintomas e o diagnóstico da HAP é de 2 anos. Esse atraso no diagnóstico é comum, em especial, entre os adultos jovens (LIBBY *et al.*, 2021). Por isso, vale a investigação individual de cada paciente, sempre considerando-a como hipótese diagnóstica diante de fatores de risco, como presença de colagenoses, história familiar positiva, cardiopatia congênita, uso de anorexígenos para emagrecimento, entre outros.

Diagnóstico

O diagnóstico da HAP pode ser retardado devido a sua clínica subjetiva e inespecífica, sendo muitas vezes identificado em fases mais avançadas da doença que impedem intervenções terapêuticas adequadas. Por isso, é fundamental vincular a avaliação clínica aos exames laboratoriais de investigação, para que a suspeita seja acionada de forma precoce.

A coleta da anamnese deve ser feita de maneira minuciosa, atentando tanto a sintomatologia que traduz a HAP quanto aquela que sugere a etiologia da doença; por exemplo: sintomas articulares em um paciente com suspeita de HAP pode sugerir uma doença do tecido conjuntivo. Os fatores de risco também

devem alertar para a suspeita de HAP, como o uso de drogas anorexígenas e presença de comorbidades.

É fortemente recomendado que as manifestações clínicas sejam avaliadas de acordo com a classificação funcional da New York Heart Association (CF-NYHA) modifi-

cada para hipertensão pulmonar, descrita no **Quadro 27.1**. Apesar de ser subjetiva, essa classificação é um importante marcador do prognóstico do paciente portador de HAP (BISCEGLI *et al.*, 2022).

Quadro 27.1 Classificação funcional da NYHA

Classe I	Pacientes com HP sem limitação de suas atividades físicas	Esforço físico habitual não causa dispneia ou fadiga, dor torácica ou pré-síncope.
Classe II	Pacientes com HP com leve limitação de suas atividades físicas	Esforço físico habitual causa dispneia ou fadiga, dor torácica ou pré-síncope. Confortáveis ao repouso.
Classe III	Pacientes com HP com pronunciada limitação de suas atividades físicas	Esforço físico menor do que o habitual causa dispneia ou fadiga, dor torácica ou pré-síncope. Confortáveis ao repouso.
Classe IV	Pacientes com HP com sintomas para a realização de qualquer atividade física.	Manifestam sinais de insuficiência cardíaca direita. Dispneia ou fadiga podem estar presentes mesmo em repouso. Desconforto está aumentado para qualquer atividade física.

Fonte: Adaptado de FARESIN *et al.*, 2014.

Há, além disso, sinais de alerta para a gravidade da doença, como progressão rápida dos sintomas, capacidade de exercício severamente reduzida, pré-síncope ou síncope em esforço leve e sinais de insuficiência cardíaca direita. Diante desses sinais, é indicada a urgência do quadro, sendo altamente recomendado encaminhar o paciente a um centro de tratamento especializado em HAP (GIBBS *et al.*, 2019).

Ademais, o diagnóstico clínico pode ser corroborado com a presença de alguns achados no exame físico, que auxiliam na determinação da gravidade da HAP e na identificação de doenças subjacentes que possam estar associadas a ela. Alguns achados que refletem sua gravidade são:

- Hiperfonese da segunda bulha (B2) às costas da acentuação do componente pulmonar (P2) – explicada pela alta pressão na artéria

pulmonar que resulta em um fechamento mais vigoroso da válvula pulmonar;

- Sopro holossistólico que aumenta com a inspiração, sendo sugestivo de insuficiência tricúspide;
- Sopro diastólico sugestivo de regurgitação pulmonar;
- B4 em ventrículo direito;
- Impulso paraesternal esquerdo;
- Aumento da onda A no pulso venoso jugular;
- Sinais de insuficiência cardíaca direita, como edema de membros inferiores, turgor jugular, hepatomegalia, ascite e B3 em ventrículo direito (LIBBY *et al.*, 2021).

Exames complementares

Alguns exames podem ser solicitados para corroborar e até confirmar a hipótese de HAP. Inicialmente, realiza-se uma avaliação por meio

de exames não invasivos, como eletrocardiograma, ecocardiograma, teste de função pulmonar, radiografia de tórax, entre outros. Se a suspeita persistir, o próximo passo é confirmar o diagnóstico com métodos invasivos. Alguns dos métodos disponíveis para o diagnóstico são:

Eletrocardiograma

É considerado de baixa sensibilidade e baixa especificidade para diagnóstico de HAP, sendo normal em até 13% dos casos (BISCEGLI *et al.*, 2022). Pode ser utilizado, no entanto, para avaliação prognóstica e identificação ou exclusão de condições cardíacas subjacentes. Os achados mais comuns sugerem sobrecarga das câmaras direita, como o desvio do eixo cardíaco para a direita e bloqueio completo ou incompleto de ramo direito. Entretanto, não exclui a hipótese de HAP na ausência de achados (GIBBS *et al.*, 2019).

Ecocardiograma transtorácico

Apesar de não ser capaz de confirmar de fato o diagnóstico, a ecocardiografia é o exame mais importante na avaliação de HAP, pois traduz informações sobre morfologia do coração, função ventricular, parâmetros hemodinâmicos estimados e anormalidades valvares, incluindo uma estimativa da pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) através do doppler (BISCEGLI *et al.*, 2022). Dessa forma, alguns sinais indiretos de hipertensão pulmonar podem ser identificados nesse exame, como:

- Aumento da dimensão do átrio direito;
- Disfunção do ventrículo direito;
- Diminuição da dimensão das câmaras cardíacas esquerdas com enchimento reduzido;

- Retificação do septo interventricular;
- Regurgitação tricúspide com velocidade elevada;
- Excursão sistólica do plano anular tricúspide (TAPSE) reduzida;
- Aumento do diâmetro e do fluxo pela artéria pulmonar e veia cava inferior.

É um exame não invasivo e de fácil acesso, sendo considerado um método de primeira linha para investigação inicial da hipertensão pulmonar (FARESIN *et al.*, 2014). Pode ser utilizado como um teste de triagem para identificar pacientes com HAP de alto risco através da medição ecocardiográfica com doppler da velocidade de regurgitação tricúspide (VRT) e, também, para elucidação etiológica, identificando condições cardíacas subjacentes como insuficiência cardíaca esquerda e cardiopatia congênita (GIBBS *et al.*, 2019).

A ecocardiografia isolada, entretanto, não é suficiente para confirmar o diagnóstico de HAP, devendo ser realizado posteriormente o cateterismo cardíaco direito. Sua principal indicação clínica, por outro lado, é determinar o prognóstico do paciente. Os achados ecocardiográficos mais importantes na avaliação prognóstica são o derrame pericárdico e a gravidade da disfunção ventricular direita (LIBBY *et al.*, 2021).

Ademais, a European Society of Cardiology (ESC) e a European Respiratory Society (ERS) estabeleceram um quadro usado para determinar a probabilidade de hipertensão pulmonar (HP) baseada nos achados ecocardiográficos (**Quadro 27.2**) (GIBBS *et al.*, 2019).

Quadro 27.2 Probabilidade de hipertensão pulmonar

Probabilidade de HP	Velocidade de regurgitação tricúspide (VRT)	Achados adicionais*
Alta	> 3,4 m/s	Presente ou ausente
	2,9-3,4 m/s	Presente
Intermediária	2,9-3,4 m/s	Ausente
	≤ 2,8 m/s	Presente
Baixa	≤ 2,8 m/s	Ausente

Nota: *Achados adicionais são considerados presentes se 2 ou mais critérios das categorias A, B e C forem encontrados, sendo eles: A (sinais do ventrículo) = razão do diâmetro do ventrículo direito/ventrículo esquerdo > 1, achatamento do septo interventricular, ventrículo esquerdo em forma de D e relação entre a excursão sistólica do plano anular tricúspide (TAPSE) e a PSAP < 0,5; B (sinais da artéria pulmonar) = tempo de aceleração do fluxo de saída do ventrículo direito < 105 milissegundos, incisura mesossistólica, velocidade diastólica precoce da regurgitação pulmonar > 2,2 milissegundos e diâmetro da artéria pulmonar > 25 milímetros e maior que o diâmetro da raiz aórtica; C (veia cava inferior e sinais atriais direitos) = diâmetro da veia cava inferior > 2. **Fonte:** Adaptado de HUMBERT *et al.*, 2022.

Vale ressaltar, além disso, que a aplicabilidade dos achados ecocardiográficos para diagnóstico de hipertensão pulmonar em adultos portadores de cardiopatia congênita é limitada devido às alterações da estrutura cardíaca. Nessas condições, é necessário interpretar o ecocardiograma com cautela (GIBBS *et al.*, 2019).

Cateterismo cardíaco direito (CCD)

O CCD é considerado o método padrão-ouro para confirmação do diagnóstico de HAP, pois é a única ferramenta que traduz a pressão no leito vascular pulmonar de forma fidedigna (FARESIN *et al.*, 2014). Deve ser realizado em todos os pacientes que permanecem com suspeita de HAP após a avaliação pelos métodos não invasivos – tanto para confirmar o diagnóstico quanto para orientar a conduta terapêutica individual – e em instituição especializada em hipertensão pulmonar, pois demanda técnica e suporte em caso de possíveis complicações graves (BISCEGLI *et al.*, 2022).

Apesar de ser um exame invasivo, é fundamental na avaliação de qualquer paciente com suspeita de HAP pois, por meio dele, é possível realizar um estudo hemodinâmico

completo (LIBBY *et al.*, 2021). Esse estudo é capaz de confirmar a presença de HP, definir se há caráter pré ou pós-capilar, excluir outras causas que não puderam ser identificadas no ecocardiograma (como a presença de cardiopatia congênita) e avaliar a resposta aguda aos vasodilatadores (FARESIN *et al.*, 2014).

A resposta aguda aos vasodilatadores é mensurada por meio do teste de vasoreatividade realizado durante o CCD, que consiste na administração de óxido nítrico inalatório durante 10 minutos, sendo positivo se houver uma queda maior que 10 mmHg na PAPm do paciente, podendo atingir valores menores que 40 mmHg sem haver diminuição do débito cardíaco. Outros medicamentos que podem ser usados neste teste incluem o epoprostenol, adenosina e iloprost. Quando positivo, há indicação de terapia específica com altas doses de bloqueadores de canal de cálcio (BISCEGLI *et al.*, 2022).

Em resumo, todos os pacientes com suspeita de HAP devem ser submetidos a CCD antes do início da terapia. O diagnóstico final é confirmado pela presença de pressão arterial pulmonar média (PAPm) ≥ 20 mmHg e

hipertensão pulmonar pré-capilar, caracterizada por pressão capilar pulmonar (PCP) ≤ 15 mmHg e RVP ≥ 2 unidades de Wood, sendo estes achados sem outra causa evidente (GIBBS *et al.*, 2019).

Exames laboratoriais

Durante a investigação da HAP e de possíveis condições associadas, devem ser solicitados estudos bioquímicos, hematológicos e imunológicos, incluindo sorologias de HIV, hepatite B e C, função tireoidiana e autoanticorpos. A avaliação do peptídeo natriurético tipo B (BNP) também é importante para avaliar a presença de insuficiência cardíaca subjacente, além de ser considerado um importante marcador de prognóstico e gravidade.

A gasometria também pode ser realizada para auxiliar na diferenciação entre os tipos de hipertensão pulmonar. Comumente, os pacientes com HAP apresentam redução discreta da pressão parcial de oxigênio arterial (PaO₂) durante o repouso, porém, algumas condições associadas podem reduzir drasticamente esse parâmetro, como as cardiopatias congênitas com defeito septal (GIBBS *et al.*, 2019).

Outros exames

Apesar de não serem fundamentais na investigação diagnóstica da HAP, outros exames podem ser solicitados para complementar o estudo etiológico e o prognóstico do paciente. Os testes de função pulmonar têm como objetivo avaliar a presença de doenças pulmonares obstrutivas ou restritivas, por meio de exames como espirometria, medidas dos volumes pulmonares estáticos, capacidade de difusão pulmonar e gases arteriais (FARESIN *et al.*, 2014). Os pacientes com HAP podem apresentar testes de função pulmonar alterados ou normais (GIBBS *et al.*, 2019).

A radiografia de tórax pode ser normal, não excluindo a hipótese de hipertensão pulmonar. No entanto, auxilia a excluir algumas causas pulmonares moderadas a grave, como doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (GIBBS *et al.*, 2019). Alguns achados podem estar presentes, como o alargamento do tronco, do hilo e dos ramos da artéria pulmonar, aumento das câmaras cardíacas direitas – evidenciado pelo abaulamento do mediastino à direita – e perda da vascularização periférica (BISCEGLI *et al.*, 2022).

A cintilografia de ventilação-perfusão pulmonar é utilizada na suspeita de hipertensão pulmonar por tromboembolismo crônico (HPTEC), sendo o estudo mais sensível nestes casos. O resultado normal exclui essa hipótese (LIBBY *et al.*, 2021).

O teste da caminhada de 6 minutos (TC6M), por sua vez, é utilizado para avaliar a limitação do paciente ao esforço físico. É um método importante na definição do prognóstico e na avaliação da resposta terapêutica do paciente. De maneira semelhante, o teste de exercício cardiopulmonar (TECP) possui a mesma finalidade do TC6M, porém tem sido mais relevante nesse contexto (FARESIN *et al.*, 2014).

A ressonância magnética cardíaca não é fundamental no diagnóstico de HAP, mas pode ser utilizada para complementar o estudo da doença. É o método padrão-ouro para avaliar a função ventricular direita e a circulação pulmonar, pois realiza uma análise estática e dinâmica desses componentes. A desvantagem desse exame é seu alto custo e baixa disponibilidade nos sistemas de saúde (LIBBY *et al.*, 2021).

Segundo as diretrizes mais recentes da ESC/ERS, aconselha-se a realizar tomografia computadorizada de tórax em todos os pacientes com hipertensão pulmonar. É útil na

avaliação da presença de alguma doença pulmonar subjacente. Alguns sinais de HAP que podem ser visualizados na TC de tórax são: aumento do diâmetro da artéria pulmonar, relação artéria pulmonar-aorta $> 0,9$, câmaras cardíacas direitas aumentadas, desvio septal > 140 graus, entre outros (BISCEGLI *et al.*, 2022).

A angiotomografia computadorizada de tórax, por sua vez, é considerada um método de mais de 80% de sensibilidade e especificidade para diagnóstico de hipertensão pulmonar, logo, também pode ser utilizada (GIBBS *et al.*, 2019). A angiografia pulmonar convencional, por outro lado, é indicada apenas em casos com investigação inicial inconclusiva. Entretanto, por ser um exame invasivo e de utilidade limitada, tem sido pouco utilizado atualmente (FARESIN *et al.*, 2014).

Tratamento

Após confirmado o diagnóstico de HAP por meio do CCD, deve-se iniciar a abordagem terapêutica adequada ao paciente. O tratamento se baseia em medidas gerais e medidas específicas.

Medidas gerais

Antes da abordagem específica, algumas medidas devem ser tomadas para iniciar o tratamento da HAP. As medidas gerais não farmacológicas incluem exercício físico de baixa intensidade de forma regular, reabilitação pulmonar intensiva e supervisionada, cessamento do tabagismo, estabelecimento de dieta hipossódica para controle volêmico e minimização dos danos da insuficiência ventricular direita e vacinação (principalmente anti-pneumocócica, anti-influenza e contra Covid-19) (HUMBERT *et al.*, 2022). Vale ressaltar que é contraindicada a realização de exercícios de alta intensidade, pois podem provocar

síncope de esforço. Mulheres em idade fértil portadoras de HAP também devem ser orientadas sobre a contracepção, visto que a gestação é contraindicada nesses casos (BISCEGLI *et al.*, 2022).

Apesar de não demonstrar reversão da hipertensão, as comorbidades ou condições com fator etiológico associado a HAP devem ser controladas – por exemplo, deve-se interromper o uso de drogas ou toxinas, tratar doenças de base, entre outros –, visando minimizar o risco de piora do quadro. É fundamental controlar as comorbidades do paciente mesmo que não associadas à etiologia da HAP (HUMBERT *et al.*, 2022).

Além dessas abordagens, algumas medidas de suporte podem ser utilizadas para controle inicial da doença, como:

- Oxigenoterapia: deve ser administrada àqueles pacientes com pressão parcial de O_2 (PaO_2) menor que 60 mmHg durante repouso, exercício físico ou durante o sono. É fundamental para evitar a vasoconstrição decorrente da hipoxemia (FARESIN *et al.*, 2014). Apesar de ser indicada visando a qualidade de vida do paciente, a oxigenoterapia não demonstrou benefício sobre a prolongação da sobrevida (HUMBERT *et al.*, 2022).
- Anticoagulantes: deve ser avaliada individualmente, de acordo com os riscos e benefícios ao paciente. Não é mais recomendada a todos os pacientes com HAP, como foi no passado. Usualmente, é indicada apenas na presença de outras condições subjacentes que a demandam, como fibrilação atrial e trombose venosa profunda, e em alguns casos de HAP idiopática. O anticoagulante de escolha é a varfarina, titulada a manter alvo de INR entre 1,5 e 2,5. Os novos anticoagulantes orais ainda não tiveram eficácia avaliada para HAP (HUMBERT *et al.*, 2022).

- Diuréticos: são indicados para os casos de HAP associada à insuficiência ventricular direita (IVD) com sobrecarga volumétrica (LIBBY *et al.*, 2021). Os benefícios incluem diminuição da congestão hepática, edema periférico, derrame pleural e minimização do abaulamento do septo ventricular à esquerda, melhorando portanto o débito ventricular esquerdo. No entanto, devem ser utilizados com cautela para evitar a diminuição excessiva da pré-carga, que pode comprometer o débito cardíaco (FARESIN *et al.*, 2014). Os diuréticos de alça, como a furosemida, constituem a principal escolha. Usualmente são indicados por via oral, reservando a administração por via venosa aos casos agudos. Deve-se atentar a alterações de eletrólitos e de função renal (BISCEGLI *et al.*, 2022).

Apesar de ser usada pelo seu potencial inotrópico positivo e cronotrópico negativo, não há dados que evidenciam benefícios do uso de digoxina na HAP, não sendo, portanto, recomendado (HUMBERT *et al.*, 2022).

Medidas específicas

As medidas farmacológicas específicas para o tratamento de HAP evoluíram de forma significativa nos últimos 15 anos (BISCEGLI *et al.*, 2022). São direcionadas diretamente à fisiopatologia da HAP, e não às causas subjacentes (GALIÈ *et al.*, 2019). Antes de serem utilizadas, no entanto, devem preencher alguns critérios, como:

- O diagnóstico de HAP foi devidamente confirmado?
- Foi realizado o teste de vasorreatividade?
- O prognóstico e o risco de morte do paciente foram avaliados?

Essas questões norteiam o início do tratamento específico, pois este não é indicado para todos os grupos e subgrupos de

hipertensão pulmonar, podendo ter efeito maléfico. É fundamental, portanto, que todo o algoritmo diagnóstico da HAP seja seguido à risca e concluído de forma adequada (GALIÈ *et al.*, 2019).

De forma geral, o tratamento inicial da HAP em pacientes com teste de vasorreatividade negativo é orientado pela classificação funcional da NYHA modificada para hipertensão pulmonar (CF-NYHA), apresentada no **Quadro 27.1**, que prediz o prognóstico do paciente. Basicamente, os grupos classificados como CF II ou III são considerados de baixo ou intermediário risco, enquanto o grupo classificado como CF IV é considerado de alto risco. Outros modelos de estratificação de risco foram propostos, porém possuem limitações que os impedem de serem usados rotineiramente (GALIÈ *et al.*, 2019).

No momento atual, o arsenal terapêutico para HAP dispõe de diversos medicamentos. Dentre os principais, estão incluídos aqueles cujo mecanismo de ação possui como alvo as três vias fisiopatológicas da doença, que são a via das prostaciclina, do óxido nítrico e da endotelina, e os bloqueadores do canal de cálcio, que são indicados aos pacientes vasorreativos.

Bloqueadores do canal de cálcio (BCC)

Atuam bloqueando os canais de cálcio do tipo L, que são responsáveis pela contratilidade do miocárdio e do músculo liso vascular. Dessa forma, possuem potencial inotrópico negativo e vasodilatador (EISENBERG *et al.*, 2004). São indicados para pacientes com HAP considerados vasorreativos, isto é, que testaram positivo ao teste de vasorreatividade. Este teste é geralmente positivo em pacientes com HAP idiopática, hereditária e induzida por drogas ou toxinas. Nas doenças do tecido conjuntivo e nas cardiopatias congênitas, em geral, é negativo,

não sendo indicada a terapia com BCC (EISENBERG *et al.*, 2004). Pacientes não submetidos ao teste não possuem indicação clínica de tratamento com BCC (FERNANDES *et al.*, 2021).

Segundo os estudos mais recentes, aproximadamente metade dos pacientes vasorreativos respondem à terapia com BCC. No entanto, a maioria apresenta uma melhora do quadro por um curto período de tempo, necessitando,

eventualmente, da associação de outro agente. Por isso, devem ser administrados por 1 a 3 meses e, posteriormente, reavaliados quanto à resposta terapêutica e a melhora da classe funcional do paciente (GALIÈ *et al.*, 2019).

Os agentes mais usados são o nifedipino, diltiazem e o besilato de anlodipino (LIBBY *et al.*, 2021). As principais informações acerca desses medicamentos estão dispostas no **Quadro 27.3** abaixo.

Quadro 27.3 Bloqueadores de canal de cálcio (BCC)

Droga	Via de administração	Posologia	Meia-vida
Nifedipino de longa duração	Oral	Iniciar dose de 30 mg por dia e aumentar gradativamente até dose máxima tolerada	7 horas
Diltiazem de longa duração		Iniciar dose de 120 mg por dia e aumentar gradativamente até dose máxima tolerada	6 a 9 horas
Anlodipino		Iniciar dose de 2,5 mg por dia e aumentar gradativamente até dose máxima tolerada	30 a 50 horas

Fonte: Adaptado de EISENBERG *et al.*, 2004.

Análogos das prostaciclina (AnP) e agonistas dos receptores de prostaciclina

Também chamados de prostanoídes, os AnP agem de forma análoga à prostaciclina, que é um metabólito do ácido aracdônico que, por estímulo da adenosina monofosfato (AMPc), promove um efeito vasodilatador e antiproliferativo. Foi a primeira classe a ser aprovada para o tratamento específico de HAP (BISCEGLI *et al.*, 2022). Os efeitos colaterais mais comuns associados a essa classe são dor na mandíbula, diarreia, cefaleia, tosse, rubor e artralgias. Os agentes representativos desta

classe são o epoprostenol, o treprostinil e o iloprost (GALIÈ *et al.*, 2019).

Os agonistas dos receptores de prostaciclina, por outro lado, não são considerados prostanoídes, porém, são considerados agonistas seletivos dos receptores IP das prostaciclina, promovendo por meio desse mecanismo uma vasodilatação do leito vascular pulmonar. O principal agente representante dessa classe é o selexipague (GALIÈ *et al.*, 2019).

Os diversos agentes estão disponíveis em diferentes vias de administração, sendo descritos no **Quadro 27.4**, a seguir.

Quadro 27.4 Análogos das prostaciclina (AnP)

Droga	Via de administração	Posologia	Meia-vida
Epoprostenol	Infusão intravenosa contínua via cateter venoso central	Iniciar dose de 1 a 12 ng/kg/min e titular a cada 1 a 2 semanas até resposta	3 a 5 minutos (dose única) 15 minutos (infusão contínua)

		terapêutica esperada ou até dose máxima tolerada	
Treprostinil	Infusão intravenosa contínua via cateter venoso central	Iniciar dose de 0,625 a 1,25 ng/kg/min e titular a cada 1 a 2 semanas até resposta terapêutica esperada ou até dose máxima tolerada	4 horas
	Subcutânea		
	Inalatória	Iniciar dose de 6 a 18 mcg (1 a 3 inalações) 4 vezes ao dia e titular gradativamente até 54 mcg (9 inalações) 4 vezes ao dia	
Iloprost	Inalatório	Administrar 2,5 a 5 mcg 6 a 9 vezes ao dia	20 a 30 minutos
Selexipague	Oral	Iniciar dose de 200 a 1600 mcg 2 vezes ao dia e titular a cada 1 a 2 semanas até resposta terapêutica esperada ou até dose máxima tolerada	0,8 a 2,5 horas (selexipague) 6,2 a 13,5 horas (metabólito ativo)

Legenda: ng/kg/min = nanograma por quilo por minuto; mcg = microgramas. **Fonte:** Adaptado de FERNANDES *et al.*, 2021.

Antagonistas dos receptores de endotelina (ARE)

Atuam inibindo a ação da endotelina-1, uma substância vasoconstritora e proliferativa, por meio do bloqueio de seus receptores A e B (FARESIN *et al.*, 2014). Foram os primeiros agentes via oral a serem aprovados para tratamento de HAP. Estudos recentes reforçam a importância dos ARE como monoterapia na HAP, demonstrando uma melhora da tolerância ao exercício físico e da classe funcional e

diminuição do risco de piora da doença (GALIÈ *et al.*, 2019).

Os efeitos adversos mais comuns dos ARE são hepatotoxicidade, anemia e edema periférico. É importante, portanto, monitorar a função hepática mensalmente durante o tratamento com eles e interromper seu uso em caso de gravidade (FERNANDES *et al.*, 2021).

Os principais agentes disponíveis estão descritos no **Quadro 27.5**, a seguir.

Quadro 27.5 Antagonistas dos receptores de endotelina (ARE)

Droga	Via de administração	Posologia	Meia-vida
Bosentana	Oral	Administrar 62,5 a 125 mg 2 vezes ao dia*	5 horas
Ambrisentana		Administrar 5 a 10 mg por dia	9 horas
Macitentana		Administrar 10 mg por dia	14 a 18 horas

Legenda: mg = miligrama; *A dose da bosentana deve ser ajustada em caso de baixo peso corporal ou interações medicamentosas. **Fonte:** Adaptado de FERNANDES *et al.*, 2021.

Inibidores da fosfodiesterase-5 (IF5) e estimuladores da guanilato ciclase solúvel

O óxido nítrico (NO) é uma substância produzida pelas células endoteliais que age por estímulo da guanosina monofosfato cíclica (GMPc), promovendo vasodilatação e inibindo a proliferação de células musculares lisas (FERNANDES *et al.*, 2021). Sua redução é considerada um importante fator fisiopatológico da HAP (FARESIN *et al.*, 2014). Assim, os IF5 atuam inibindo a enzima fosfodiesterase-5, que é responsável por degradar o GMPc. Diante desse efeito

inibitório, a concentração de GMPc aumenta e, consequentemente, a ação do óxido nítrico é potencializada (BISCEGLI *et al.*, 2022).

De acordo com os estudos mais recentes, os medicamentos da classe dos IF5 tendem a melhorar a classe funcional do paciente e diminuir o risco de morte. Os principais efeitos colaterais relatados são cefaleia, desconforto gastrointestinal, rubor, mialgia e artralgia. Os principais agentes são o sildenafil e tadalafil, sendo estes descritos a seguir, no **Quadro 27.6** (GALIÈ *et al.*, 2019).

Quadro 27.6 Inibidores da fosfodiesterase-5 (IF5)

Droga	Via de administração	Posologia	Meia-vida
Sildenafil	Oral	Administrar 20 a 80 mg 3 vezes ao dia	4 horas
Tadalafil		Administrar 40 mg por dia	35 horas

Fonte: Adaptado de FERNANDES *et al.*, 2021.

Além dos IF5, há outra classe chamada de estimuladores da guanilato ciclase (GC) solúvel. Esses medicamentos atuam em outro ponto da via do NO, estimulando a enzima GC responsável por catalisar a síntese do GMPc. Assim, eles agem de forma indireta na produção

do NO. O principal representante dessa classe é o riociguat, conforme descrito no **Quadro 27.7**. No entanto, vale ressaltar que esse medicamento não deve ser utilizado em adição aos IF5 devido ao risco hipotensão e síncope (HUMBERT *et al.*, 2022).

Quadro 27.7 Estimuladores da guanilato ciclase solúvel

Droga	Via de administração	Posologia	Meia-vida
Riociguat	Oral	Iniciar dose de 0,5 a 1 mg 3 vezes ao dia e aumentar em 0,5 mg a cada 2 semanas até resposta terapêutica esperada ou até dose máxima tolerada (dose máxima: 2,5 mg 3 vezes ao dia)	12 horas

Fonte: Adaptado de FERNANDES *et al.*, 2021.

Estudos demonstraram que o uso de prostanoides, antagonistas de receptores de endotelina e inibidores da fosfodiesterase-5

gerou melhora significativa da sobrevida e qualidade de vida do paciente em relação ao uso de nenhum medicamento. Esses dados foram

considerados em um tratamento médio de 14 semanas (GALIÈ *et al.*, 2019).

Estratégia terapêutica

Para orientar o tratamento e avaliar individualmente cada paciente, é fundamental determinar o risco de progressão da doença e de mortalidade de cada caso. Atualmente, há diversas formas de determinar esse risco, sendo algumas simples e outras mais completas. Uma

dessas maneiras de estratificação depende da avaliação de nove parâmetros, incluindo critérios clínicos e laboratoriais. No entanto, como a indisponibilidade de alguns exames pode limitar seu uso, pode ser utilizada uma avaliação baseada em apenas três critérios: classe funcional NYHA modificada para hipertensão pulmonar, teste de caminhada de 6 minutos e BNP (**Quadro 27.8**).

Quadro 27.8 Estratificação de risco e estimativa de mortalidade em 1 ano na hipertensão arterial pulmonar

Parâmetros	Baixo risco < 5%	Risco intermediário 5 a 10%	Alto risco > 10%
Classe funcional	I ou II	III	IV
Teste de caminhada de 6 minutos (TC6M)	> 440 metros	165 a 440 metros	< 165 metros
BNP	< 50 ng/L	50-300 ng/L	> 300 ng/L

Legenda: BNP: peptídeo natriurético tipo B. **Fonte:** Adaptado de FERNANDES *et al.*, 2021.

A monoterapia é indicada para uma minoria de pacientes, incluindo aqueles portadores de hipertensão portal, HIV e cardiopatia congênita complexa e aqueles que já fazem uso dessa estratégia e não apresentam progressão dos sintomas. Não há uma classe específica mais indicada para a monoterapia, sendo essa reservada a critério do médico especialista.

Alguns estudos compararam a monoterapia com a terapia combinada e demonstraram redução do risco de piora clínica quando utilizada uma combinação de medicamentos (FERNANDES *et al.*, 2021). Portanto, atualmente, há indicação de combinação de fármacos de diferentes classes o mais precoce possível no tratamento da HAP, de preferência no momento do diagnóstico.

A terapia oral combinada é indicada para pacientes de risco baixo ou intermediário e virgens de tratamento. Inicialmente, deve ser iniciada a associação entre um antagonista do

receptor de endotelina (ARE) e um inibidor da fosfodiesterase-5 (IF5). A combinação mais recomendada de acordo com a literatura atual é a ambrisentana e a tadalafila. Caso haja contraindicação a algum deles, outro agente oral pode substituí-lo, porém não se deve utilizar agentes da mesma classe associados (GALIÈ *et al.*, 2019).

A terapia tripla, por sua vez, pode ser indicada como terapia inicial em pacientes recém-diagnosticados com formas graves de HAP, mas não demonstrou benefícios em pacientes com formas menos graves. Podem ser associados ARE, IF5 e AnP (FERNANDES *et al.*, 2021).

CONCLUSÃO

A hipertensão arterial pulmonar (HAP) é uma condição clínica que consiste em um aumento gradual e persistente da pressão no leito arterial pulmonar. Consiste em uma

variante da hipertensão pulmonar que pode ter como causa diversos fatores. É considerada uma doença grave e não deve ser subestimada, pois pode acarretar em insuficiência ventricular direita grave – chamada de *cor pulmonale*.

A abordagem diagnóstica inicial dessa doença deve ser baseada em anamnese e exame físico associados a exames complementares. O mais utilizado destes é o ecodopplercardiograma que estima a pressão sistólica da artéria pulmonar e sinais de disfunção ventricular direita, que podem ser usados para avaliar indiretamente a presença de HAP. Também devem ser solicitados troponina e BNP, que são marcadores laboratoriais de extrema importância na determinação do prognóstico do paciente. No entanto, para confirmar a hipótese de HAP, deve ser realizado o cateterismo cardíaco direito, que demonstra de forma precisa a PAPm e confirma ou exclui o diagnóstico. Esse é o método padrão-ouro.

O arsenal terapêutico da HAP evoluiu significativamente nos últimos anos. Basicamente, os medicamentos agem nas três vias envolvidas na fisiopatologia da doença, sendo elas: via da endotelina, via da prostaciclina e via do óxido nítrico. As classes de medicamentos disponíveis são antagonista dos receptores de endotelina-1 (ARE), análogos das prostaciclina (AnP), inibidores da fosfodiesterase-5 (IF5) e estimuladores do guanilato ciclase solúvel.

A importância do diagnóstico e abordagem precoce da hipertensão arterial pulmonar consiste na probabilidade do desenvolvimento de danos irreversíveis na vasculatura pulmonar e na estrutura cardíaca ao longo do tempo. Assim, deve-se identificar e abordar precocemente os portadores dessa condição, visando manter a qualidade de vida e melhorar a sobrevida do paciente a curto e longo prazo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BAUMGARTNER, H. *et al.* 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *European Heart Journal*, v. 42, p. 563, 2021. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa554.
- BISCEGLI, J.I., *et al.* Tratado de cardiologia SOCESP. 5. ed. São Paulo: Manole, 2022.
- EISENBERG, M.J. *et al.* Calcium channel blockers: an update. *The American Journal of Medicine*, v. 116, p. 35, 2004. doi: 10.1016/j.amjmed.2003.08.027.
- FARESIN, S.M. *et al.* Guia de pneumologia. 2. ed. Santana de Parnaíba: Manole, 2014.
- FERNANDES, C.J. *et al.* Atualização no tratamento da hipertensão arterial pulmonar. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v.117, p. 750, 2021. doi: 10.36660/abc.20200702.
- GALIÈ, N. *et al.* Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*, v. 53, 2019. doi: 10.1183/13993003.01889-2018.
- GIBBS, J.S.R. *et al.* Proposed new pulmonary hypertension definition: is 4 mm(Hg) worth re-writing medical textbooks? *European Respiratory Journal*, v. 53, 2019. doi: 10.1183/13993003.00197-2019.
- HUMBERT, M. *et al.* 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal*, v. 43, p. 3618, 2022. doi: 10.1093/eurheartj/ehac237.
- LIBBY, P. *et al.* Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: Elsevier, 2021.

ÍNDICE REMISSIVO

- Adulto*, 229
- Aldosterona*, 204
- Arritmia*, 18, 149
- Arritmias cardíacas*, 18
- Atenção básica*, 1
- Avaliação funcional*, 223
- Baxdrostat*, 204
- Bloqueio atrioventricular*, 29
- Cardiologia*, 42, 49, 188
- Cardiopatias*, 1, 61
- Cardiopatias isquêmicas*, 14
- Cardioversão elétrica*, 9
- Comunicação*, 97
- Comunicação interatrial*, 223
- Comunicação interventricular*, 97
- Covid-19*, 194
- Crianças*, 71
- Deep learning*, 85
- Derrame pericárdico*, 78
- Diagnóstico*, 85, 163, 181
- Dispneia*, 14
- Doença arterial coronariana*, 172
- Doença arterial periférica*, 49
- Doença renal crônica*, 212
- Doenças*, 71
- Doenças cardiovasculares*, 120, 194
- Efeitos cardiovasculares*, 55
- Eletrocardiograma*, 85
- Endocardite*, 181, 188
- Estenose mitral*, 107
- Estenose valvar mitral*, 159
- Estreptococos*, 61
- Evolocumabe*, 172
- Exercício físico*, 55
- Faringoamigdalite estreptocócica*, 159
- Febre reumática*, 61, 107, 159
- Fibrilação*, 18
- Fibrilação atrial*, 9, 149
- Hipertensão*, 204
- Hipertensão arterial*, 212
- Hipertensão arterial pulmonar*, 229
- Hipertensão pulmonar*, 229
- ICFEP*, 163
- Inibidores da enzima conversora de angiotensina*, 212
- Insuficiência*, 42
- Insuficiência cardíaca*, 42
- Limitações*, 163
- Literatura*, 188
- Lúpus eritematoso neonatal*, 29
- Manejo*, 149, 194
- Marca-passo*, 29
- Marcapasso artificial*, 9
- Miocardopatias*, 14
- Morte súbita*, 120
- Pediatria*, 97
- Pericardite*, 78
- Problemas no coração*, 71
- Procedimentos cirúrgicos*, 131
- Procedimentos cirúrgicos cardiovasculares*, 131
- Procedimentos clínicos*, 107
- Sinais e sintomas*, 181
- Síndrome de Brugada*, 120
- Síndrome de Marfan*, 55
- Tamponamento cardíaco*, 78
- Tetralogia de Fallot*, 1
- Tratamento*, 172, 223
- Valvas cardíacas*, 131
- Vasos*, 49