



SOCIEDADE
BRASILEIRA DE
CARDIOLOGIA
CEARÁ

Revista Cearense de Cardiologia

Publicação Oficial da
Sociedade Brasileira de Cardiologia / Ceará
Ano XVI / Abril 2020
ISSN 1678-040x

Confira nesta edição:

Solenidade de Posse da Diretoria biênio 2020/2021.



Artigo de Revisão:

*O Resgate da Repolarização Ventricular:
Um parefeito louvável do novo coronavírus?*

Artigo de Atualização:

- *Mitos e Verdades Sobre o Uso das Cloroquinas e da Azitromicina em Pacientes com COVID-19: Subsídios para decisão em tempos emergenciais.*
- *Troponina como marcador prognóstico em pacientes hospitalizados por COVID-19: revisão da literatura atual.*

Artigo Histórico:

O Prêmio Nobel de Medicina/Fisiologia



PROTEÇÃO COMEÇA COM VOCÊ!

Proteja o que mais importa para o seus pacientes.



COM XARELTO®, VOCÊS PODEM OBTER:

- 50% na redução de AVC/ES em pacientes evoluindo com piora de função renal, sem diferença nas taxas de sangramento e clinicamente relevante versus a varfarina;
- Único DOAC com critério de redução de dose baseado apenas na função renal²⁻³;
- Condições exclusivas para os pacientes cadastrados no programa Bayer para você⁴.

REFERÊNCIAS: 1.Fordyce CB et al. Circulation. 2016;134:37-47. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021890. 2. Patel MR, et al. N Engl J Med. 2011;365:883-891. 3.Bula do Produto XARELTO® 2,5, 10, 15 e 20 mg. 4.<https://www.bayerparavoce.com.br/>

XARELTO®: RIVAROXABANA 2,5 MG / 10 MG / 15 MG / 20 MG. REG. MS 1.7056.0048. INDICAÇÕES: XARELTO® 10 MG, 15 MG E 20 MG: PREVENÇÃO DE ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL (AVC) E EMBOLIA SISTÊMICA EM PACIENTES ADULTOS COM FIBRILAÇÃO ATRIAL NÃO VALVAR (FANV), TRATAMENTO DE TROMBOSE VENOSA PROFUNDA (TVP) E PREVENÇÃO DE TVP E EMBOLIA PULMONAR (EP) RECORRENTES APÓS TVP AGUDA, EM ADULTOS. TRATAMENTO DE EP E PREVENÇÃO DE EP E TVP RECORRENTES, EM ADULTOS. PREVENÇÃO DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO (TEV) EM PACIENTES ADULTOS SUBMETIDOS À CIRURGIA ELETIVA DE ARTROPLASTIA DE JOELHO OU QUADRIL. XARELTO® 2,5 MG, COADMINISTRADO COM ÁCIDO ACETILSALICÍLICO (AAS) 100 MG: PREVENÇÃO DE EVENTOS ATEROtrombóticos (AVC, INFARTO DO MIOCÁRDIO E MORTE CARDIOVASCULAR) EM PACIENTES ADULTOS COM DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA (DAC) OU DOENÇA ARTERIAL PERIFÉRICA (DAP) SINTOMÁTICA EM ALTO RISCO DE EVENTOS ISQUÊMICOS. CONTRAINDICAÇÕES: HIPERSENSIBILIDADE AO PRINCÍPIO ATIVO OU A QUALQUER EXCIPIENTE; SANGRAMENTO ATIVO CLINICAMENTE SIGNIFICATIVO; DOENÇA HEPÁTICA ASSOCIADA À COAGULOPATIA; GRAVÍDEZ E LACTAÇÃO. TRATAMENTO CONCOMITANTE DE DAC/DAP COM AAS EM PACIENTES COM AVC HEMORRÁGICO OU LACUNAR PRÉVIO OU QUALQUER AVC DENTRO DE UM MÊS. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: TRATAMENTO SISTÊMICO CONCOMITANTE COM ANTIMICÓTICOS AZÓLICOS OU INIBIDORES DAS PROTEASES DO HIV, POTENTES INIBIDORES DO CYP3A4 E DA GP-PI; COMPROMETIMENTO RENAL GRAVE (CLCR < 15 ML/MIN). VÁLVULAS CARDÍACAS PROTÉTICAS. DEVE SER INTERROMPIDO ANTES DE INTERVENÇÃO OU CIRURGIA. XARELTO® 2,5 MG DUAS VEZES AO DIA NÃO É INDICADO EM ASSOCIAÇÃO COM TERAPIA ANTIPLAQUETÁRIA DUPLA. USO COM CAUTELA: PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL MODERADA (CLCR < 50-30 ML/MIN) OU GRAVE (CLCR < 30-15 ML/MIN); RECEBENDO MEDICAÇÕES CONCOMITANTES QUE LEVAM AO AUMENTO DA CONCENTRAÇÃO DE RIVAROXABANA NO PLASMA EM PACIENTES TRATADOS, COMO INIBIDORES POTENTES DO CYP3A4; RISCO ELEVADO DE SANGRAMENTO, DOENÇA GASTROINTESTINAL ULCERATIVA; MONITORAMENTO CLÍNICO DE ACORDO COM AS PRÁTICAS DE ANTICOAGULAÇÃO É RECOMENDADO DURANTE TODO O PERÍODO DE TRATAMENTO. ANESTESIA NEURAXIAL (EP DURAL/ESPINAL). EVENTOS ADVERSOS: ANEMIA, TONTURA, CEFALÉIA, SÍNCOPE, HEMORRAGIA OCULAR, TAQUICARDIA, HIPOTENSÃO, HEMATOMA, EPISTAXE, HEMORRAGIADO TRATO GASTROINTESTINAL E DORES ABDOMINAIS, DISPEPSIA, NÁUSEA, CONSTIPAÇÃO, DIARRÉIA, VÔMITO, PRURIDO, ERUPÇÃO CUTÂNEA, EQUIMOSE, DOR EM EXTREMIDADES, HEMORRAGIA DO TRATO UROGENITAL, FEBRE, EDEMA PERIFÉRICO, FORÇA E ENERGIA EM GERAL REDUZIDAS, ELEVAÇÃO DAS TRANSAMINASES, HEMORRAGIA PÓS-PROCEDIMENTO, CONTUSÃO. POSOLOGIA: PREVENÇÃO DE AVC EM FANV: 20 MG UMA VEZ AO DIA. PACIENTES COM DISFUNÇÃO RENAL MODERADA (CLCR < 50-30 ML/MIN) OU GRAVE (CLCR < 30-15 ML/MIN): 15 MG UMA VEZ AO DIA. PACIENTES SUBMETIDOS A INTERVENÇÃO CORONÁRIA PERCUTÂNEA (ICP) COM COLOCAÇÃO DE STENT: 15 MG DE XARELTO® UMA VEZ AO DIA (OU 10 MG DE XARELTO® UMA VEZ AO DIA, SE INSUFICIÊNCIA RENAL MODERADA (CLCR < 50-30 ML/MIN)) ASSOCIADO A UM INIBIDOR DE P2Y12 POR NO MÁXIMO 12 MESES APÓS A ICP COM COLOCAÇÃO DE STENT. TRATAMENTO DO TEV: O TRATAMENTO INICIAL DE TVP E EP AGUDAS É DE 15 MG DUAS VEZES AO DIA PARA AS TRÊS PRIMEIRAS SEMANAS, SEGUIDO POR 20 MG UMA VEZ AO DIA. APÓS PELO MENOS 6 MESES, 10 OU 20 MG UMA VEZ AO DIA, COM BASE EM UMA AVALIAÇÃO DE RISCO INDIVIDUAL. XARELTO® 15 E 20 MG DEVEM SER INGERIDOS COM ALIMENTOS. PROFILAXIA DE TEV APÓS ARTROPLASTIA DE QUADRIL (ATQ) E JOELHO (ATJ): 10 MG UMA VEZ AO DIA, COM OU SEM ALIMENTO. OS PACIENTES DEVEM SER TRATADOS POR 5 SEMANAS APÓS ATQ OU POR DUAS SEMANAS APÓS ATJ. A DOSE INICIAL DEVE SER TOMADA 6 A 10 HORAS APÓS A CIRURGIA, CONTANTO QUE TENHA SIDO ESTABELECIDO A HEMOSTASIA. XARELTO® 2,5 MG 2 VEZES AO DIA PODE SER TOMADO COM OU SEM ALIMENTOS. PRODUTO MEDICINAL SUJEITO A PRESCRIÇÃO MÉDICA (CÓD: XAR 2020-03-26-167) PARA INFORMAÇÕES COMPLETAS, VIDE BULA DO PRODUTO (VE0219-CCDS12 E VE0219-CCDS11 VE0319-CCDS14)

CONTRAINDICAÇÃO: DOENÇA HEPÁTICA ASSOCIADA À COAGULOPATIA.
INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA: ANTIMICÓTICO AZÓLICO DE USO SISTÊMICO.

MATERIAL DESTINADO EXCLUSIVAMENTE A PROFISSIONAIS DE SAÚDE HABILITADOS A PRESCREVER OU DISPENSAR MEDICAMENTO.

Para mais informações consulte a bula do produto ou a BAYER S.A - produtos farmacêuticos. Rua Domingos Jorge, 1100 - São Paulo - SP - CEP: 04779-900

www.universomedico.com.br

PP-XAR-BR-0241-1



Respeito por você

Índice

- 04** Palavra do Presidente SBC/CE (Biênio 2020-2021)
- 05** Diretoria Biênio 2020/2021
- 06** Palavra do Editor
- 07** Solenidade de Posse da Diretoria Biênio 2020/2021.
- 09** O Resgate da Repolarização Ventricular: Um parefeito louvável do novo coronavírus?
- 17** História do Prêmio Nobel de Medicina/Fisiologia
- 23** Mitos e Verdades Sobre o Uso das Cloroquinas e da Azitromicina em Pacientes com COVID-19: Subsídios para decisão em tempos emergenciais
- 31** Troponina como marcador prognóstico em pacientes hospitalizados por COVID-19: revisão da literatura atual.
- 38** Perfil Intermacs Pré-operatório Determina Sobrevida Precoce de Pacientes com Cardiomiopatia Chagásica Submetidos a Transplante Cardíaco
- 42** Análise Comparativa do Perfil Hemodinâmico Pré-operatório entre Pacientes Portadores de Cardiomiopatia Chagásica e não Chagásicos Listados para Transplante Cardíaco em um Centro Terciário.
- 47** Diagnóstico e aspectos clínico-cirúrgicos relacionados à Calcificação Anular Mitrál (MAC): uma revisão da literatura
- 58** Miocardiopatia de Takotsubo: a Síndrome do Coração Partido – Relato de caso
- 62** Associação entre Insuficiência Mitrál e Comunicação Interatrial – Relato de caso
- 66** Rbdomiomas cardíacos em adulto com esclerose tuberosa – Relato de caso.
- 70** Diagnóstico de COVID-19 em paciente cardiopata: Grande desafio – Relato de caso





Dr. Gentil de Aguiar Barreira Filho

Caros colegas,

Assumimos a responsabilidade neste biênio 2020-2021, de continuarmos a disseminar o conhecimento na nossa especialidade, intensificar as campanhas educativas, estimular as atividades associativas, ampliar nossos canais de comunicação e fortalecer nossa Revista Cearense de Cardiologia que agora terá seu formato exclusivamente eletrônico distribuída aos seus sócios. Acreditamos que é fundamental mantermos nossa Revista forte e atual, com artigos originais, relatos de casos e revisões que tanto contribuem para divulgar o conhecimento no nosso estado.

A SBC/CE havia planejado uma programação extensa e diversificadas de eventos durante este ano, contudo devido a pandemia do COVID-19 foi necessário adiar nosso Simpósio de Doença Coronária que ocorreria em maio, entre outros eventos programados. Contudo estamos programando aulas e eventos, seja por live ou webinar, para mantermos seguindo com a atualização científica.

Devido a situação atual de disseminação do COVID-19 no Brasil, foi necessário, após reuniões acerca de novas datas, falta de disponibilidade do Centro de Eventos do Ceará no período sugerido e viabilidade financeira, o adiamento e modificação da cidade-sede do 75º Congresso Brasileiro de Cardiologia, mantendo a presidência do evento a cargo da Dra. Ana Lucia de Sá Leitão Ramos. O congresso da SBC ocorrerá na cidade de Brasília no período de 20 a 23 de novembro de 2020.

Teremos um ano muito difícil devido ao novo coronavírus, contudo a Sociedade Brasileira de Cardiologia/Ceará se manterá forte e unida para enfrentar todas as adversidades que virão. Estaremos juntos no enfrentamento desta pandemia e acredito que brevemente poderemos nos encontrar e celebrar a vitória sobre esta nova doença.

Um grande abraço,

Dr. Gentil de Aguiar Barreira Filho

Diretoria Biênio 2020/2021

Presidente: Gentil Barreira de Aguiar Filho

Vice-Presidente: Nilson Moura Fé Filho

Diretora Administrativa: Maria Tereza Sá Leitão Ramos Borges

Diretora Financeira: Aloyra Guedis Guimarães

Diretor de Comunicação: Ulysses Vieira Cabral

Diretora Representante do FUNCOR: Sandra Nívea dos Reis Saraiva Falcão

Diretor Científico: Almino Rocha Cavalcante Neto

Diretor de Qualidade Assistencial: Rafael Nogueira de Macedo

Conselho Fiscal:

Efetivos:

- Sandro Salgueiro Rodrigues
- Ricardo Pereira Silva
- Márcia Maria Sales Gonçalves

Suplentes:

- Francisco Thiago Tomaz de Sousa
- Christiane Bezerra Rocha Liberato
- Ricardo Paulo de Sousa Rocha



Dr. Almino Rocha

Palavra da Editor

Leitor(a) amigo(a),

Bem-vindo(a) a mais um número de nossa querida e valorosa Revista!

Esta edição se assemelha às anteriores no primor e altivez do conteúdo, sempre objetivando dar voz (ou escrita!) aos temas mais relevantes e atuais de nossa palpitante especialidade.

Contudo, este número traz uma característica singular que jamais poderá ser rivalizada por nenhum outro ele foi gestado numa época inigualável não só para a ciência médica, mas para todos os corações humanos. Esta pandemia desafia nossos melhores esforços e inteligência e, constitui, segundo recente editorial do Professor Valentin Fuster no JACC “uma lição de humildade e uma oportunidade para sagacidade e esperança”!

Certamente, trata-se de uma época propícia para o recolhimento, ensejando o estudo crítico, a atualização ponderada e, sobretudo, as leituras prazerosas. Esperamos que você encontre todas essas premissas aqui.

Que assim seja,

Dr. Almino Rocha – Diretor Científico

Solenidade de Posse da Diretoria Biênio 2020/2021.

A Solenidade de Posse da nova Diretoria da SBC/CE biênio 2020/2021 e confraternização natalina, aconteceram dia 30 de Novembro de 2019, no Restaurante Regina Diógenes, ao som do pianista Felipe Adjafre e a presença ilustre de nossos sócios.





Telefones: (85) 99983.9063 / 99724.2959
Email: eletromed@gmail.com

Soluções em Mapa, Holter,
Sistema de Ergometria e
Eletrocardiógrafos.

Representante exclusivo



O Resgate da Repolarização Ventricular: Um parefeito louvável do novo coronavírus?

*Almino Rocha**

“Jamais subestime o poder
da corrente que reativa o coração!”

A medida do intervalo QT (QT_i) voltou à moda!

Pois é: entre os parefeitos improváveis desta pandemia está a restauração do prestígio da repolarização ventricular!

A associação de hidroxicloroquina e azitromicina¹, além de combater o novo coronavírus (SARS-CoV-2), pode prolongar a duração desse intervalo e engatilhar torsades de pointes (TdP), uma taquiarritmia grave. Devido a esse justificado temor, cardiologistas do mundo inteiro vêm se descabelando para laudar a medida corrigida do intervalo QT, o “QT_c”- a nova vedete do eletrocardiograma!

Vivemos mesmo novos tempos! Quem diria que a veneranda repolarização, tantas vezes relegada a meras “alterações secundárias” nos laudos, seria resgatada por uma dupla de heróis tão improvável como um antimalárico e um macrolídeo!

Verdade seja dita, há muito a correção do intervalo QT vem sendo negligenciada! Pesquisa recente demonstrou que, mesmo entre cardiologistas, a medida do QT_i não é realizada com a frequência devida². E, pecado maior, por vezes não haverá coincidência mesmo entre as medidas efetuadas por diferentes eletrofisiologistas³!

Essa dificuldade em se obter uma medição acurada do QT deve-se ao fato dela variar minuto a minuto, batimento a batimento, dia a dia – acompanhando a oscilação da frequência cardíaca, do tônus autonômico e do estado emocional. Um indivíduo atleta, por exemplo, apresentará disparidade entre as medidas realizadas a 50 bpm, em repouso, e após alguns instantes de aceleração por exercício aeróbico leve³!

Não obstante, o intervalo QT ocupa um significado indisputável no ECG: ele representa a própria “sístole elétrica” dos ventrículos: “crème de la crème”, a “nata” da atividade miocárdica!

Para aqueles que aprenderam a amar eletrofisiologia do coração, o estudo do QT é fonte inesgotável de detalhes, caprichos e segredos quase inconfessáveis!

*Doutor em eletrofisiologia pela Universidade de São Paulo-UNIFESP. Médico do Ambulatório de Arritmias da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará-UFC. Coordenador da Clínica de Fibrilação Atrial- MEDCAR, em Fortaleza-CE.

Vamos partilhar essa paixão! Haverá duas justificativas para tal: 1) deferência a uma grande paixão e 2) solidariedade à comóvete causa do “redescobrimto” do QT!

Adotemos, pois, a partir de agora, um tom mais intimista! Afinal, trataremos aqui, literalmente, de ondas de excitação!

Entenda o que é o QT. O intervalo QT (QT_i) é composto pela soma das durações do complexo ventricular, do segmento ST e da onda T. Corresponde exatamente à duração do potencial de ação do miócito ventricular. É a projeção eletrocardiográfica daquele famoso gráfico em platô medido em laboratório. Vale ressaltar que a repolarização ventricular propriamente dita se reduz ao intervalo JT, cabendo o restante á despolarização⁴.

Como devo medir o QT. Para início de conversa, prefira sempre a medida manual! A medida do QT disponibilizada automaticamente em alguns softwares, e mesmo ao Holter, pode não ser confiável³! Meça desde o início do QRS (princípio da despolarização) até o finalzinho da onda T (término da repolarização). Tenha cuidado para não incluir a onda U nem se deixar confundir com as ondas T bífidas! Adestre-se para reconhecer os múltiplos aspectos facetados da onda T! Na ausência de outras causas, morfologias inusitadas da T podem sugerir a presença de síndrome do QT longo (SQTL) congênita : ondas de base muito larga no LQT1, bífidas no LQT2 e de início tardio na LQT3.

Exclua a onda U, sempre que possível. Contudo, ela deverá ser incluída na medida (QTU) quando manifestar amplitude > 50% da amplitude da T e/ou se apresentar contínua com esta. Por isso, preconiza-se que a derivação ideal para medição seja aquela que não demonstre onda U ou na qual a mesma se apresente perfeitamente diferenciável e separada da onda T precedente.

Recomenda-se fazer a medição do QT em um ECG de 12 derivações, registrado à velocidade padrão de 25 mm/s e amplitude de 10 mm/V. Nestes tempos de pandemia, temos observado alguma preferência por fazer a medida do QT_i na velocidade de 50 mm/s, devido ao fato da mesma favorecer maior amplificação das deflexões. Ressalte-se que, ao dobrar a velocidade de registro de 25 para 50 mm/s, cada quadradinho milimetrado passará a ter sua duração reduzida pela metade, passando de 40 para 20 ms – detalhe esse imprescindível para a acuidade do cálculo³.

Qual a melhor derivação? A escolha da derivação em que o QT deve ser medido não é consensual, pelo fato de sua medida variar entre uma e outra. Prova que essas medidas divergem é a existência de uma denominação específica para essa variação, a chamada “dispersão do QT”: diferença entre as durações mínima e máxima do intervalo em derivações diferentes. Recomendações formais da Mayo Clinic e da Sociedade Latino-americana do Ritmo Cardíaco, atualizadas nesta pandemia, recomendam que a medida do QT deva ser realizada em D2 ou V5^{1,5}. D2 costuma ser a derivação de maior projeção do SÂT, disponibilizando, por isso, uma maior medida⁶.

Quais os limites normais do QT. O limite inferior é 350 ms. O limite superior, após a idade de 15 anos, vai até 450 ms em homens e até 470 ms em mulheres. Antes dessa idade, em ambos os sexos, o limite superior situa-se em um valor intermediário de 460 ms³.

Em verdade, ao observarmos a distribuição do QT_i segundo os sexos, poderemos observar que o valor superior máximo se encontra em torno de 440 ms, de forma que os acréscimos a este valor ocupam apenas pequena “cauda” terminal na distribuição gaussiana dos valores.

Entenda por que o QT prolonga. Nos casos de QRS largo, o prolongamento do QT pode se dar por maior duração da despolarização ventricular (fase 0 do potencial de ação). Quase sempre, porém, dar-se-á por aumento da duração da repolarização (fases 1 a 4). Tanto nos casos congênitos como nos adquiridos, o mecanismo mais frequentemente associado será o bloqueio do componente rápido da corrente retificadora de potássio (I_{Kr})⁷. Ou seja, na maioria dos casos, o prolongamento do QT se deve a uma espécie de “armadilha” ou “cilada” molecular que deixa o K “aprisionado” dentro da fibra muscular, retardando o tempo da voltagem transmembrana voltar ao normal!

A maior duração do QT nas mulheres em menacme é atribuída à ação dos hormônios estrogênicos.

Em um estudo realizado em pacientes submetidos a tratamento em UTI, o uso de medicação foi a causa mais comum (57%) de monitorização do intervalo QT⁷.

O prolongamento do intervalo QT tem sido, por décadas, a causa mais comum de retirada de drogas do mercado⁸.

Operacionalmente, quando considerar um QT longo? Para efeito clínico, independente de sexo, idade ou sintomas, considera-se um QT como longo todo aquele com valor corrigido ≥ 500 ms. Em homens, mulheres e crianças já portadores de sintomas, um valor > 480 ms poderá ser considerado³.

Valores a partir de 500 ms, independente de sua causa adquirida ou congênita, são considerados um marcador de alto risco para torsade de pointes e/ou fibrilação ventricular. QT_c > 500 ms aumenta o risco de TdP em 2 a 3 x em pacientes com SQT_L congênita⁹.

O risco de TdP parece ser diretamente proporcional ao prolongamento do QT. Em pacientes com SQT_L congênita, cada incremento de 10 ms no QT, corrigido pela fórmula de Bazett, corresponde a um aumento de 5 a 7% de risco de TdP¹⁰.

Quando considerar um QT anormalmente curto? A definição operacional de um QT curto ainda não é consensual. As III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia Sobre Análise e Emissão de Laudos Eletrocardiográficos, publicadas em 2016, definem como QT curto aquele com valor < 340 ms¹¹. Nas primeiras séries publicadas¹² sobre a síndrome do QT curto congênita, os pacientes apresentavam QT < 320 ms. Em revisão de Viskin, publicada em 2009, homens com QTC < 330 ms e mulheres com QTC < 340 ms deveriam ser diagnosticados com QT curto mesmo que assintomáticos, dado que estes valores são muito raros na população geral saudável¹². Intervalos QT < 360 ms no homem e < 370 ms na mulher deveriam ser diagnosticados como QT curto apenas quando associados a sintomas ou história familiar, pois já guardam superposição com os valores populacionais normais.

A síndrome do QT curto é uma doença rara, reportada pela primeira vez em 2004, por Ramón Brugada¹³. O primeiro sintoma pode ser morte súbita em 34% e síncope em 24% dos pacientes. Palpitações ocorrem em até 31% dos casos, sendo fibrilação atrial a principal causa em mais de 80%

deles. Assim, a síndrome do QT curto se inscreve entre as causas a serem procuradas de FA inexplicada em crianças e adolescentes sem cardiopatia estrutural¹⁴.

Causas adquiridas de QT curto constituem a hipercalcemia, a hipercalemia, efeito digitálico, uso de atropina e catecolaminas e hipertermia.

Por que corrigir o intervalo QT? Simplesmente devido ao fato de que não se trata de uma medida fixa! Para um mesmo indivíduo, a medida do intervalo QT vai variar de forma inversamente proporcional à frequência cardíaca. Quanto menor a FC, maior será o QT, e vice-versa. Talvez o fato de FC mais taquicárdicas resultarem em encurtamento do QT, tenham levado alguns especialistas a elaborar uma noção equívoca de que o QT_i deva ser medido apenas quando houver bradicardia!

Quando devo corrigir o QT_i. Sempre! A menos que a frequência cardíaca seja exatamente 60 bpm, pois, neste valor, por qualquer fórmula, a medida do QT_i coincidirá com a do QT_c! O fato é que a correção do QT é uma tentativa de estimar ou projetar qual seria a medida do intervalo caso a frequência cardíaca do paciente estivesse em um valor padrão de 60 bpm. Trata-se simplesmente de um artefato matemático que possibilita que possamos fazer comparação “justa” entre diferentes medidas, já que estarão todas em uma mesma frequência cardíaca arbitrária, escolhida por representar o limite inferior da normalidade.

Fórmulas para corrigir o QT. Existem múltiplas fórmulas distintas para corrigir o QT¹⁵⁻¹⁹. Duas delas, descritas no mesmo ano de 1920, são equações “exponenciais”:

- *Bazett*: $QT_c = QT_i / \sqrt{RR}$ (utilizar todas as medidas em segundos);

- *Fridericia*: $QT_c = QT_i / \sqrt[3]{RR}$ (utilizar todas as medidas em segundos).

Observar nestas duas fórmulas acima que, quando FC=60 bpm, RR será 1,0 seg, de forma que tanto a raiz quadrada quanto a cúbica de RR fornecerão o mesmo resultado igual a 1, resultando em QT_c=QT_i.

Sem dúvida, a equação de Bazett é a mais difundida. Ela foi a primeira a ser descrita e tem o mérito de ter sido pensada pelo médico que primeiro deu atenção à variação sofrida pelas medidas do QT em diferentes frequências cardíacas!¹⁶. Contudo, apesar de meritosa e clássica, a equação de Bazett fornece valores muito díspares em faixas acima de 90 bpm e abaixo de 60 bpm. Ela hipercorrigi o QT_i nas frequências cardíacas elevadas e o hipocorrigi em FC nas baixas³.

A solução foi recorrer às equações de regressão linear, as quais pretensamente disponibilizariam resultados com variação mais uniforme. Surgiram, então, as duas fórmulas mais recentes, descritas nas últimas décadas do século passado, numa tentativa de obter menor discrepância das medidas em frequências cardíacas extremas:

- *Hodges (1983)*: $QT_c = QT_i + 1,75 (FC - 60)$; (utilizar medidas em milissegundos).

- *Framingham (1992, equação de Sagie)*: $QT_c = QT_i + 0,154(1 - RR)$ (utilizar medidas em segundos).

Observar em ambas as equações acima que, quando $FC=60$ bpm e $RR=1$, o acréscimo de correção será zero, resultando que $QT_i=QT_c$.

Um estudo clínico em 6.609 pacientes concluiu que a fórmula de Bazget superestimou o número de pacientes com QT_c longo, enquanto as fórmulas de Fridericia e de Framingham demonstraram melhores taxa de correção e predição de mortalidade em 30 dias e em 1 ano.

A equação de Hodges parece constituir a ideal, sendo aquela preconizada pela American Heart Association e por Braunwald. Além de apresentar mais fácil cálculo, ela fornece resultados confiáveis mesmo em frequências cardíacas extremas.

A equação de Sagie, surgida posteriormente, possui o mérito de ser baseada em análises populacionais do estudo Framingham, porém parece não ter obtido maior aceitação.

Em nossa prática pessoal nesta pandemia, impactada pelo grande acréscimo de laudos requerendo a correção do QT_i , temos pugnado pelo emprego e divulgação da equação de Hodges.

Algumas calculadoras na internet oferecem correção automática, bastando que digitemos o QT_i e a FC (<https://reference.medscape.com/calculator/qt-interval-correction-ekg>, <https://www.crediblemeds.org>).

Correção do QT na presença de QRS largo(3). Em pacientes com complexo QRS alargado secundário a bloqueios de ramo, estimulação por marcapasso, pré-excitação, miocardiopatia avançada ou ainda uso de antiarrítmicos da classe IC, a maior duração do QT decorre do prolongamento da própria despolarização. Nesses casos, o QT_c deve ser ajustado à duração do QRS, usando a seguinte fórmula:

$$QT_c \text{ (ajustado para o QRS largo)} = QT_c \text{ (ajustado para a FC)} - (QRS - 100 \text{ ms}).$$

Por exemplo, tomemos um QT_c de 520 ms e um QRS de 180 ms. Subtraímos 80 ms (180-100) do valor QT_c convencional, ou seja, $520-80\text{ms}=440$ ms, valor este que será a referência final para a decisão terapêutica.

Por que um QT longo pode ser perigoso. Porque ele pode, literalmente, “engatilhar e atirar!” O atraso na repolarização do miocárdio ventricular aumenta a propensão ao desenvolvimento de despolarizações anômalas e repetitivas, conhecidas como pós-potenciais precoces, as quais se manifestam no ECG como ectopia ventricular e constituem “trigger” para o desenvolvimento de TdP, fibrilação ventricular e morte súbita²⁰. Aliás, tal mecanismo arritmogênico é conhecido como “atividade de gatilho”! É como se o músculo ventricular se “impacientasse” com a repolarização que demora demais a se completar e, com a cartucheira cheia de potenciais, principiasse a ensaiar disparos pontuais, passíveis de se serem convertidos em uma potente “rajada”!

“Torsade de pointes”-TdP. Esta denominação emprestada da língua francesa²¹ tem tradução literal de “torção das pontas”, significando as setas dos vetores do QRS girando continuamente em torno de um eixo imaginário da linha de base. Nesta “torção” o vetor da ativação consecutivamente se aproxima e se afasta da linha de base, assumindo, respectivamente, polaridade positiva e negativa.

A amplitude, a polaridade e a morfologia dos complexos QRS variam continuamente e geram uma imagem sinusoidal (quase losangular) em torno da linha isoeétrica. Um colega arritmólogo a comparou com a imagem de uma toalha molhada sendo torcida! Este aspecto típico é inequívoco e mesmo patognomônico, não sendo encontrado nas outras formas de taquicardias ventricular polimórfica.

Constitui preceito sagrado que essa terminologia deva ser empregada apenas à taquicardia ventricular polimórfica associada à SQTl, seja esta adquirida ou congênita²².

Jamais será excessivo lembrar que a etiologia predominante de taquicardia ventricular polimórfica é a isquemia miocárdica ativa, especialmente o infarto agudo.

Quando suspeitar que uma torsade é iminente? No paciente com QT longo por drogas, o QT_i pode estar prolongado durante o ritmo sinusal normal sem nenhum efeito adverso. Contudo, após uma longa pausa pós-ectópica, o prolongamento do QT e a deformidade de T-U se tornam se tornam ainda mais exagerados e a TdP é desencadeada (ciclo curto-longo-curto). A TdP é especialmente iminente quando o QT_i se torna prolongado por causa de um prolongamento na porção terminal da onda T, ensejando aumento do intervalo Tpico-Tfinal⁸.

Uma paciente que apresentava “morridinhas”. Ainda que a TdP costume se apresentar sob forma de paroxismos autolimitados, ela também pode ser convertida bruscamente em fibrilação ventricular. Os sintomas podem incluir palpitações, síncope ou “pseudo-convulsão”^{12,23}.

Retenho em minha memória uma jovem paciente que acompanhei, há muitos anos, no INCOR-USP. Ela fora tratada, equivocadamente, como epilética. As pretensas “convulsões” eram, de fato, curtíssimos episódios de “descerebração” associados a episódios auto-limitados de torsade! Tratavam-se de efêmeras “morridinhas”! Infelizmente, esta história terminou com uma morte verdadeira, poucos dias antes da data agendada para o implante do CDI.

Como tratar uma torsade. Magnésio endovenoso + elevação da frequência cardíaca mediante estimulação com marcapasso e/ou isoproterenol. A lidocaína e a fenitoína também podem ser tentadas. É imperioso vigiar hipocalcemia e hipocalcemia!

Como vemos, a grande estrela do tratamento é a reposição de magnésio e o aumento dos batimentos cardíacos! O algoritmo do Suporte Avançado de Vida em Cardiologia (ACLS), da American Heart Association, preconiza-se a seguinte dose do magnésio: ataque de 1-2 g endovenoso, diluídos em 50 a 100 ml de solução glicosada a 5%, em 5 a 60 minutos; seguido de infusão contínua com 0,5-1,0 g/h, ajustando a dose até obter controle da torsades.

No contexto da conduta eletiva, em casos de TdP associada à refratariedade, morte súbita abortada e/ou etiologia familiar: CDI!.

Nunca subestime a linha de base! Ainda que a linha de base assinale o fim da repolarização, ela está longe de significar a ausência de atividade elétrica, pois nela o potencial de ação está na fase 4, em seu valor de repouso de -90 mV!

A ironia é que a mais caprichosa e vistosa “corrupção” do ciclo cardíaco ocorre justamente em pós-potenciais girando em torno desta linha de base!

Linha esta que, a princípio inócua, se transforma num eixo, espécie de fio ou pavio, para os vetores da torsade girarem em torno! Aliás, dissemos "pavio" ? Não seria mais apropriado dizer "paiol"?!

Não brinquemos com a repolarização!

Comentário final emocionante. As alterações da repolarização são as alterações mais prevalentes nos laudos de ECG. Certamente, a repolarização ventricular é a fase mais vulnerável e corruptível do potencial cardíaco. Contudo, estamos aprendendo a respeitá-la! Porque, essa mesma repolarização que disponibiliza as alterações mais banais, é também a mesma que pode trazer embutida os marcadores da fibrilação!

Talvez seja que, para delinear a correção de seus médicos, Deus há atirado, sobre o terreno retorcido e desnivelado da repolarização, não somente as sementes planificadoras da vida, mas também os gérmenes longos da morte!

Referências Bibliográficas

1. Giudicessi J, Noseworthy P, Friedman P, Ackerman M. Urgent guidance for navigating and circumventing the QTc prolonging and torsadogenic potential of possible pharmacotherapies for COVID-19. *Mayo Clin Proc* 2020(95).
2. Viskin S, Rosovski U, Sands AJ, Chen E, Kistler PM, Kalman JM, Rodriguez Chaves L, Iturralde Torres P, Cruz FFE, Centurión AO, Fujiki A, Maury P, Chen X, Krahn AD, Roithinger F, Zhang L, Vincent GM, Zeltser D. Inaccurate electrocardiographic interpretation of long QT: the majority of physicians cannot recognise a long QT when they see one. *Heart Rhythm*. 2005; 2:569-574.
3. Waddel-Smith K, Gow RM, Skinner JR. How to Measure a QT Interval. In:doi:10.5694/mja16.00442.
4. Rautaharju PM, Zhang ZM, Prineas R, Heiss G. Assessment of prolonged QT and JT intervals in ventricular conduction defects. *Am J Cardiol*. 2004; 93:1017-1021.
5. Asensio E, Acunzo R, Uribe W, Saad EB e Sáenz L. Recomendações para a Medida do Intervalo QT durante o Uso de Medicamentos para o Tratamento da Infecção por COVID-19: Atualizável de acordo com a disponibilidade de novas evidências. *Sociedade Latino-Americana do Ritmo Cardíaco (LAHRS)*.
6. Grupi CJ. Seção João Tranchesi de Eletrocardiografia: Síncope em Criança. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia on line*: www.arquivosonline.com.br/joçaoatranchesi/volume8401.asp.
7. Fernandes FN, Silva EP, Martins RR, Oliveira AG (2018). QTc interval prolongation in critically ill patients: Prevalence, risk factors and associated medications. *PLoS ONE* 13(6); e0199028.777.
8. Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, Gibler WB, Kligfield P, Menon V, Philippides GJ, vRoden DM, Zareba W. Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2010; 55(9): 934-47.
9. Tisdale JE, Jaynes HA, Kingery JR, Mourad NA, Trujillo TN, Overholser BR e Kovacs RJ. Development and validation of a risk score to predict qt interval prolongation in hospitalized patients. *Circulation* 2013; 6(4): 479-487.
10. Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ, Vincent GM, Robinson JL, Priori SG, Benhorin J, Locati EH, Towbin JÁ, Keating MT, Lehmann MH, Hall WJ. Influence of genotype on the clinical course of long-QT syndrome. International Long-QT Syndrome Registry Research Group. *N Engl J Med*. 1998; 339:960-965.

11. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia Sobre Análise e Emissão de Laudos Eletrocardiográficos. *Arq Bras Cardiol.* 2016; 106(4Supl.1):1-23.
12. Viskin S. The QT interval: Too long, too short or just right. *Heart Rhythm* 2009; 6: 711-715.
13. Brugada R, Hong K, Dumaine R et al. Sudden death associated with short QT syndrome linked to mutations in HERG. *Circulation* 2004; 109: 2394-2397.
14. Reviriego S e Merino JL. Short QT syndrome. An article from the E-Journal of the ESC Council for Cardiology Practice. In: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-9/Short-QT-Syndrome>.
15. Vandenberg B, Vandael E, Robyns T, Vandenberghe J, Garweg C, Foulon V, Ector J, Rik W. Which QT correction formulae to use for QT monitoring? *J Am Heart Assoc.* 2016; 5(6):e003264.
16. Bazett HC. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart.* 1920; 7:353-370.
17. Fridericia LS. Die systolendauer im elektrokardiogramm bei normalen menschen und bei herzkranken. *Acta Med Scand.* 1920; 53:469-486.
18. Sagie A, Larson MG, Goldberg RJ, Bengtson JR, Levy D. An improved method for adjusting the QT interval for heart rate (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol.* 1992;70:797-801.
19. Hodges MS, Salerno D, Erlinen D. Bazett's QT correction reviewed: evidence that a linear QT correction for heart rate is better. *J Am Coll Cardiol.* 1983;1:694.
20. Nelson S, Leung J. QTc prolongation in the intensive care unit: a review of offending agents. *AACN advanced critical care.* 2011; 22(4):289-295.
21. Dessertenne F. La tachicardie ventriculaire á deux foyers opposes variables. *Arch Mal Coeur vaiss.* 1966; 59:263-272.
22. Zipes JA, Jalife J. *Cardiac Electrophysiology: From cell to bedside.* 3th edition. 2000, W.B. Saunders Company, Pennsylvania, USA.
23. Pacia SV, Devinsky O, Luciano DJ, Vazquez B. The prolonged QT syndrome presenting as epilepsy: a report of two cases and literature review. *Neurology* 1994;44: 1408-1410.

História do Prêmio Nobel de Medicina/Fisiologia

Ricardo Pereira Silva^{1,3}
Henrique Rodrigues^{2,3}

Prêmio Nobel de Medicina/Fisiologia

1. Introdução

Em 27 de novembro de 1895, Alfred Nobel assinou seu testamento, destinando a maior parte de sua fortuna para uma série de prêmios, o premio Nobel. Como descrito em seu testamento, uma parte foi dedicada “à pessoa que fez a mais importante descoberta no domínio da fisiologia ou da medicina.” O primeiro prêmio Nobel de Medicina/Fisiologia foi entregue em 1901 para um alemão chamado Emil Adolf von Behring que foi laureado pela pesquisa de terapia do soro para tratar difteria. Houve 109 edições, com alguns anos de desfalque: de 1915 a 1918, em 1921, 1925 e de 1940 a 1942. O laureado mais novo tinha 32 anos de idade e o mais velho, 87 anos. Em 39 ocasiões, o prêmio foi concedido a apenas um cientista, em 33 ocasiões foi concedido a dois cientistas e em 37 ocasiões foi concedido a três cientistas. Os estatutos da Fundação Nobel prevêm que o prêmio pode ser igualmente dividido para dois ou, no máximo, três trabalhos.

Entre os 216 cientistas laureados, apenas doze eram mulheres. A primeira delas foi a americana Gerty Cori por suas descobertas do processo de conversão catalítica dos carboidratos, em 1947. A pesquisadora seguinte a receber o prêmio foi a também americana Rosalyn Yalow, em 1977, por seus estudos relacionados com hormônios produzidos pelo hipotálamo. Em 1983, a americana Barbara McClintock ganhou o prêmio pelo seu trabalho com os TRANSPOSIÇÕES. Em 1986, a italiana Rita Levi-Montalcini recebeu o prêmio pelas duas descobertas do fator de crescimento da epiderme. Em 1988, a americana Gertrude Elion ganhou o prêmio por suas descobertas de princípios fundamentais para o tratamento com as drogas. Em 1995, a alemã Christiane Nusslein-Volhard ganhou o prêmio pela identificação dos genes que controlam o início do desenvolvimento dos animais. Em 2004, a americana Linda Buck ganhou o prêmio por suas descobertas dos receptores odoríferos e organização do sistema olfativo. Em 2008, a francesa Françoise Barré-Sinoussi ganhou o prêmio junto com seu compatriota Luc Montagnier por sua descoberta sobre o vírus da imunodeficiência humana. Em 2009, duas americanas, Elizabeth Blackburn e Carol Greider ganharam o prêmio pela descoberta da enzima telomerase e dos telômeros como protetores das extremidades dos cromossomos. Em 2014, a norueguesa May Britt Moser ganhou o prêmio por suas descobertas de células que constituem um sistema de posicionamento no cérebro.

¹Professor Titular de Cardiologia da Faculdade de Medicina da UFC. Chefe do setor de pesquisa clínica do Serviço de Cardiologia

²Farmacêutico do setor de pesquisa clínica do Serviço de Cardiologia do HUWC

³Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) da Universidade Federal do Ceará (UFC)

2. Onde nasceram os ganhadores do prêmio

O país que detém o maior número de ganhadores do prêmio são os Estados Unidos. Os EUA levaram 33 anos para ganhar o primeiro prêmio mas, depois deste, não pararam de ganhar e hoje contam com 53 ganhadores do prêmio nobel de Medicina/Fisiologia. Deste total, 38 são americanos natos e 15 se naturalizaram americanos. A Europa é o continente que tem o maior número de ganhadores deste prêmio, num total de 85 pesquisadores. A Ásia tem seis ganhadores; Oceania, quatro; a América do sul, três e a África, um ganhador. Dois prêmios da América do Sul foram conquistados pela Argentina. Em 1947, Bernardo Houssay conquistou o prêmio pela descoberta do papel dos hormônios da hipófise no metabolismo do açúcar. Em 1984, Cesar Milstein ganhou o prêmio por explicar a formação dos anticorpos. Em 1960, o brasileiro, de origem inglesa, Peter Brian Medawar, que nasceu em Petrópolis, Rio de Janeiro, ganhou o prêmio por suas descobertas sobre a tolerância imunológica adquirida. (Tabela 1)

| | |
|----------------|----|
| Estados Unidos | 53 |
| Inglaterra | 20 |
| Alemanha | 19 |
| Itália | 7 |
| França | 7 |
| Suíça | 6 |
| Suécia | 5 |
| Japão | 5 |
| Dinamarca | 4 |

| | |
|-----------|---|
| Austrália | 4 |
| Áustria | 4 |
| Dinamarca | 4 |
| Bélgica | 3 |
| Canadá | 2 |
| Argentina | 2 |
| Holanda | 2 |
| Brasil | 1 |

| | |
|---------------|---|
| Hungria | 1 |
| Escócia | 1 |
| Polônia | 1 |
| África do Sul | 1 |
| Irlanda | 1 |
| Finlândia | 1 |
| Irlanda | 1 |
| China | 1 |

Tabela 1. Número de ganhadores do prêmio segundo seu país de origem

3. Quais os assuntos de pesquisa levaram à conquista do prêmio

O maior número de prêmios (16) foi atribuído a pesquisas relacionadas com biologia celular. Em 1931, o alemão Otto Heinrich Warburg ganhou o prêmio pelas investigações sobre o citocromo na respiração celular. Em 1946, o americano Hermann Muller, pelos estudos sobre a ação dos raios X como produtores de mutação e da ação das radiações sobre as células. Em 1953, o inglês Hans Krebs, pela descrição do ciclo de Krebs. Em 1974, os belgas Albert Claude, Christian de Duve e o americano George Palade, pela descoberta das estruturas e funções celulares. Em 1991, os alemães Erwin Neher e Bert Sakmann, por sua descoberta sobre a função dos canais iônicos simples das células. Em 1992, o suíço Edmond Fischer e o americano Edwin Krebs, por suas descobertas sobre fosforilação como dispositivo biológico regulador. Em 1994 os americanos Alfred Gilman, Martin Rodbell e Edward Lewis, por suas descobertas das proteínas G e sua função na transdução de sinal nas células. Em 1999, o alemão Gunter Blobel, pela descoberta de que as proteínas tem sinais intrínsecos que regem o seu transporte nas células. Em 2001, os ingleses Richard Timothy Hunt e Paul Nurse, pela descoberta dos genes e moléculas envolvidos na regulação da divisão celular. Em 2002, o africano Sydney Brenner, o americano Robert Horvitz e o inglês John Sulston por investigações sobre o fenômeno da apoptose com os nematódeos *Caenorhabditis elegans*. Em 2006, os americanos Andrew Fire e Craig Mello pela descoberta da ribointerferência. Em 2011, o canadense Ralph Steinman por suas descobertas sobre as células dendríticas. Em 2012, o inglês John Gurdon e o japonês Shinya Yamanaka, pela descoberta de que células maduras podem ser reprogramadas de modo a se tornarem pluripotentes. Em 2013, o americano James Rothman, por suas descobertas da maquinaria de um sistema de transporte nas células chamado de regulação do tráfego vesicular. Em 2016, o japonês Yoshinori Ohsumi, por sua descoberta sobre os mecanismos de autofagia.

O segundo maior número de prêmios (14) foi atribuído a estudos sobre doenças infecto-parasitárias. O primeiro prêmio, em 1901, foi entregue ao alemão Emil Adolf vonBehring, por desenvolver a terapia do soro para tratar a difteria. No ano seguinte, 1902, o inglês Ronald Ross ganhou o premio por investigações sobre a malária. Em 1905, o alemão Roberto Koch, pela descoberta da causa da tuberculose. Em 1907, o francês Charles Louis Laveran, por suas pesquisas sobre as doenças causadas pelos protozoários. Em 1928, o francês Charles Nicolle, por pesquisas sobre o tifo. Em 1939, o alemão Gerhard Domagk, pela descoberta dos efeitos antibacterianos das sulfonamidas. Em 1945, o escocês Alexander Fleming e o inglês Ernst Chain pela descoberta da penicilina. Em 1948, o suíço Paul Hermann Muller, por sua descoberta da eficácia do DDT como veneno de contato no tratamento de artrópodes. Em 1951, o africano Max Theiler, pelo desenvolvimento das primeiras vacinas efetivas para febre amarela. No ano seguinte, 1952, o americano Selman Waksman pela descoberta do antibiótico estreptomicina. Em 1954, os americanos Fritz Lipmann, John Franklin Enders e Thomas Huckle Weller pelo cultivo do vírus da poliomielite. Em 1965, os franceses François Jacob, Andre Michel Lwoff e Jacques Monod pelos trabalhos sobre regulação da atividade gênica em bactérias e vírus. Em 1976, os americanos Baruch Blumberg e Daniel Carleton Gajdusek pelas pesquisas entre indígenas da Papua Nova Guiné dizimados por uma doença neurológica infecciosa, denominada de tremor. Em 1997, o americano Stanley Prusiner, pela descoberta do prião como partícula infecciosa proteica. Em 2008, Françoise Barré-Sinoussi e Luc Montagnier pelas descobertas sobre o vírus da imunodeficiência humana. Em 2015, o irlandês William Cecil Campbell e o japonês Satoshi Omura pelas descobertas sobre uma nova terapia contra infecções causadas pelo *ascaris lumbricoides*. No mesmo ano, o chinês Tu Youyou pela descoberta de novo tratamento contra a malária.

O terceiro maior número de prêmio (13) foi destinado aos estudos da genética. Em 1933, o americano Thomas Hunt Morgan ganhou o premio por suas descobertas sobre a função dos cromossomos na hereditariedade. Em 1958, o americano Edward Tatum ganhou o premio por suas pesquisas sobre as mudanças ambientais que provocam alterações genéticas. No ano seguinte, 1959, outro prêmio para a genética. O americano Arthur Komberg, e o americano nascido na Espanha, Severo Ochoa ganharam o premio por suas pesquisas com RNA e DNA. Mais três anos, 1962 e outro premio para a genética: o inglês Francis Crick e o americano James Watson ganharam o premio pela descoberta da estrutura do DNA. Em 1968, os americanos Marshall Nirenberg e Robert Holley e o americano nascido na Índia, Har Khorana ganharam o premio pela decifração do código genético e seu papel na síntese das proteínas. No ano seguinte, 1969, genética de novo: o americano Alfred Hershey, o americano nascido na Itália, Salvador Luria e o americano nascido na Alemanha, Max Delbruck, ganharam o prêmio por suas descobertas sobre a estrutura genética e os mecanismos de replicação dos bacteriófagos. Em 1975, os americanos David Baltimore e Howard Temin e o italiano Renato Dulbecco ganharam o premio por pesquisas sobre a interação entre os tumores viróticos e o material genético. Em 1978, o suíço Werner Arber e o americano Daniel Nathans ganharam o prêmio pela descoberta da enzima de restrição e suas aplicações em problemas de genética molecular. Em 1983, Barbara McClintock ganhou o premio por seu trabalho com os transposões. Em 1993, o inglês Richard Roberts e o americano Phillip Allen Sharp, pelo seu trabalho sobre os intrões, fragmentos de DNA não relacionados com a informação genética. Dois anos depois, em 1995, a alemã Christiane Nüsslein-Volhard e o americano Eric Wieschaus, pela identificação dos genes que controlam o inicio do desenvolvimento dos animais. Em 2007, os ingleses, Oliver Smithies e Martin Evans, por seu trabalho sobre células-tronco e manipulação genética em modelos animais. Em 2009, os americanos Elizabeth Blackburn, Carol Greider e Jack Szostak pela descoberta da enzima telomerase e dos telômeros como protetores das extremidades dos cromossomos.

O quarto maior número de prêmios (11) foi para a neurologia. Em 1906, o italiano Camilo Golgi e o espanhol Santiago Ramon y Cajal ganharam o prêmio por investigações sobre o sistema nervoso. Em 1927, o austríaco Julius Wagner Von Jauregg ganhou o prêmio por sua descoberta do valor

terapêutico da inoculação de malária no tratamento da demência parálitica. Em 1936, o inglês Henry Dale e o alemão Otto Loewi, pela descoberta da transmissão química dos impulsos nervosos. Em 1944, os americanos Joseph Erlanger e Herbert Gasser, por suas pesquisas sobre as fibras nervosas. Em 1955, o suíço Walter Rudolf Hess e o português Antônio Egas Moniz, pela descoberta da relevância da lobotomia pré-frontal no tratamento de certas doenças mentais. Em 1963, os ingleses Alan Hodgkin e Andrew Huxley pelas pesquisas sobre o mecanismo dos impulsos nervosos e seu modo de transmissão. Em 1970, o alemão Bernard Katz, o sueco Ulf Von Euler e o americano Julius Axelrod, pelos estudos sobre mecanismos de transmissões de impulsos nervosos. Em 1981, os americanos Roger Sperry e David Hubel pelas pesquisas sobre a identificação das funções dos hemisférios esquerdo e direito do cérebro. Em 2000, os americanos Paul Greengard e Eric Kandel e o sueco Arvid Carlsson pela descoberta sobre transdução do sinal no sistema nervoso. Em 2014, os noruegueses May Britt Moser e Edvard Moser pela descoberta de células que constituem sistema de posicionamento no cérebro.

A Imunologia também foi responsável pela entrega de 11 prêmios. Em 1908, o russo Ilya Ilych Mechnikov e o alemão Paul Ehrlich ganharam o prêmio por seus estudos pioneiros sobre o sistema imunitário. Em 1913, o francês Charles Robert Richet, pela descoberta da anafilaxia. Em 1919, o belga Jules Bordet, pela descoberta de um fator bactericida presente no soro do sangue dos mamíferos, a que deu o nome de complemento. Em 1957, o suíço-italiano Daniel Bovet, por ter sintetizado o primeiro anti-histamínico clinicamente disponível. Em 1960, o australiano Frank Burnet, pelas suas descobertas sobre a tolerância imunológica adquirida. Em 1972, o americano Gerald Edelman e o inglês Rodney Porter, por pesquisas sobre a estrutura e a natureza dos anticorpos. Em 1980, o venezuelano, naturalizado americano, Baruj Benacerraf, o francês Jean Dausset e o americano nato, George Davis Snell, por suas descobertas de estrutura da superfície celular determinadas geneticamente, que regulam as reações imunológicas (sistema HLA). Em 1984, o inglês Niels Jerne, o alemão Georges Kohler e o argentino César Milstein, por explicarem a formação de anticorpos. Em 1987, o japonês Susumu Tonegawa, pela sua descoberta do fundamento genético da formação de uma ampla variedade de anticorpos. Em 1996, o australiano Peter Doherty e o suíço Rolf Zinkernagel, por suas descobertas sobre a resposta imunitária das células face ao ataque de organismos infecciosos. Em 2011, o americano Bruce Beutler e o francês Jules Hoffmann, por descobertas sobre a ativação da imunidade inata. Em 2018, o americano James Allison e o japonês Tasuku Honjo, por descobertas relacionados como o papel do sistema imunitário na luta contra o câncer.

A endocrinologia esteve presente em quatro premiações. Em 1923, os canadenses Frederick Grant Banting e John James Macleod ganharam o prêmio pela descoberta da insulina. Em 1947, o argentino Bernardo Houssay por sua descoberta do papel de hormônios hipofisários sobre o metabolismo do açúcar. Em 1950, os americanos Edward Calvin Kendall e Phillip Hench e o polonês Tadeusz Reichstein por suas descobertas sobre os hormônios do córtex da adrenal. Em 2017, os americanos Jeffrey Ohsumi e Michael Rosbash por suas descobertas dos mecanismos moleculares controlando o ritmo circadiano.

A oncologia também foi contemplada com quatro premiações. Ganhou seu primeiro prêmio Nobel em 1926, quando o dinamarquês Johannes Fibiger foi contemplado por suas pesquisas sobre a hipótese inflamatória na etiopatogenia do câncer. Em 1966, os americanos Francis Rous e Charles Huggins ganharam o prêmio por seus estudos sobre o câncer animal. Em 1989, os americanos John Bishop e Harold Varmus, pela compreensão do modo como a produção de neoplasias malignas pode ocorrer a partir de alterações que se produzem nos genes normais de uma célula. E que estas alterações tanto podem ser causadas por vírus como por radiações, substâncias químicas, etc. Em 2008, o alemão Harald zur Hausen, pela descoberta do vírus do papiloma humano como causa do câncer cervical.

Métodos diagnósticos levaram seus inventores a ganhar quatro prêmios. Em 1924, o holandês Willem Einthoven ganhou o prêmio pela invenção do eletrocardiograma. Em 1956, o americano André Cournand, o alemão Werner Forssmann e o americano Dickinson Richards ganharam o prêmio pelas pesquisas com cateterismo. Em 1979, o americano Allan Cormack e o inglês Godfrey Hounsfield ganharam o prêmio pela invenção da tomografia computadorizada. Em 2003, o americano Paul Christian Lauterbur e o inglês Peter Mansfield ganharam o prêmio pela invenção e desenvolvimento da RMN.

Muitos prêmios que estão relacionados pelos sistemas onde eles atuam, estão diretamente relacionados com a farmacologia. Prêmios relacionados à farmacologia que não estão ligados diretamente a um órgão ou sistema foram recebidos em três ocasiões. Em 1982, os suecos Sune Bergstrom e Bengt Samuelsson receberam o prêmio por pesquisas sobre a prostaglandina. Em 1988, o inglês James Black, os americanos Gertrude Elion e George Hitchings receberam o prêmio por suas descobertas de princípios fundamentais para o tratamento com drogas. Em 1998 o americano Robert Furchgot, Louis Ignaro e Ferid Murad receberam o prêmio pelos seus trabalhos com o óxido nítrico.

A cirurgia também foi contemplada com três prêmios. Em 1909, o cirurgião alemão Emil Theodor Kocher ganhou o prêmio por seus trabalhos sobre fisiologia, patologia e cirurgia da tireoide. Os transplantes parecem ser coisa da modernidade porém há mais de um século, em 1912, o francês Alexis Carrel ganhou o prêmio por seu trabalho com transplante de vasos sanguíneos e órgãos. Este tema voltou a merecer o prêmio em 1990, com os americanos Edward Thomas e Joseph Murray que fizeram descoberta acerca do transplante celular e de órgãos.

A gastroenterologia, hematologia, oftalmologia, otorrinolaringologia, dermatologia e os tópicos enzimas, colesterol e vitaminas foram laureados duas vezes cada. O primeiro prêmio relacionado à gastroenterologia foi recebido em 1904, pelo russo Ivan Petrovich Pavlov que pesquisou a fisiologia da digestão. Esta especialidade só foi agraciada com outro prêmio 101 anos depois, quando os australianos John Warren e Barry Marshall ganharam o prêmio por sua descoberta da bactéria *helicobacter pylori* e seu papel na úlcera de estômago e gastrite, em 2005.

Os prêmios do sistema hematológico ocorreram na década de 1930. Em 1930, o austríaco Karl Landsteiner ganhou o prêmio pela descoberta dos grupos sanguíneos. Em 1934, os americanos George Whipple, George Minot e William Murphy ganharam o prêmio por trabalhos em terapias do fígado para combate à anemia macrocítica.

A oftalmologia participou com um prêmio nos anos iniciais da história do prêmio Nobel e outro na década de 1960. Em 1911, o sueco Allvar Gullstrand ganhou o prêmio pelo seu trabalho sobre as dioptrias do olho. Em 1967, o finlandês Ragnar Granit e os americanos Haldan Hartline e George Wald ganharam o prêmio por suas descobertas sobre a fisiologia primária e química dos processos visuais.

A área de otorrinolaringologia só ganhou dois prêmios mas foram bem divididos pelos órgãos: Em 1914, o austro-húngaro Robert Barany ganhou o prêmio por suas investigações sobre o aparelho vestibular no ouvido interno. Noventa anos após os americanos Linda Buck e Richard Axel receberam o prêmio por suas descobertas dos receptores odoríferos e organização do sistema olfativo.

Na terceira edição do prêmio Nobel de Fisiológica/Medicina, em 1903, o dinamarquês Niels Ryberg Finsen ganhou o prêmio pelo emprego da luz no tratamento do "lúpus vulgaris". Em 1986, a italiana Rita Levi-Montalcini recebeu o prêmio pelas duas descobertas do fator de crescimento da epiderme.

Em 1953, o americano nascido na Alemanha, Fritz Albert Lipmann foi um dos ganhadores do premio Nobel, pela sua descoberta da coenzima A.. Em 1955, o sueco Axel Hugo Theodor Theroell recebeu o premio por seus trabalhos sobre os processos bioquímicos das enzimas.

O estudo das vitaminas rendeu um prêmio na década de 1930 e outro na década de 1940. Em 1937, o húngaro Albert Szent-Gyorgyi ganhou o premio por descobrir a vitamina C como catalisador. Seis anos depois, em 1943, o dinamarquês Henrik Dam e o americano Edward Doisy ganharam o premio por seu trabalho na descoberta da vitamina K e na determinação de sua função fisiológica.

Em 1964, o americano Konrad Block ganhou o prêmio por seus trabalhos sobre o metabolismo do colesterol. Em 1985, os americanos Michael Brown e Joseph Goldstein receberam o prêmio por elucidar o metabolismo do colesterol no organismo humano.

A embriologia, a ginecologia, o sistema músculo esquelético, e os carboidratos foram assuntos que renderam um premio Nobel cada. Em 1935, o alemão Hans Sperman ganhou o prêmio pela descoberta do efeito organizador do desenvolvimento embrionário. A especialidade de ginecologia levou ao ganho de um prêmio, em 2010, quando o inglês Robert Geoffrey Edwards desenvolveu a fertilização in vitro. Em 1922, o inglês Archibal Vivian Hill ganhou o prêmio por sua descoberta sobre a produção de calor pelos músculos. Em 1947, os casal americano Carl Ferdinand e Gerty Cori ganhou o prêmio por suas descobertas no processo de conversão catalítica dos carboidratos. (Tabela 2)

| | | | |
|------------------------------|----|-----------------------------|---|
| Biologia celular | 16 | Oftalmologia | 2 |
| Doenças infecto-parasitárias | 15 | Otorrinolaringologia | 2 |
| Genética | 13 | Hematologia | 2 |
| Neurologia | 11 | Dermatologia | 2 |
| Imunologia | 11 | Vitaminas | 2 |
| Endocrinologia | 4 | Colesterol | 2 |
| Oncologia | 4 | Enzimas | 2 |
| Métodos diagnósticos | 4 | Carboidratos | 1 |
| Farmacologia geral | 3 | Embriologia | 1 |
| Cirurgia | 3 | Ginecologia | 1 |
| Gastroenterologia | 2 | Sistema musculo-esquelético | 1 |

Tabela 2. Temas que levaram ao ganho do prêmio

3. Referências Bibliográficas

1. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/>

Mitos e Verdades Sobre o Uso das Cloroquinas e da Azitromicina em Pacientes com COVID-19: Subsídios para decisão em tempos emergenciais

Almino Rocha*

Em última instância,
quando não houver tempo disponível para a ciência decidir,
a sensatez e a compaixão o farão!

A COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) pegou a medicina de calças curtas!

No calor da batalha pandêmica, diversas opções terapêuticas estão sendo arrastadas às pressas do armário farmacológico, algumas já velhas conhecidas, outras nem tanto.

Todas compartilham a particularidade de serem prescritas de forma “off label”, já que simplesmente não existem ainda evidências definitivas sobre sua eficácia contra o SARS-CoV-2 em humanos.

Certamente, em contexto tão excepcional, a prescrição corajosa e bem-intencionada desses fármacos demanda consentimento explícito dos usuários e confere maior responsabilidade médica à vigilância dos indesejáveis parefeitos. “*Primum non nocere!*”

O que fazer, contudo, quando doentes tombam aos montes no campo de guerra dos hospitais e simplesmente não há tempo para esperar por ensaios controlados e randomizados, tão imprescindíveis quanto morosos?

Como improvisar novas armas em plena vigência do combate? A única resposta é conferir nova roupagem aos antigos combatentes e torcer para que não decepcionem contra o inimigo! Pinçá-los de suas indicações épicas, assoprar a poeira da tradição e arremessá-los sobre outra arena! Como crianças a brincar de guerrear, polimos nossos velhos soldadinhos e os fazemos cair sobre um desconhecido tabuleiro, dizendo: - Corram, lutem!”. Que Deus abençoe tamanha empreitada!

Eis que, no esforço emergencial para tratar o novo coronavírus, emergiram duas associações de medicamentos:

- 1) *cloroquinas (cloroquina/hidroxicloroquina - CQ/HCQ) com azitromicina;*
- 2) *lopinavir com ritonavir.*

*Doutor em eletrofisiologia pela Universidade de São Paulo-UNIFESP. Médico do Ambulatório de Arritmias da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará-UFC. Coordenador da Clínica de Fibrilação Atrial- MEDCAR, em Fortaleza-CE.

Esses medicamentos compartilham o risco de prolongamento do intervalo QT, arritmias malignas e morte súbita cardíaca. Estão listados como causas definidas de *torsade de pointes* no site *crediblemeds.org*. Airvemectina e o recém-prestigiado remdesivir não ostentam tal potencial!¹⁻⁴.

A dupla lopinavir/ritonavir (Kaletra®), certificada na prevenção e tratamento da SIDA, já foi prematuramente expulsa do teatro de operações da COVID-19, por não emplacar os resultados esperados⁵.

Certamente, a proposta terapêutica mais difundida permanece a associação de CQ/HCQ com azitromicina, demonstrada como capaz de inibir a replicação do SARS-CoV-2 *in vitro*³.

Dessa dupla nos ocuparemos nestas mal prescritas linhas!

CLOROQUINA ou HIDROXICLOROQUINA? Nas redes sociais, as duas drogas "viralizaram", com o perdão da expressão, como se fossem o bálsamo definitivo para a COVID-19. Qual escolher? Sempre que possível, o sulfato de hidroxiclороquina deva ser preferido ao fosfato de cloroquina, por parecer possuir efeitos menos tóxicos..

Historicamente, há cerca de 80 anos, ambas vêm sendo utilizadas para tratamento da malária. A despeito da não erradicação total do impaludismo nos trópicos, seu uso ganhou novo suspiro ao ser expandido para o tratamento anti-inflamatório da artrite reumatoide e do lúpus eritematoso sistêmico⁶.

Na parte que ora nos interessa, ambas são dotadas de ação antiviral - a hidroxiclороquina mais ainda que a cloroquina^{2,3,7,8}.

Qual a ação da CQ/HCQ sobre o novo coronavírus? Não é pouca coisa: seu espectro de ação trespassa todas as fases da COVID-19!

Na fase inicial (primeiros 5 a 7 dias), na qual predomina a ação direta do agressor viral, elas demonstram dupla ação^{2,3,6,8}:

1) *impedem a "ancoragem" do vírus na membrana celular, desmantelando sua acoplagem aos receptores da enzima conversora da angiotensina-2 (ECA2), mediante um processo de subglicosilação;*

2) *inibem a replicação de que ele tanto necessita no interior dos lisossomos e endossomos, por meio da elevação do pH local, tornando estas vesículas tóxicas e inabitáveis para o invasor.*

Na fase final de hiperinflamação, na qual o maior impacto da carga viral já se encontra ausente ou minimizado e os efeitos clínicos se devem à própria resposta imune exagerada do hospedeiro, elas possuem também um duplo efeito imunomodulador:

1) *bloqueiam a apresentação dos antígenos virais aos linfócitos T;*

2) *inibem a transcrição dos genes que codificam as proteínas responsáveis pela famigerada "tempestade das citocinas"*^{11,12}.

Como vemos: barba, cabelo e bigode! Fica patente, portanto, que o grande prestígio recém-aferido pela CQ/HCQ é respaldado por um robusto lastro experimental. Não obstante, esse brilho é maculado por um duplo calcanhar de Aquiles, extremamente vexatório:

1) *ausência de comprovação adequada em estudos controlados em humanos. Todos os trabalhos até aqui publicados são observacionais e/ou desprovidos do devido rigor estatístico;*

2) *potencial de mediar parefeitos em órgãos nobres, como olho, fígado e coração.*

Esses dados promissores *in vitro*^{2,3}, assim como evidência esporádica *in vivo* de benefício terapêutico¹³, têm levado grandes instituições médicas no mundo inteiro, entre elas a renomada Mayo Clinic, a considerar o uso da hidroxicloroquina como terapêutica de primeira linha da COVID-19. Pelo menos, por enquanto, ao mesmo tempo que são impulsionados trials clínicos que comprovem os efeitos tão esperados⁶.

Estudo observacional em 1446 pacientes consecutivos com a doença, realizado em um grande centro hospitalar na cidade de Nova Iorque, publicado em 7 de maio no prestigiado New England Journal of Medicine, relatou que a utilização precoce de hidroxicloroquina não resultou em diminuição do *end point* combinado de intubação e morte¹⁴.

Duplo motivo para o coração temer as cloroquinas:

1) Ação menos lembrada: agressão direta ao músculo cardíaco, promovendo depressão da contratilidade e miocardiopatia tóxica. Isso pode, por si só, causar arritmias ventriculares potencialmente fatais, como taquicardia ventricular polimórfica primária (não do tipo “torsade”, pois independe da duração do QT) e fibrilação ventricular;

2) Ação mais prestigiada: prolongamento da repolarização ventricular, manifesta no eletrocardiograma pelo intervalo QT longo, assim denominado quando esse alcança e/ou ultrapassa a marca dos 500 ms. Sabidamente, isso predispõe ao surgimento de pós-potenciais precoces que degeneram em uma taquicardia ventricular polimórfica específica, a temida *torsades de pointes* (*TdP*). Ainda que na maioria das vezes essa possua duração autolimitada, bastará que apenas que um episódio perca alguns poucos segundos a mais para que sobrevenha fibrilação ventricular!

Desta forma, o grande fantasma das cloroquinas é, sem dúvida, a morte súbita cardíaca engatilhada por taquicardia ventricular polimórfica, a qual, predominantemente, mas não necessariamente, será do tipo *TdP*.

POR QUE ASSOCIAR AZITROMICINA? Estudos *in vitro* e *in vivo* têm demonstrado sinergia entre cloroquina e azitromicina contra cepas de *Plasmodium falciparum* cloroquino-resistentes. A adição de azitromicina resultou num acréscimo do sucesso clínico de 30 para 97%^{9,10}.

Esse antibiótico macrolídeo substituiu a eritromicina, parâmetro do grupo, notadamente nas infecções do trato respiratório alto e baixo. Afora o efeito bactericida ou bacteriostático, a depender da dose, foram demonstradas propriedades imunomoduladoras, inclusive em infecções virais graves por Ebola e Zica^{13,15-18}.

Essa inusitada vocação anti-inflamatória e imunomoduladora da azitromicina foi demonstrada, pela primeira vez, no início da década de 80, em um surto de *panbronquiolite difusa aguda* no Japão¹⁹. Tal efeito parece ser complexo e envolve tanto a inibição da produção de algumas interleucinas quanto a redução da inflamação neutrofílica pulmonar.

É justamente esse efeito imunomodulador que é buscado na associação da azitromicina com a CQ/HCQ, utilizada inicialmente com êxito empírico na China.

Infelizmente, tal qual ocorre com as cloroquinas, a amplamente difundida azitromicina é, cada vez mais, reconhecida também como uma causa rara de prolongamento do QT, arritmias sérias e risco aumentado de morte súbita, para os quais a idade idosa e o sexo feminino são apontados como fatores de risco²⁰⁻²⁶. Da mesma forma, a azitromicina pode também causar taquicardia ventricular polimórfica primária, não do tipo *torsades* - não pausa dependente, isto é, independente do intervalo QT²⁵.

Verdades que precisam ser enfatizadas sobre a azitromicina:

1) *Não há evidência científica suficiente que autorize o uso isolado da azitromicina na COVID-19 (27).*

2) *Ainda que o risco de prolongamento do QT seja raro para a CQ/HCQ e para a azitromicina, consideradas isoladamente, **o risco combinado da associação jamais foi testado!** Existem dados muito limitados avaliando a segurança dessa terapia combinada. Múltiplos trials randomizados estão sendo atualmente iniciados.*

Ainda que o risco de QT longo e *TdP* pareça ser maior com CQ/HC, por serem ambas compostos derivadas do quinino e aparentadas da perigosa quinidina, dados da vigilância pós-comercialização do FDA demonstram que, devido ao maior número de prescrições, os números absolutos de taquiarritmias malignas e parada cardíaca pela azitromicina superam em muito os da CQ/HCQ²⁸!

Como as cloroquinas e a azitromicina prolongam o intervalo QT: A impaciência dos miócitos. Esses fármacos são chamados de “bloqueadores HERG”. Especialmente em uso prolongado - mas, eventualmente, também em uso curto - eles bloqueiam o canal de potássio chamado HERG/Kv11.1, o qual é codificado pelo gene KCNH2, que governa a chamada corrente retificadora rápida de potássio, a famosa I_{Kr} ^{29,30}.

Uma armadilha para o potássio! Esse íon fica aprisionado dentro dos miócitos ventriculares! Dessa demora em expulsar o potássio, resulta que a polaridade da membrana demora muito a voltar ao seu potencial basal de repouso de -90 mV, ou seja, demora a se repolarizar! Ocorre que as células ventriculares são dotadas de verdadeira instabilidade de humor e se tornam “impacientes” diante da dificuldade da repolarização se completar. Caso essa fase demore demais, elas simplesmente “perdem a paciência” e resolvem iniciar uma seqüência de novas despolarizações, aproveitando a relatividade do período refratário! Aí, tome extrassístoles, algumas mesmo “encrespadas” sobre a onda T, originando pausas que, por sua vez, prolongam mais ainda o QT e ensejam a liberação de novos potenciais, finalmente aptos a iniciarem a taquicardia ventricular!

Eis a fisiopatologia da *TdP*! Uma arritmia de aspecto cambiante que nasce da “coceira” que a fibras musculares possuem de se despolarizar! Elas simplesmente não têm culpa se a repolarização ainda não se completou!

Aliás, o prolongamento do intervalo QT constitui, já há algumas décadas, a causa mais frequente de exclusão de drogas do mercado. Ainda que o potencial para taquiarritmias benignas possa ser bem raro, como no caso da CQ/HCQ e da azitromicina, os órgãos de fiscalização governamental, como o FDA americano, levam em consideração a magnitude da população exposta.

No caso da COVID-19, esse risco parece ser bem pequeno, em termos relativos - aventado em cerca de 1%. Contudo, dado à enormidade de indivíduos expostos, os números absolutos são assustadores (6)! A título de exemplo, até o início de maio de 2020 existiam, pelo menos, cerca de 3.800.000 indivíduos contaminados no planeta, o que resultaria em 38.000 potenciais casos de morte súbita cardíaca! Na mesma época, este risco seria de cerca de 1.270 no Brasil e de cerca de 125 no Ceará!

A partir desses números, podemos entender a razoabilidade dos órgãos públicos em coibir o uso profilático generalizado, pois o mesmo poderia resultar em taxas absurdamente elevadas de mortes: 1% de quase a população global inteira!

Os indivíduos que possuem risco intrínseco maior para *TdP* são:

- 1) os 3.000.000 (três milhões) portadores da síndrome do QT longo congênita no planeta, a qual ocorre em proporção de 1:2.000 nascimentos⁶;
- 2) aqueles que, por alguns fatores modificáveis e não modificáveis, possuem QTc basal ≥ 500 ms;
- 3) aqueles que possuem uma tendência a uma resposta exagerada aos fatores imputáveis (acréscimo do QTc ≥ 60 ms), os chamados "**QT reatores**".

A necessidade de realização de ECGs, antes e durante a instituição da medicação, se reveste de grandes dificuldades operacionais e logísticas, especialmente no referente aos pacientes tratados em domicílio, sem falar na demanda adicional por técnicos e material nas unidades hospitalares.

Os valores **máximos do QTc que estão dentro do percentil 99 para indivíduos saudáveis são: 460 para pré-púberes, 470 para homens e 480 para mulheres**. Valores acima desses, na ausência de fatores modificáveis, sinalizam, certamente, indivíduos em risco para arritmias ventriculares⁶.

Em um ambiente de tantas incertezas, o algoritmo mais consistente disponibilizado até agora para uso "off-label" dessas medicações foi publicado eletronicamente pela Mayo Clinic, no último mês de março⁶. De acordo com esse Guia Emergencial, os pacientes elegíveis para receber drogas potencialmente prolongadoras do QT, como a associação HCQ/CQ e azitromicina, seriam apenas aqueles com teste positivo ou elevada suspeita clínica para COVID-19, os quais manifestassem pelo menos uma das duas condições abaixo:

- 1) desconforto respiratório severo requerendo internação em UTI (FR > 30 em adultos e > 40 em crianças, Sat O₂ $\leq 93\%$, pO₂/FiO₂ < 300 ou infiltrados pulmonares à TC envolvendo $> 50\%$ do campo pulmonar após 24 a 48 h);
- 2) um ou mais dos seguintes fatores de risco: idade ≥ 65 anos, estado imunossupressor (transplante, câncer, SIDA não controlada, quimioterapia ou imunoterapia ativa), nefropatia crônica, DPOC, ICC, fibrose cística ou fibrose pulmonar.

Antes do início do tratamento com CQ/HCQ e azitromicina, os pacientes devem ser submetidos a um conjunto de checagens preliminares que incluem:

- 1) Obter dosagem de K, Mg e Ca⁺⁺;
- 2) Descontinuar uso concomitante de outras medicações eventualmente prolongadoras do QT: haloperidol, clorpromazina, prometazina, tricíclicos, risperidona, anti-histamínicos de primeira geração, quinolonas, itraconozal, antiarrítmicos das classes Ia, Ic e III, etc.;
- 3) Neutralizar condições clínicas que prolongam o QT, tais como hipocalemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, etc.;
- 4) Documentar comorbidades cardiovasculares de risco;
- 5) Obter ECG preliminar para medida do QTc basal.

No ECG basal, realizado antes da instituição da associação CQ/HCQ com azitromicina, a medida do QTc poderá cair dentro de um dos três limites abaixo, com as respectivas condutas:

1) **QTc normal:** < 460 em pré-púberes, < 470 em homens e < 480 em mulheres (90% dos pacientes). Estes são classificados como "sinal verde": prescrição liberada!

2) **QTc pouco prolongado:** abaixo de 500 ms, porém ≥ 460 em pré-púberes, ≥ 470 em homens e ≥ 480 em mulheres (9% dos pacientes). Estes são classificados como "Sinal amarelo": prescrição liberada, mas com cautela, procurando manter $K > 4$ e $Mg > 2$.

3) **QTc muito prolongado:** ≥ 500 ms (1% dos pacientes). Esses são classificados como "sinal vermelho": considerar retirar azitromicina e manter apenas a hidroxicloroquina. Ponderar a relação risco/benefício de manter a medicação e colocar o paciente sob telemetria contínua ou mesmo LifeVest (uma espécie de desfibrilador "vestível", ainda não comercializado no Brasil). Suspender toda e qualquer medicação imputável, caso surja TdP.

Para pacientes classificados como "sinal vermelho" ($QTc \geq 500$ ms), recomenda-se prescrição de magnésio, mesmo que os níveis estejam normais, como medida "anti-torsadogênica"!

Periodicidade de realização do ECG, segundo a categoria de risco:

- Pacientes na faixa de "sinal vermelho": 2 a 4 horas após 1ª dose de CQ/HCQ e, após, às 48 e às 96 h;

- Pacientes na faixa de "sinal amarelo e verde": apenas às 48 e 96 horas.

Caso, nos ECGs subsequentes, verifique-se aumento do $QTc \geq 60$ ms ou $QTc \geq 500$ ms: considerar risco-benefício em manter versus retirar a medicação.

Análise da relação risco/benefício em pacientes classificados como "sinal vermelho".

Por exemplo, para um jovem com COVID-19 com sintomas leves, os riscos excederão os benefícios, e talvez seja melhor suspender a medicação. Contudo, já para um idoso com sintomatologia respiratória progressivamente pior e múltiplos fatores de risco, os benefícios excederão os riscos e certamente a melhor decisão seja manter a medicação.

Naqueles pacientes inscritos na zona de risco do "sinal vermelho" ($QTc \geq 500$ ms), nos quais a relação risco-benefício favorece prescrever a medicação, talvez seja razoável iniciar apenas com hidroxicloroquina sozinha, omitindo a azitromicina. O mesmo se aplica aos pacientes classificados inicialmente como "sinal verde" e "amarelo", mas que se comportam como "QTc reatores", isto é, manifestam acréscimo ≥ 60 ms.

Alguns argumentam que esse risco de pró-arritmia pela associação CQ/HCQ e azitromicina represente um "fogo-amigo" aceitável e inescapável nessa guerra.

Fato é que, com algumas precauções, o risco de morte elétrica induzida por droga pode ser bastante mitigado.

Em conclusão, o objetivo final da vigilância do QTc nessa pandemia deva ser, mais que identificar aqueles pacientes que não poderão receber essas medicações, reconhecer aqueles com "baixa reserva de repolarização", nos quais a instituição de algumas medidas cautelares poderá mitigar o risco de morte por taquiarritmia!

Vivemos tempos difíceis: de desafios, mas também de humildade e aprendizado.

Que nossos soldados vençam!

Que as cloroquinas, que já se provaram sobejamente hábeis nas águas insalubres do impaludismo, mostrem-se também imbatíveis no terreno pantanoso da COVID-19!

Amém!

Referências Bibliográficas

1. Colson P, Rolain JM, Lagier JC, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar 4; doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105932
2. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu Z, Zhong W, Xiao G. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020 Mar; 30(3): 269-271.
3. Yao X, Ye F, Zhang M, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020.
4. Reis F. In: <https://pfarma.com.br/coronavirus/5389-ivermectina-covid-19.html>.
5. Cao, Y. Wang, D. Wen, W. Liu, Jingli Wang, G. Fan, L. Ruan, B. Song, Y. Cai, M. Wei, X. Li, J. Xia, N. Chen et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382:1787-1799.
6. Giudicessi J, Noseworthy P, Friedman P, Ackerman M. Urgent guidance for navigating and circumventing the QTc prolonging and torsadogenic potential of possible pharmacotherapies for COVID-19. *Mayo Clin Proc* 2020(95).
7. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? *Lancet Infect Dis*. 2003;3(11):722-727.
8. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology*. 2005;2:69.
9. Ohrt C, Willingmyre GD, Lee P, Knirsch C, Milhous W, 2002. Assessment of azithromycin in combination with other antimalarials drugs against Plasmodium falciparum in vitro. *Antimicrob Agent Chemother*46: 2518–2524.
10. Dunne MW, Singh N, Shukla M, Valecha N, Bhattacharyya PC, Dev V, Patel K, Mohapatra MK, Lakhani J, Benner R, Lele C, Patki K, 2005. A multicenter study of azithromycin, alone and in combination with chloroquine, for the treatment of acute uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in India. *J Infect Dis* 191: 1582–1588.
11. Siddiqi HS, Mehra M. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: AQ clinical-therapeutic staging proposal. *The J Heart Lung Transpl* 2020: 39(5):405-407.
12. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. In: www.thelancet.com: March 12, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30630-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30630-9)
13. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: preliminary results of an open-label non-randomized clinical trial. medRxiv. 2020;03. <https://doi.org/10.1101/2020.03.16.20037135>.
14. *New England Journal of Medicine*, 7 de maio 2020, in: DOI: 1056/NEJMoa2012410).
15. Luisi F, Gandolfi TD, Daudt AD, Sanvitto JPZ, Pitrez PM, Leonardo Pinto LA. Efeito anti-inflamatório dos macrolídeos em doenças pulmonares da infância. *J Bras Pneumol*. 2012;38(6):786-796
16. Silva Filho LVRF, Pinto LA, Stein RT. Uso de macrolídeos em doenças pulmonares: controvérsias da literatura recente. *J Pediatr (Rio J)* 2015;91(6 Suppl 1):S52---S60
17. Kanoh S, Rubin BK. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications. *Clin Microbiol Rev*. 2010; 23: 590-615.
18. Azithromycin has been shown to be active in vitro against Zika and Ebola viruses [20], [21], [22] and to prevent severe respiratory tract infections when administered to patients suffering viral infection
19. Poletti V, Casoni G, Chilosi M, Zompatori M. Diffuse panbronchiolitis. *Eur Respir J*. 2006;28:862---71.7.
20. Choi Y, Lim H-S, Chung D, Choi J-G, Yoon D. Risk evaluation of azithromycin-induced QT prolongation in real-world practice. *BioMed Research International*. 2018:1574806. doi: 10.1155/2018/1574806.

21. Sears SP, Getz TW, Austin CO, Palmer WC, Boyd EA, Stancampiano FF. Incidence of sustained ventricular tachycardia in patients with prolonged QTc after the administration of azithromycin: a retrospective study. *Drugs Real World Outcomes*. 2016;3:99-105.
22. Huang BH, Wu CH, Hsia CP, Yin Chen C. Azithromycin-induced torsade de pointes. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2007;30:1579-1582.
23. Kezerashvili A, Khattak H, Barsky A, Nazari R, Fisher JD. Azithromycin as a cause of QT-interval prolongation and torsade de pointes in the absence of other known precipitating factors. *J Interv Card Electrophysiol*. 2007;18:243-246.
24. Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med*. 2012;366:1881-1890.
25. Kim MH, Berkowitz C, Trohman RG. Polymorphic ventricular tachycardia with a normal QT interval following azithromycin. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005;28:1221-1222.
26. Mosholder AD, Mathew J, Alexander JJ, Smith H., Nambiar S. Cardiovascular risks with azithromycin and other antibacterial drugs. *N Engl J Med*. 2013;368:1665-1668.
27. Orientações para uso de hidroxicloroquina, cloroquina e azitromicina para tratamento de COVID-19. *Hospital Regional Unimed, Fortaleza-Ceará: fluxograma de uso interno*.
28. Roden DM, Harrington RA, Poppas A, Russo AM. Considerations for Drug Interactions on QTc in Exploratory COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) Treatment. In: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047521
29. Zhang M, Xie M, Li S, Gao Y, Xue S, Huang H, Chen K, Liu F, Chen L. Electrophysiologic studies on the risks and potential mechanism underlying the proarrhythmic nature of azithromycin. *Cardiovasc Toxicol*. 2017;17:434-440.
30. Capel RA, Herring N, Kalla M, Yavari A, Mirams GR, Douglas G, Bub G, Channon K, Paterson DJ, Terrar DA, et al. Hydroxychloroquine reduces heart rate by modulating the hyperpolarization-activated current *I_f*: novel electrophysiological insights and therapeutic potential. *Heart Rhythm*. 2015;12:2186-2194.

Troponina como marcador prognóstico em pacientes hospitalizados por COVID-19: revisão da literatura atual.

Arthur Rafael Amorim Alves Esmeraldo¹,
Lucas Nascimento Meneses¹, Ane Karoline Medina Néri²,
Carlos José Mota de Lima^{3,4}, Danielli Oliveira da Costa Lino³.

1. Introdução

Os coronavírus são vírus pertencentes à subfamília Coronavirinae, que são classificados em quatro grupos: os α , β , γ e δ COVs por cluster filogenético, dos quais os grupos α e β são conhecidos por causar infecção em humanos.¹ Em dezembro de 2019, uma nova pneumonia viral chamada COVID-19, causada por um vírus da família dos coronavírus (β coronavirus), apresentou-se em pacientes na província de Wuhan, na China e atualmente causa a maior pandemia da nossa geração, atravessando as fronteiras internacionais. Atualmente no mundo, até a data de 25 de abril de 2020, temos registrados 2.804.796 casos com 193.722 óbitos, sendo que no Brasil temos 58.509 casos confirmados com 4.016 óbitos.^{2,3,4}

Sabe-se atualmente que a maioria dos pacientes acometidos desenvolverão uma forma leve da doença. Apresentando-se mais classicamente através de sintomas gripais: febre, coriza, tosse, adinamia, dentre outros. Contudo, uma parcela (aproximadamente 20%) necessitará de internamento hospitalar e uma pequena parcela (5%) de cuidados intensivos. Contudo apesar de divulgados dados de letalidade menores que outras epidemias virais recentes, o adoecimento coletivo da população em massa leva ao colapso do sistema assistencial em saúde.⁵

Os fatores de risco para complicações do COVID-19 incluem idade mais avançada (≥ 65 anos), doença cardiovascular, doença pulmonar crônica, hipertensão. Dentre os achados laboratoriais em pacientes hospitalizados podem incluir linfopenia e níveis elevados de D-dímero, lactato desidrogenase (LDH), proteína C reativa e ferritina. Os achados associados a maus resultados em algumas séries incluem uma contagem crescente de leucócitos com linfopenia, tempo prolongado de protrombina e níveis elevados de enzimas hepáticas, lactato desidrogenase, d-dímero, interleucina-6, proteína C reativa e procalcitonina. Contudo, vários estudos sugerem que níveis elevados de troponina podem predizer um pior prognóstico, sendo tal marcador de injúria miocárdica preditor também de evento adverso.^{5,6}

Do exposto, o presente artigo de revisão tem como objetivo elucidar, dentro da literatura atual, o papel da troponina em pacientes hospitalizados com COVID-19.

¹Residente em Cardiologia Clínica. Hospital Dr. Carlos Alberto Studart Gomes, Fortaleza-Ce.

²Médica Cardiologista do Serviço de Cardiologia Clínica do Hospital Universitário Walter Cantídio, Fortaleza-Ce.

³Médico (a) Cardiologista do Serviço de Emergência Cardiológica/ Unidades COVID do Hospital Dr. Carlos Alberto Studart Gomes.

⁴Professor da Disciplina de Cardiologia da Faculdade Unichristus, Fortaleza-Ceará.

2. Metodologia

Trata-se de um artigo do tipo estudo de revisão, baseando-se de forma similar na sistemática ao Preferred Reporting Items for Systematic Review, seguindo as etapas proposta por Pereira e Galvão (2014) que foram: (1) elaboração da pergunta da pesquisa; (2) busca na literatura; (3) seleção dos artigos; (4) extração dos dados; (5) avaliação da qualidade metodológica e (6) síntese dos dados. (Figura 1)

Utilizou-se a base de dados eletrônica PubMed/Medline utilizando como palavras-chaves de pesquisa: “COVID” ou “coronavirus” AND “troponin” or “myocardial injury”. A pesquisa contemplou até dia 10 de abril em termos de publicações na base de dados. Totalizou-se 14 artigos, incluindo os tipos de artigos – original, revisão sistemática, metanálises e pesquisa básica. Foram excluídos textos em idiomas não português/inglês (2 em chinês, 1 em francês) e 1 artigo do tipo carta ao editor. Após a leitura inicial dos abstracts dos artigos publicados resultou-se numa seleção de 10 artigos, que serviram de base para leitura do texto integral e os resultados descritos (Tabela 1 e 2)

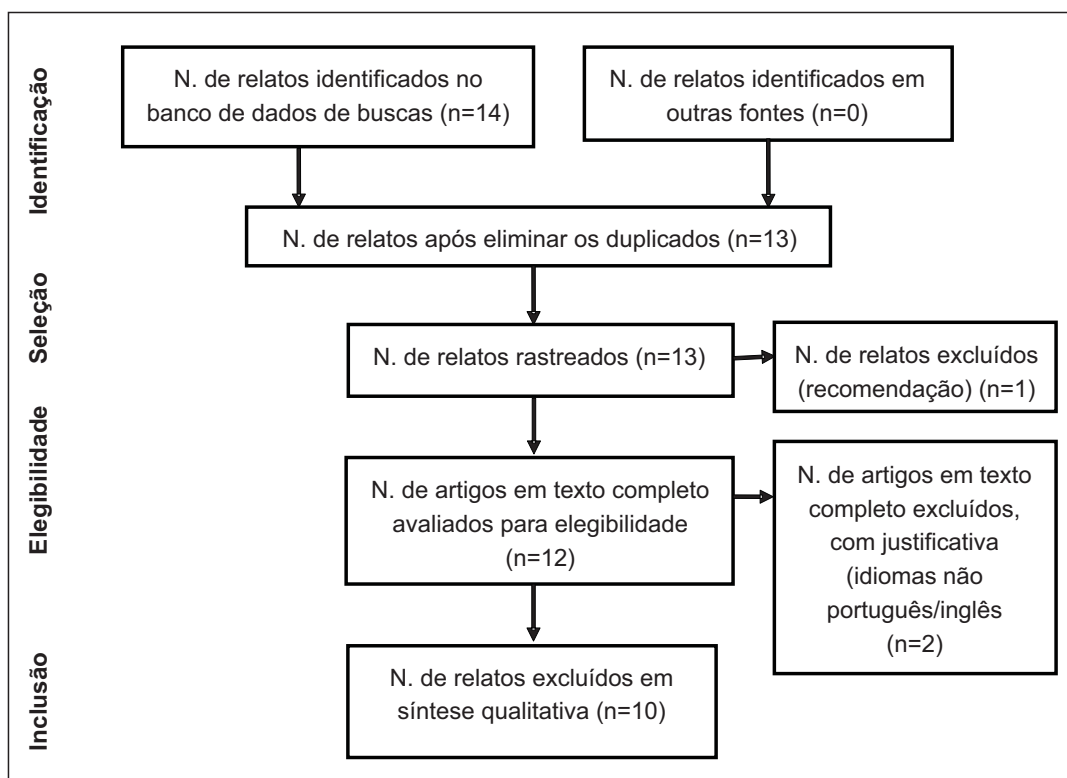


Figura 1. Fluxograma das etapas de seleção dos estudos. (Adaptado de Moher et al, 2009- The PRISMA Group).

Tabela 1. Tabela da revisão sistemática

| Referência | Mês/ano | Periódico | Tipo de estudo | Objetivo | Principais achados | Nível de troponina |
|--|---------|-----------------------|----------------|--|---|-----------------------|
| Bansal M. | 03/2020 | Diabetes Metab Syndr. | Revisão | Fornecer visão das manifestações cardiovasculares nos pacientes com COVID-19 | Acometimentos cardiovasculares no COVID-19: Evento coronariano agudo, disfunção de VE, IC, arritmia | Não se aplica |
| Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, et al | 03/2020 | JAMA Cardiol. | Relato de caso | Descrever um caso de acometimento cardíaco em paciente com COVID-19 | COVID-19 levando à miocardite | Acima do percentil 99 |

| Referência | Mês/ano | Periódico | Tipo de estudo | Objetivo | Principais achados | Nível de troponina |
|---|---------|---------------------|--------------------------------|---|---|-----------------------|
| Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. | 03/2020 | Prog Cardiovasc Dis | Meta-análise | Investigar se a mensuração de troponina pode ajudar a prever a gravidade dos pacientes com COVID-19 | Níveis mais elevados de Troponina I foram encontrados em pacientes mais graves | Não se aplica |
| Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O | 03/2020 | JAMA Cardiol. | Revisão | Discutir os efeitos das coronavíroses no sistema cardiovascular | Injúria cardíaca aguda determinada pela elevação de níveis de troponina é comumente observada em vários estudos e está associada a mortalidade | Não se aplica |
| Guo T, Fan Y, Chen M, et al. | 03/2020 | JAMA Cardiol. | Série de casos | Avaliar a associação entre doença cardiovascular e injúria miocárdica com desfechos fatais em pacientes com COVID-19 | A elevação de troponina está associada a piores desfechos (injúria renal aguda, SARA, arritmias, intubação, óbito) na infecção por COVID-19 | Não se aplica |
| Chen T, Wu D, Chen H, et al | 03/2020 | BMJ | Série de casos | Comparar as características clínicas, laboratoriais, radiológicas e demográficas de pacientes internados com COVID-19 | Elevadas concentrações de troponina I estavam presentes nos pacientes que evoluíram ao óbito, muito maior que o encontrado | Não se aplica |
| Shi S, Qin M, Shen B, et al | 03/2020 | JAMA Cardiol. | Estudo de coorte unicêntrico | Explorar a associação entre injúria cardíaca e mortalidade em pacientes com COVID-19 | Cerca de um quinto dos pacientes apresentou injúria cardíaca, com níveis elevados de troponina I. Esses pacientes evoluíram com piores desfechos (intubação, SARA, IRA, distúrbios da coagulação), bem como com maior mortalidade | Não se aplica |
| Gaze DC | 04/2020 | Ann Clin Biochem | Revisão | Avaliar a utilidade clínica da dosagem de troponina na COVID-19 | Elevações nas troponinas I e T nos pacientes com COVI-19 são frequentes nos estudos, refletindo aumento maior naqueles que evoluem ao óbito | Não se aplica |
| Zeng JH, Liu YX, Yuan J, et al | 04/2020 | Infection | Relato de caso | Descrever um caso de acometimento cardíaco em paciente com COVID-19 | COVID-19 levando à miocardite fulminante | Acima do percentil 99 |
| Du RH, Liang LR, Yang CQ, et al | 04/2020 | Eur Respir J | Coorte prospectivo unicêntrico | Identificar fatores de risco associados a mortalidade por COVID-19 | Troponina I \geq 0,05ng/ml foi associada a maior mortalidade por COVID-19 | Não se aplica |

Tabela 2. Dados dos relatos de caso.

| Publicação | Idade | Sexo | Cardiopatía prévia | Sintomas CV | Confirmação de COVID-19 | Maior valor de Troponina (ng/mL) | Achados ecocardiográficos | Achados eletrocardiográficos |
|---------------------------------------|-------|------|--------------------|-------------------|-------------------------|----------------------------------|---|---|
| Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, et al | 53 | F | Não | Hipotensão | RT-PCR | 0,89 (4º dia) | Alteração difusa da mobilidade. Hipercogenicidade do pericárdio. FE reduzida. Espessamento septal VE. | Baixa voltagem, elevação difusa do segmento ST, infra de ST com inversão de T em V1 e aVR |
| Zeng JH, Liu YX, Yuan J, et al | 63 | M | Não | Opressão no peito | RT-PCR | 11,37 (à admissão) | Aumento VE, discinesia difusa, FE reduzida, HAP | Taquicardia sinusal |

3. Resultados

A infecção por COVID-19 acomete principalmente o sistema respiratório. No entanto, a injúria cardíaca também pode estar presente ocorrida através de alguns mecanismos, tais como: 1) Injúria miocárdica direta (mecanismo mais comum) por meio de ligação à ECA2, amplamente expressa no tecido cardíaco e pulmonar; 2) Resposta inflamatória exacerbada, levando à disfunção de órgãos e sistemas; 3) Aumento da demanda cardiometabólica; 4) Infarto miocárdico por ruptura de placa; 5) Efeitos adversos de medicações utilizadas ao combate da infecção; 6) Distúrbios eletrolíticos.⁷

Bansal, em sua recente revisão, avaliou as manifestações cardiovasculares dos pacientes com COVID-19, considerando a pré-existência ou não de Doenças Cardiovasculares (DCV), relatando, como definição mais comum de injúria miocárdica aguda, a elevação de Troponina acima do percentil 99, sendo encontrada em 8 a 12% dos casos positivos, como forte marcador de prognóstico ruim. Quando se fala de arritmias, a infecção por COVID-19 pode levar a taqui ou bradiarritmias, atingindo 16,7% dos casos; no entanto este número é muito maior naqueles que necessitam de suporte intensivo (44,4%). Nesta mesma linha de pensamento, Madjid et al elaboraram revisão acerca do que se conhece sobre coronavíruses acometendo o sistema cardiovascular com enfoque no COVID-19, e encontraram que a minoria dos pacientes (em torno de 4%) possuíam doença cardiovascular, mas destes, aqueles que evoluíam com doença muito grave, em torno de 50% evoluíam com óbito. Quando se refere a marcadores de gravidade, a injúria cardíaca, representada pela elevação de Troponina acima do percentil 99, geralmente é citada como pior prognóstico. Está relacionada com mais arritmias malignas, lesão renal aguda, e coagulopatias agudas. Mais da metade dos pacientes com injúria cardíaca evoluem com SARA, sendo considerados fatores independentes associados à mortalidade.^{7,1}

Já Lippi et al realizaram meta-análise de estudos chineses, totalizando 341 pacientes (36% com doença grave), tentando elucidar o papel da troponina nesse contexto. Registraram nos resultados a participação da troponina (nestes casos a I) como marcador para lesão cardíaca pelo COVID-19, tendo em média o valor de 25,6 ng/L, tão maior quanto a severidade da doença.⁸

Guo et al realizaram estudo retrospectivo e observacional relatando os achados clínico-laboratoriais em 187 pacientes com COVID-19 em um hospital chinês. Encontraram número mais expressivo (35,3%) de doenças cardiovasculares prévias e de elevação de Troponina nessa população (27,8%). Nestes a evolução para disfunção pulmonar foi mais pronunciada e a mortalidade foi maior (59,6%).⁹

Chen et al em artigo publicado em 26 de março analisou características clínicas e laboratoriais de 113 pacientes internados em um hospital de Wuhan que culminaram para óbito comparado a 161 pacientes sobreviventes. Observaram que hipertensão arterial sistêmica e outras doenças cardiovasculares foram as comorbidades mais encontradas (48%) dentre os que faleceram. Dentre os achados laboratoriais, níveis elevados de transaminases, creatinina, CPK, LDH, pro-BNP, D-dímero e troponina I também estavam presentes neste subgrupo de pacientes. Níveis de troponina I ultrasensível, especificamente, tinha valores médios de 40.8 pg/mL versus 3.3 pg/mL, sendo que 8 pacientes que faleceram possuíam níveis séricos de troponina acima de 1000 pg/mL e 2 acima de 10000 pg/mL. Notaram também que dentre os pacientes que faleceram, estes possuíam níveis crescentes de troponina e pro-BNP durante o internamento em comparação aos sobreviventes.¹⁰

Na mesma província de Wuhan, Du et al publicaram uma coorte de 179 pacientes com pneumonia viral por COVID-19. Vinte e um pacientes faleceram. Como preditores de mortalidade o estudo evidenciou quatro fatores de risco: idade ≥ 65 anos, existência de comorbidades cardio/cerebrovasculares, contagem de CD3+CD8+ ≤ 75 cell/ μ L e troponina I ≥ 0.05 ng/mL, sendo os últimos 2 fatores com maior potencial preditor. Na discussão do artigo, citam que a troponina segue como um parâmetro laboratorial importante no acompanhamento destes pacientes, refletindo injúria miocárdica secundária a hipóxia e inflamação. Aqueles com troponina alterada eram vigiados na estratégia e ajustes ventilatórios como forma de melhorar perfil de oxigenação e tentativa de redução da injúria miocárdica.¹¹

Gaze et al, em um artigo de revisão, tentam elucidar o papel da troponina dentro do contexto dos pacientes infectados por COVID-19. Eles comentam que evidências de aumentos da troponina cardíaca T circulante (cTnT) e troponina I cardíaca (cTnI) acima do limite de referência do percentil 99 estão surgindo na literatura. Troponina I detectável foi observado na maioria dos pacientes com COVID-19. Citam um estudo de Zhou et al. em que analisaram 54 pacientes que evoluíram para óbito comparado com 157 sobreviventes, em que os níveis médios de cTnI foram de 22ng/L versus 3 ng/L. Explica-se os achados sugerindo que a fisiopatologia subjacente é sugestiva de uma resposta cardio-inflamatória, pois muitos pacientes críticos com COVID-19 demonstram elevações concomitantes em reagentes de fase aguda, como PCR e peptídeos natriuréticos.¹²

Ainda Gaze et al citam caso de um diagnóstico de miocardite fulminante, diagnosticado após clínica cujo ECG sugeria síndrome coronariana aguda com supra e troponina e cTnT $>10,000$ ng/L; contudo angioTC de coronárias normais e paciente evoluindo com choque cardiogênico, recuperando-se após uso de corticosteróides e imunoglobulina com queda importante da troponina (cTnT reduziu para 220 ng/L em 1 semana e para 21 ng/L após 3 semanas). Zeng et al também publicaram um caso, descrito como o primeiro caso de COVID complicado com miocardite fulminante. Tratava-se de um senhor de 68 anos, com sintomas respiratórios e cardiovasculares. Teste laboratorial genético positivo para COVID e painel para outros vírus negativos. Admitido com troponina I elevada (11.37 g/L) e elevação de IL-6 e BNP. Ecocardiograma apresentava discinesia difusa e baixa fração de ejeção. Fez uso de suporte ventilatório e diálise acrescido da terapêutica farmacológica: lopinavir-ritonavir, metilprednisolona, imunoglobulina e interferon, com melhora e recuperação da fração de ejeção e queda dos valores de troponina e IL-6. Contudo paciente faleceu no 33º dia de internamento por infecções secundárias.^{12,13}

Ainda sobe relatos de casos, Inciardi et al descreveram o caso de uma paciente de 53 anos, sem doença cardiovascular prévia, com COVID-19 apresentando envolvimento cardíaco sem sintomas respiratórios. A paciente apresentou como sintomatologia apenas fadiga intensa, alteração eletrocardiográfica (baixa voltagem nas periféricas, e discreta elevação difusa de ST), elevação de troponina T de 0,24 ng/mL até o pico de 0,89ng/mL no quarto dia, elevação de NT-proBNP. Foi

admitida na UTI, sem alterações à cineangiocoronariografia, apresentou alterações ecocardiográficas (disfunção de VE, hipocinesia difusa) e realce à RNM miocárdica, fechando critério para miocardite.¹⁴

Em 25 de março, Shi et al publicam no JAMA Cardiology um coorte de 416 pacientes hospitalizados por COVID também na província de Wuhan. Ressalta-se a prevalência de 19.7% (82) de pacientes com injúria miocárdica, sendo que tais pacientes eram mais idosos (média de idade de 74 anos), maior número de comorbidades, e maior contagem leucocitária e valores elevados de PCR, procalcitonina, CKMB, mioglobina, proBNP, TGP, creatinina e troponina I (0.19 µg/L vs <0.006 µg/L). Pacientes com injúria cardíaca necessitaram de maior suporte ventilatório (invasivo e não invasivo), maior presença de distúrbio ventilatório grave, injúria renal, distúrbio hidroeletrólítico, hipoproteinemia e distúrbios de coagulação, tendo por fim, maiores taxas de mortalidade com RR 3.41 (95% IC 1.63-7.16).¹⁵

4. Conclusão

Os estudos relacionados ao papel da troponina são escassos e basicamente restritos a estudos de coorte com número limitado de pacientes e a relatos de caso. Porém trata-se de uma doença nova e com pandemia em curso, reduzindo o potencial de geração de dados científicos mais robustos devido tanto à sobrecarga dos sistemas saúde quanto a pesquisas clínicas em curso.

Valores específicos de troponina, o potencial uso das curvas (taxa de elevação e queda), inclusive associando-se a métodos de imagem como fatores prognósticos e condução de terapêuticas devem ser elucidados ao longo dos próximos meses, devido a ascensão de publicações referentes ao assunto.

Contudo, mediante do exposto, nota-se que a injúria miocárdica e seu principal marcador, a troponina, são fatores prognósticos e de desfechos clínicos em pacientes hospitalizados por COVID-19.

5. Referências Bibliográficas

1. Madjid, M., Safavi-Naeini, P., Solomon, S. D., & Vardeny, O. (2020). Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System. *JAMA Cardiology*. doi:10.1001/jamacardio.2020.1286
2. Du, R.-H., Liang, L.-R., Yang, C.-Q., Wang, W., Cao, T.-Z., Li, M., ... Shi, H.-Z. (2020). Predictors of Mortality for Patients with COVID-19 Pneumonia Caused by SARS-CoV-2: A Prospective Cohort Study. *European Respiratory Journal*, 2000524. doi:10.1183/13993003.00524-2020
3. Retirado de : <https://covid.saude.gov.br/>
4. Retirado de: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
5. Gandhi, R. T., Lynch, J. B., & del Rio, C. (2020). Mild or Moderate Covid-19. *New England Journal of Medicine*. doi:10.1056/nejmcp2009249
6. BONOW, Robert O. et al. Association of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with myocardial injury and mortality. *JAMA cardiology*, 2020.
7. Bansal, M. (2020). Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 14(3), 247–250. doi:10.1016/j.dsx.2020.03.013
8. Lippi, G., Lavie, C. J., & Sanchis-Gomar, F. (2020). Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Progress in Cardiovascular Diseases*. doi:10.1016/j.pcad.2020.03.001
9. GUO, Tao et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA cardiology*, 2020.
10. Chen, T., Wu, D., Chen, H., Yan, W., Yang, D., Chen, G., ... Ning, Q. (2020). Clinical

characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*, m1091. doi:10.1136/bmj.m1091

11. Du, R.-H., Liang, L.-R., Yang, C.-Q., Wang, W., Cao, T.-Z., Li, M., ... Shi, H.-Z. (2020). Predictors of Mortality for Patients with COVID-19 Pneumonia Caused by SARS-CoV-2: A Prospective Cohort Study. *European Respiratory Journal*, 2000524. doi:10.1183/13993003.00524-2020

12. Gaze, D. C. (2020). ANNALS EXPRESS: On the Clinical Utility of Cardiac Troponin measurement in COVID-19 Infection. *Annals of Clinical Biochemistry: International Journal of Laboratory Medicine*, 000456322092188. doi:10.1177/0004563220921888

13. Zeng, J.-H., Liu, Y.-X., Yuan, J., Wang, F.-X., Wu, W.-B., Li, J.-X., ... Liu, L. (2020). First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: a case report and insights. *Infection*. doi:10.1007/s15010-020-01424-5

14. INCIARDI, Riccardo M. et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA cardiology*, 2020.

15. Shi, S., Qin, M., Shen, B., Cai, Y., Liu, T., Yang, F., ... Huang, C. (2020). Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiology*. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950

EDUCAÇÃO MÉDICA É COMO O CORAÇÃO: NÃO PODE PARAR.

Chegou a plataforma que vai ajudar você a se manter atualizado.

Ter acesso a informação de qualidade é fundamental. Por isso, a Bayer traz para você uma plataforma de educação médica em proteção cardiovascular.

Acesse e participe de eventos ao vivo, envie perguntas e assista a conteúdos especiais.

Protection Talks.com Conteúdo virtual. Proteção real.

**PROTECTION
TALKS.COM**



SAC 0800 7021241
sac@bayer.com
Respeito por você



Perfil Intermacs Pré-operatório Determina Sobrevida Precoce de Pacientes com Cardiomiopatia Chagásica Submetidos a Transplante Cardíaco

Juliana de Freitas Vasconcelos Sugette¹, Raíssa Marianna Viana Diniz¹, Ana Larissa Pedrosa Ximenes¹, Glaylton Silva Santos¹, Maria Gyslane Vasconcelos Sobral², Juan Alberto Cosquillo Mejía³, João David de Souza Neto⁴, Jefferson Luis Vieira⁵, Glauber Gean de Vasconcelos⁶.

Palavras-chave: INTERMACS; transplante cardíaco; cardiopatia chagásica.

1. Introdução

A doença de Chagas (DC) é causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, sendo causa mais comum de cardiomiopatia de etiologia não isquêmica na América Latina¹. A insuficiência cardíaca (IC) na cardiomiopatia Chagásica (CC) geralmente apresenta evidências de disfunção biventricular, podendo ocorrer tanto disfunção sistólica como diastólica², sendo destacada na literatura como uma insuficiência cardíaca de pior prognóstico em relação aos pacientes não chagásicos^{3,4}.

A DC baseia-se em uma reação imunoinflamatória, produzindo fibrose e remodelamento, principalmente no miocárdio⁵. Nas fases iniciais da IC, as queixas mais frequentes são de fadiga e dispnéia aos esforços. À medida que a doença evolue, o paciente apresenta congestão venosa sistêmica (hepatomegalia, turgência jugular, edema de membros inferiores e ascite), progredindo para disfunção ventricular avançada⁶, arritmias cardíacas sintomáticas, morte súbita, eventos embólicos e dor torácica⁷.

O transplante cardíaco (TxC) é uma opção terapêutica aceita pela literatura médica para pacientes chagásicos com IC refratária⁸. No passado, este procedimento suscitou muitas dúvidas, chegando a ser contraindicado neste tipo de paciente⁹. Este fato ocorreu devido a possibilidade de aumento da morbidade e mortalidade precoces pós transplante e prejuízo da função do enxerto a curto e longo prazo caso houvesse reativação da infecção pela imunossupressão¹⁰. Apesar deste fato, vários centros do Brasil com transplante cardíaco em chagásicos têm evidenciado resposta satisfatória com este tipo de tratamento. Eles evidenciaram que a despeito das reativações da infecção pelo *T. cruzi* serem frequentes, os índices de sobrevida, em curto e longo prazo foram semelhantes à dos pacientes transplantados por outras etiologias¹¹.

Na América do Sul, a DC é a terceira indicação mais comum de TxC, apresentando uma crescente lista de espera. Dessa forma, a capacidade de identificar objetivamente, nessa população específica de pacientes os que terão melhor sobrevida no pós TxC é ainda mais evidente.

¹Residente de Cardiologia do Hospital Dr. Carlos Alberto Studart Gomes;

²Enfermeira assistente do Hospital Dr. Carlos Alberto Studart Gomes, doutoranda em Cuidados Clínicos em Saúde, Universidade Estadual do Ceará;

³Coordenador Cirúrgico da Unidade de Transplante, Insuficiência cardíaca e Suporte Circulatório do Hospital Dr. Carlos Alberto Studart Gomes;

⁴Coordenador da Unidade de Transplante e Insuficiência Cardíaca do Hospital Dr. Carlos Alberto Studart Gomes, doutor em Cardiologia pela Universidade de São Paulo;

⁵Médico assistente do Hospital Dr. Carlos Alberto Studart Gomes, doutor em Cardiologia pela Universidade de São Paulo;

⁶Médico assistente do Hospital Dr. Carlos Alberto Studart Gomes, Doutorando em Cuidados Clínicos pela Universidade Estadual do Ceará;

A classificação INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) é um registro internacional criado para pacientes com IC avançada com falha da terapia clínica otimizada, com a intenção facilitar a caracterização do perfil clínico-hemodinâmico, melhorar a estratificação de risco, assim como selecionar os que necessitam de terapia avançada¹²(tabela 1).

Os estudos atuais sobre esse assunto evidenciaram que os pacientes que estavam em condição mais crítica no pré-operatório (INTERMACS 1 e 2) evoluíram com piores resultados no pós-operatório^{13,14}. No entanto, poucos estudos avaliaram a relação entre INTERMACS e sobrevida no pós-transplante.

A hipótese deste presente estudo é a de que portadores de CC com INTERMACS mais críticos (1 e 2), apresentam prognóstico mais desfavorável após o procedimento, com menor sobrevida.

| Avaliação de fragilidade | Critérios | |
|--------------------------|--|---|
| INTERMACS 1 | Grave choque cardiogênico | Choque cardiogênico persistente, apesar de progressivo aumento do suporte inotrópico |
| INTERMACS 2 | Piora progressiva, apesar de inotrópicos | Disfunções orgânicas paulatinamente progressivas, a despeito do aumento de inotrópicos |
| INTERMACS 3 | Estável, porém à custa de inotrópicos | Paciente estável hemodinamicamente, porém em uso contínuo de terapia inotrópica |
| INTERMACS 4 | Terapia oral domiciliar, porém sintomas em repouso | Sintomas diários aos esforços da rotina diária ou mesmo no repouso |
| INTERMACS 5 | Intolerante ao exercício | Paciente confortável no repouso ou nos esforços mínimos da rotina diária, porém incapaz para esforços um pouco maiores |
| INTERMACS 6 | Limitação ao exercício | Consegue fazer atividades um pouco mais intensas que as da vida diária, porém tem sintomas nos primeiros minutos de esforço |
| INTERMACS 7 | NYHA III avançado | Sem sintomas no repouso ou nas atividades básicas diárias, vindo a ter dispnéia aos pequenos esforços extra-habituais |

NYHA: New York Heart Association

Tabela 1. Classificação Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS)

2. Objetivo

Avaliar a sobrevida de curto-prazo após transplante cardíaco (TC) em pacientes com cardiomiopatia chagásica (CC) de acordo com a classificação INTERMACS pré-operatória.

3. Métodos

Trata-se de um estudo retrospectivo de coorte, unicêntrico, onde foram revisados prontuários clínicos de pacientes com CC transplantados no Hospital de Messejana entre julho de 1999 e fevereiro de 2019.

Analisaremos o desfecho de morte 60 dias após transplante cardíaco. Os pacientes serão agrupados de acordo com o perfil INTERMACS 1-2 versus 3-4, comparados de acordo com a sobrevida de 60 dias pós-TC pelo método de Kaplan-Meier.

4. Local do Estudo

A pesquisa será realizada na Unidade de Transplante e Insuficiência Cardíaca (UTIC) do Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes, Fortaleza/CE, referência no estado para doenças cardiorrespiratórias e TC, no período julho de 1999 e fevereiro de 2019.

5. População em Estudo

Foram incluídos no estudo pacientes com cardiopatia chagásica submetidos ao TxC no hospital de Messejana. Estão excluídos os pacientes não transplantados, crianças.

6. Análise Estatística

Realizaremos análise dos pacientes agrupados de acordo com o perfil INTERMACS 1-2 versus 3-4, comparados de acordo com a sobrevida de 60 dias pós-TC pelo método de Kaplan-Meier

7. Desfecho

O desfecho primário deste trabalho é analisar o desfecho de morte 60 dias após transplante cardíaco.

8. Resultados

Foram incluídos 50 pacientes portadores de cardiomiopatia chagásica submetidos a transplante cardíaco, com idade média de 46 ± 11 anos, entre de 1999 e fevereiro de 2019. No momento do TxC, 38 pacientes (76%) eram do sexo masculino e 12 pacientes (24%) do sexo feminino, com fração de ejeção média de $27,5 \pm 9\%$.

Dos pacientes deste estudo, 14 (28%) estavam em INTERMACS 1-2, 36 (72%) em INTERMACS 3-4 e nenhum paciente se encontrava em INTERMACS maior ou igual a 5.

A figura 1 mostra a distribuição dos pacientes durante o período do estudo. Na análise em questão, os pacientes com os perfis 1 e 2 foram incluídos em uma única categoria, assim como os perfis 3 e 4, em outra categoria.

A sobrevida de 60 dias após o TxC foi significativamente pior em pacientes classificados com perfil INTERMACS 1-2 (HR 3.75, CI 95% 1.14-12.33, $P = 0.029$) (figura 1).

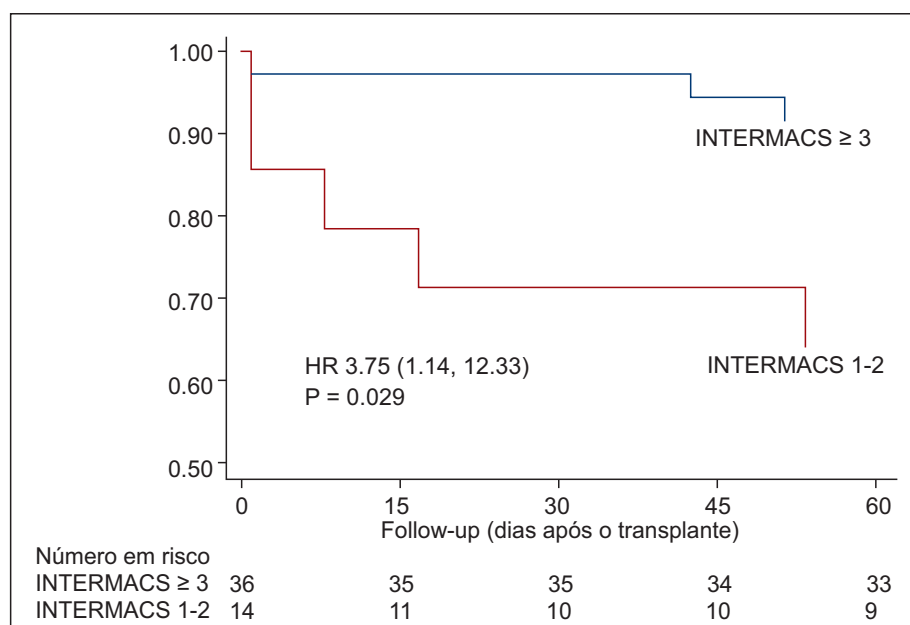


Figura 1. Sobrevida Precoce após Transplante Cardíaco em Chagásicos

9. Discussão

Este trabalho evidenciou uma importante correlação entre os perfis pré-operatórios da classificação INTERMACS e o desfecho pós-operatório nos pacientes com CC e IC refratária, submetidos ao transplante cardíaco no Hospital de Messejana entre julho de 1999 e fevereiro de 2019.

Os pacientes no grupo com perfis 1-2 representam uma população mais hemodinamicamente comprometida, frequentemente com disfunção de órgão, drogas vasoativas em doses altas, dispositivo invasivo e infecção.

Por outro lado, pacientes com perfis 3-4 foram submetidos ao TxC em uma condição hemodinâmica mais estável, com drogas vasoativas em dosagem mais baixa, e, frequentemente, com menos disfunção de órgãos.

A classificação INTERMACS, nesses pacientes, demonstrou ser um relevante estratificador de risco pós-transplante, com melhores resultados na sobrevida de pacientes mais estáveis clinicamente no pré-operatório.

Este estudo mostrou uma forte correlação entre os perfis pré-operatórios da classificação INTERMACS e os resultados pós-operatório nos pacientes com CC submetidos ao TxC.

10. Referências Bibliográficas

1. Schofield CJ, Dias JC. Uma análise custo-benefício do controle da doença de Chagas. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1991;86: 285.
2. Sousa AC, Marin-Neto JA, Maciel BC, et al. LILACS-Disfunção sistólica e diastólica nas formas cardíacas indeterminada, digestiva e crônica da doença de Chagas; *Arq Bras Cardiol* 1988;50: 293.
3. Oliveira Jr MT. Características clínicas e prognóstico de pacientes chagásicos e não chagásicos com insuficiência cardíaca congestiva avançada. [tese]. São Paulo: *Universidade de São Paulo*; 1999.
4. Freitas HFG. Prognóstico de portadores de insuficiência cardíaca encaminhados para tratamento cirúrgico. [tese]. São Paulo: *Universidade de São Paulo*; 2002.
5. Martinez F, Perna E, Perrone SV, Liprandi AS. Chagas Disease and Heart Failure: An Expanding Issue Worldwide. *Eur Cardiol* . 2019 jul; 14 (2): 82-88. doi: 10.15420/ecr.2018.30.2
6. Simões et al. Cardiomiopatia da doença de chagas. *Int J Cardiovasc Sci*. 2018; 31(2):173189.
7. MP Barbosa, Carmo AA, Rocha MO, Ribeiro AL. Arritmias ventriculares na doença de Chagas. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2015; 48 : 4–10. doi: 10.1590/0037-8682-0003-2014.
8. Bestetti RB, Theodoropoulos TA. Revisão sistemática de estudos sobre transplante cardíaco em pacientes com cardiopatia chagásica em estágio terminal. *J Card Fail* 2009;15: 249.
9. Kirchhoff LV. American trypanosomiasis (Chagas' disease): a tropical disease now in the United States. *N Engl J Med*. 1993;329(9):639-44
10. Tarleton RL. Parasite persistence in the aetiology of Chagas disease. *Int J Parasitol*. 2001;31(5-6):550-4.
11. Almeida DR. Transplante Cardíaco na doença de Chagas. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 2016;26(4):266-71.
12. Stevenson LW, Pagani FD, Young JB, Jessup M, Miller L, Kormos RL, Naftel DC, Ullisney K, Desvigne-Nickens P, Kirklin JK. INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current picture. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28:535–541
13. Alba AC, Rao V, Ivanov J, Ross HJ, Delgado DH. Usefulness of the INTERMACS scale to predict outcomes after mechanical assist device implantation. *J Heart Lung Transplant*. 2009; 28:827–833.
14. Boyle AJ, Ascheim DD, Russo MJ, Kormos RL, John R, Naka Y, Gelijns AC, Hong KN, Teuteberg JJ. Clinical outcomes for continuous-flow left ventricular assist device patients stratified by pre-operative INTERMACS classification. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30:402–407

Análise Comparativa do Perfil Hemodinâmico Pré-operatório entre Pacientes Portadores de Cardiomiopatia Chagásica e não Chagásicos Listados para Transplante Cardíaco em um Centro Terciário.

Raíssa Marianna Viana Diniz¹, Juliana de Freitas Vasconcelos Sugette¹, Ana Larissa Pedrosa Ximenes¹, Glaylton Silva Santos¹, Matheus Henrique Seixas dos Santos², Maria Gyslaine Vasconcelos Sobral³, Juan Alberto Cosquillo Mejía⁴, João David de Souza Neto⁵, Jefferson Luis Vieira⁶, Glauber Gean de Vasconcelos⁷.

Palavras-chave: Perfil hemodinâmico; transplante cardíaco; cardiopatia chagásica.

1. Introdução

A doença de Chagas (DC), originalmente descrita como um problema de saúde endêmico da América do Sul, está se expandindo em todo o mundo por meio da migração de pessoas. As iniciativas nas Américas ajudaram a alcançar reduções significativas no número de casos agudos de DC por meio do controle dos vetores de triatomíneos em áreas endêmicas. O número estimado de pessoas infectadas pelo *Trypanosoma cruzi* mundial caiu de 30 milhões em 1990 para 8-10 milhões em 2010².

O envolvimento cardíaco na doença de Chagas é a forma mais grave, ocorrendo em 20-30% dos indivíduos infectados. Dos indivíduos com envolvimento cardíaco, cerca de 10% irão desenvolver insuficiência cardíaca (IC)². A miocardiopatia chagásica crônica é a forma mais grave da doença, caracterizada por disfunção biventricular severa, insuficiência cardíaca progressiva, distúrbios graves da condução atrioventricular e intraventricular, arritmias ventriculares complexas e fenômenos tromboembólicos, com elevados índices de morbidade e mortalidade, seja por falência miocárdica ou por morte súbita^{3,4,5}. A insuficiência cardíaca na Cardiomiopatia Chagásica (CC) é destacada na literatura como uma insuficiência cardíaca de pior prognóstico em relação aos pacientes não chagásicos^{6,7}.

A patologia da doença de Chagas baseia-se em uma reação imunoinflamatória, produzindo fibrose e remodelamento, principalmente no miocárdio⁸. Nas fases iniciais da IC, as queixas mais frequentes são de fadiga e a dispneia aos esforços. À medida que a doença vai evoluindo, o paciente apresenta congestão venosa sistêmica (hepatomegalia, turgência jugular, edema de membros inferiores e ascite), progredindo para disfunção ventricular avançada⁹, arritmias cardíacas sintomáticas, morte súbita e eventos embólicos¹⁰.

¹Residente de Cardiologia do Hospital Dr. Carlos Alberto Studart Gomes;

²Médico formado pela Universidade Estadual do Ceará;

³Enfermeira assistente do Hospital Dr. Carlos Alberto Studart Gomes, doutoranda em Cuidados Clínicos em Saúde, Universidade Estadual do Ceará;

⁴Coordenador Cirúrgico da Unidade de Transplante, Insuficiência cardíaca e Suporte Circulatório do Hospital Dr. Carlos Alberto Studart Gomes;

⁵Coordenador da Unidade de Transplante e Insuficiência Cardíaca do Hospital Dr. Carlos Alberto Studart Gomes, doutor em Cardiologia pela Universidade de São Paulo;

⁶Médico assistente do Hospital Dr. Carlos Alberto Studart Gomes, doutor em Cardiologia pela Universidade de São Paulo;

⁷Médico assistente do Hospital Dr. Carlos Alberto Studart Gomes, Doutorando em Cuidados Clínicos pela Universidade Estadual do Ceará;

A presença de bradicardia significativa e distúrbios do sistema nervoso autônomo com disautonomia leva a maiores precauções para o uso rotineiro de betabloqueador, sendo usado em menor frequência na CC.¹¹ A prevalência do implante de marca-passo em pacientes com IC de etiologia chagásica é cerca de 6 vezes maior se comparada aos pacientes não chagásicos¹¹.

Os pacientes chagásicos não foram incluídos nos ensaios clínicos que validaram efeitos da terapia de ressincronização ventricular na insuficiência cardíaca, bem como dos benefícios do cardiodesfibrilador implantável para redução da morte súbita. Essas limitações terapêuticas de impacto associadas ao grave prognóstico da doença suscitou a necessidade absoluta de se tentar empregar a terapêutica cirúrgica com o transplante cardíaco nos pacientes com doença avançada.

O transplante cardíaco (TxC) é uma opção terapêutica aceita para pacientes chagásicos com IC refratária¹². Os pacientes sintomáticos e com baixa fração de ejeção apresentam taxas de mortalidade de 50-60% em dois anos¹³ sendo, atualmente, uma das causas mais frequentes de insuficiência cardíaca refratária que requerem avaliação e indicação de transplante cardíaco, representando 30-40% dos pacientes avaliados para transplante cardíaco¹⁴. Em um estudo retrospectivo, unicêntrico, com 103 pacientes listados para transplante cardíaco, em que 44% eram chagásicos, não foram observadas diferenças em relação ao débito cardíaco ($3,7 \pm 1,1$ L/min em Chagas versus $4,4 \pm 1$ L/min em pacientes não chagásicos, $p=0,05$), pressão capilar pulmonar ($31,8 \pm 9,4$ mmHg em Chagas versus $24,2 \pm 0,5$ mmHg em pacientes não chagásicos, $p= 0,05$) e resistência arterial pulmonar ($678,7 \pm 429,7$ dine/s/m² em Chagas versus $626,1 \pm 379,6$ dine/s/m² em pacientes não-Chagas, $p=0,05$), porém o uso de inotrópicos em pacientes listados para transplante foi identificado como variável associada a maior mortalidade ($p= 0,0005$)¹⁵.

A hipótese deste presente estudo é a de que portadores de CC apresentam piores padrões hemodinâmicos, maior percentual de uso de drogas vasoativas e menor percentual de uso de betabloqueadores comparado aos pacientes com insuficiência cardíaca não chagásica no pré-transplante cardíaco.

2. Objetivo

Determinar se pacientes com insuficiência cardíaca chagásica submetidos ao transplante cardíaco apresentam piores marcadores hemodinâmicos quando comparados aos não chagásicos.

3. Métodos

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo, unicêntrico, onde foram revisados sessenta prontuários clínicos de pacientes transplantados no Hospital de Messejana entre janeiro de 2015 e outubro de 2019, sendo 11 com Cardiomiopatia Chagásica e 49 não chagásicos.

Analisamos o perfil hemodinâmico pré-transplante baseado nos dados obtidos no cateterismo direito pré-operatório e registros da evolução médica 24 horas antes da cirurgia. Os pacientes foram agrupados em chagásicos (grupo CC) e não chagásicos (grupo NC).

As variáveis pesquisadas foram divididas em perfil clínico pré-transplante, sendo elas idade, sexo, frequência cardíaca média, fração de ejeção do ventrículo esquerdo, uso prévio de betabloqueador, uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) ou bloqueadores do sistema renina angiotensina (BRA). As variáveis do perfil hemodinâmico incluíram o uso de dispositivos de assistência circulatória mecânica, classificação do INTERMACS, índice cardíaco,

pressão média do átrio direito, pressão capilar pulmonar, resistência pulmonar e índice de pulsatilidade da artéria pulmonar.

4. Local do Estudo

A pesquisa foi realizada na Unidade de Transplante e Insuficiência Cardíaca (UTIC) do Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes, Fortaleza/CE, no período de agosto a novembro de 2019. O Hospital de Messejana foi o pioneiro na realização de transplante cardíaco no Norte e no Nordeste do Brasil, sendo hoje considerado como um dos mais relevantes no país na área de transplante cardíaco.

5. População em Estudo

Foram incluídos no estudo pacientes submetidos a transplante cardíaco entre janeiro de 2015 e outubro de 2019, sendo 11 com Cardiomiopatia Chagásica e 49 não chagásicos. Foram excluídos os pacientes não transplantados ou com idade inferior a 18 anos.

6. Análise Estatística

Realizamos análises univariadas usando o teste t de Student para variáveis contínuas paramétricas, o teste exato de Fisher para variáveis categóricas e o teste de Mann-Whitney para variáveis contínuas não-paramétricas.

7. Resultados

Dos sessenta (60) pacientes analisados, 18% eram portadores de cardiopatia chagásica e 81% apresentavam insuficiência cardíaca de etiologia não chagásica. A maioria era do sexo masculino (77,6% nos NC e 72,3% nos CC; $P = 0.73$). A fração de Ejeção do ventrículo esquerdo era de $26.7\% \pm 9.5$ nos NC e $29.0\% \pm 6.7$ nos CC; $P = 0.47$. Não houve diferença estatisticamente significativa entre o percentual do uso de betabloqueador ou de IECA e BRA entre os grupos.

Na análise do parâmetros hemodinâmicos, foi observado que 27,3% dos pacientes com cardiopatia chagásica realizaram transplante cardíaco estratificados como INTERMACS 1 ou 2, comparados com 10,2% dos pacientes do grupo controle, porém sem diferença estatisticamente significativa ($P = 0,13$), assim como não encontramos diferença no uso de suporte circulatório mecânico (NC 10.2% versus CC 9.1%; $P = 0.91$).

Não foram observadas diferenças nas medidas de pressão atrial direita (PAD, CC 13.7 ± 4.0 versus NC 11.7 ± 4.6 mmHg, $P = 0.49$), pressão capilar pulmonar (PCP, CC 29.1 ± 13.3 versus NC 31.3 ± 15.9 mmHg, $P = 0.77$), e resistência vascular pulmonar (RVP, CC 2.4 ± 1.2 versus NC 3.2 ± 1.7 woods, $P = 0.14$). Também não houve diferença no índice cardíaco (IC, CC 2.5 ± 0.5 versus 2.1 ± 0.7 L/min/m², $P = 0.33$) e no índice de pulsatilidade da artéria pulmonar (PAPi, CC $1.9 [1.3, 2.4]$ versus NC $1.9 [1.5, 3.4]$ mmHg, $P = 0.73$).

Portadores de CC apresentaram maior dependência de inotrópicos e vasopressores para manter estabilidade hemodinâmica até o transplante cardíaco (81.8% no CC versus 47.9% no NC, $P = 0.042$).

| | Não-chagas (n=49) | Chagas (n=11) | |
|---|-------------------|----------------|-----------|
| Sexo feminino | 11 (22.4%) | 3 (27.3%) | p = 0.73 |
| Idade | 48.9 ± 12.4 | 50.1 ± 10.5 | p = 0.77 |
| Frequência cardíaca média | 65.8 ± 10.8 | 65.4 ± 14.3 | p = 0.91 |
| Fração de ejeção do ventrículo esquerdo | 26.7 ± 9.5 | 29.0 ± 6.7 | p = 0.47 |
| Uso betabloqueador | 38 (77.6%) | 7 (70.0%) | p = 0.61 |
| Uso de IECA/BRA | 38 (77.6%) | 7 (70.0%) | p = 0.61 |
| Inotrópico/Vasopressor | 23 (47.9%) | 9 (81.8%) | p = 0.042 |
| Suporte circ. mecânico | 5 (10.2%) | 1 (9.1%) | p = 0.91 |
| INTERMACS 1 ou 2 | 5 (10.2%) | 3 (27.3%) | p = 0.13 |
| Índice cardíaco | 2.1 ± 0.7 | 2.5 ± 0.5 | p = 0.33 |
| Pressão média do átrio direito | 11.7±4.6 | 13.7±4.0 | p = 0.49 |
| Pressão capilar pulmonar | 31.3 ± 15.9 | 29.1 ± 13.3 | p = 0.77 |
| Resistência pulmonar | 3.2 ± 1.7 | 2.4 ± 1.2 | p = 0.14 |
| Índice de pulsatilidade da artéria pulmonar | 1.9 [1.3, 2.4] | 1.9 [1.5, 3.4] | p = 0.73 |

Tabela 1

8. Discussão

Apesar de a subanálise do trial REMADHE observar nos pacientes chagásicos a presença de frequência cardíaca mais baixa e pressão arterial média mais baixa, justificando uma menor proporção de pacientes em uso de betabloqueador quando comparado a outras etiologias (35,8% versus 68%, $p < 0,001$)¹⁶, este achado não foi observado na análise dos pacientes do presente estudo. Não observamos diferença significativa entre a função ventricular dos pacientes transplantados.

Os dados publicados sobre suporte circulatório mecânico em pacientes com CC são limitados, refletindo a experiência reduzida em países endêmicos com esse tipo de terapia pelas restrições financeiras.¹⁷ Fiorelli et al em uma coorte de transplante cardíaco na CC com 107 pacientes brasileiros evidenciou que o suporte circulatório foi usado em 16% dos receptores, porém, após a exclusão do balão intra-aórtico (BIA), um dispositivo de assistência ventricular para-corpórea foi usado com sucesso em apenas 2,8% dos pacientes.¹⁸ A presente análise não evidenciou diferença percentual entre os grupos com relação ao suporte circulatório, tendo sido incluídos o suporte por BIA, membrana de oxigenação extracorpórea e CentriMag®. Apesar de uma tendência a maior gravidade do perfil hemodinâmico no paciente chagásico, usando a escala de INTERMACS 1 ou 2, não foi observada diferença estatisticamente significativa. Identificamos, contudo, maior uso de inotrópicos nos pacientes com CC (81,8% no chagásicos versus 47,9% no não chagásico, $p = 0.042$), fato descrito em literatura como preditor de maior mortalidade¹⁵.

Mais estudos incluindo os pacientes chagásicos listados e submetidos ao transplante cardíaco se fazem necessários. A presente análise não contemplou achados no pós-operatório imediato e tardio do transplante, sendo considerada uma limitação à análise da implicação prognóstica de um maior percentual do uso de inotrópicos nos pacientes chagásicos.

É necessário seguimento no longo prazo após o transplante para melhor elucidação do prognóstico e definição de fatores que estariam implicados em um melhor desfecho e, conseqüentemente, otimização da seleção dos pacientes com cardiomiopatia chagásica, assim como o melhor momento para a realização do transplante cardíaco.

9. Referências Bibliográficas

1. Terhoch CB, Moreira HF, Ayub-Ferreira SM, et al. Clinical findings and prognosis of patients hospitalized for acute decompensated heart failure: Analysis of the influence of Chagas etiology and ventricular function. *PLoS Negl Trop Dis* 2018;12:e0006207. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006207>; PMID: 29432453.
2. Martinez F, Perna E, Perrone SV, Liprandi AS. Chagas Disease and Heart Failure: An Expanding Issue Worldwide. *Eur Cardiol* . 2019 jul; 14 (2): 82-88. doi: 10.15420/ecr.2018.30.2
3. Pinto Dias JC. História Natural da Cardiopatia Chagásica. In: Cançado JR e Chuster M. Cardiopatia Chagásica. Belo Horizonte. *Fundação Carlos Chagas*, 1985, p99-113.
4. Mady, C; Cardoso, RHA; Barreto ACP; Bellotti G; Pillegi, F. Survival and predictors of survival in patients with congestive heart failure due to Chagas' cardiomyopathy. *Circulation* 1994; 90:3098-3102
5. Marin-Neto JA, Simões MV, Sarabanda AVL. Cardiopatia Chagásica. *Arq Brás Cardiol* 1999; 72: 247-63
6. Oliveira Jr MT. Características clínicas e prognóstico de pacientes chagásicos e não chagásicos com insuficiência cardíaca congestiva avançada. [tese]. São Paulo: *Universidade de São Paulo*; 1999.
7. Freitas HFG. Prognóstico de portadores de insuficiência cardíaca encaminhados para tratamento cirúrgico. [tese]. São Paulo: *Universidade de São Paulo*; 2002.
8. Martinez F, Perna E, Perrone SV, Liprandi AS. Chagas Disease and Heart Failure: An Expanding Issue Worldwide. *Eur Cardiol* . 2019 jul; 14 (2): 82-88. doi: 10.15420/ecr.2018.30.2
9. Simões et al. Cardiomiopatia da doença de chagas. *Int J Cardiovasc Sci*. 2018;31(2)173-189.
10. MP Barbosa, Carmo AA, Rocha MO, Ribeiro AL. Arritmias ventriculares na doença de Chagas. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2015; 48 : 4–10. doi: 10.1590/0037-8682-0003-2014.
11. Shen L, Ramires F, Martinez F, et al. contemporary characteristics and outcomes in chagasic heart failure compared with other nonischemic and ischemic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2017;10: e004361. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004361>; PMID: 29141857.
12. Bestetti RB, Theodoropoulos TA. Revisão sistemática de estudos sobre transplante cardíaco em pacientes com cardiopatia chagásica em estágio terminal. *J Card Fail* 2009;15: 249
13. Mady C, Cardoso RH, Barreto AC, da Luz PL, Bellotti G, Pillegi F. Survival and predictors of survival in patients with congestive heart failure due to Chagas' cardiomyopathy. *Circulation*. 1994;90(6):3098-102
14. Almeida, DR. Transplante cardíaco na doença de chagas. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 2016;26(4):266-71
15. Bertolino ND, Villafanha DF, Cardinali-Neto A, et al. Prognostic impact of Chagas' disease in patients awaiting heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:449-53.
16. Issa VS, Amaral AF, Cruz FD, et al. Beta-blocker therapy and mortality of patients with Chagas cardiomyopathy: a subanalysis of the REMADHE prospective trial. *Circ Heart Fail* 2010;3:82-8.
17. Rodolfo D. Benatti, Guilherme H. Oliveira and Fernando Bacal, Heart transplantation for chagas cardiomyopathy, *Journal of Heart and Lung Transplantation*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2017.02.006>
18. Fiorelli AI, Santos RH, Oliveira JL Jr, et al. Heart transplantation in 107 cases of Chagas' disease. *Transplant Proc* 2011;43:220-4

Diagnóstico e aspectos clínico-cirúrgicos relacionados à Calcificação Anular Mitral (MAC): uma revisão da literatura

Saulo Farias Lustosa da Costa¹, Danielli Oliveira da Costa Lino²,
Isabela Thomaz Takakura Guedes^{1,3}, Ane Karoline Medina Neri^{1,3}

1. Resumo

Introdução: A calcificação anular mitral (MAC) é um processo crônico e degenerativo do anulo fibroso da válvula mitral¹. É uma doença multifatorial que tende a ser mais proeminente com o envelhecimento, embora outros processos subjacentes, como aterosclerose, metabolismo anormal do cálcio e fósforo anormal ou aumento do estresse mecânico, promovam o seu desenvolvimento. **Objetivos:** Descrever os mecanismos fisiopatológicos que contribuem para a formação da MAC, bem como relatar as principais condições clínicas associadas a ela e os aspectos relacionados à sua abordagem cirúrgica. **Metodologia:** Trata-se de uma pesquisa do tipo artigo de revisão onde consultou-se a base de dados PUBMED utilizando como palavras-chaves a serem pesquisadas com o descritor (DECS/MESH): “Mitral Annular Calcification”, e as palavras-chaves “atherosclerosis” e “cardiovascular”, empregando o operador booleano AND. Resultou-se, após uma seleção, em 12 artigos a serem revisados, textos em inglês, no período entre 2003 e 2020. **Resultados:** A MAC foi inicialmente relacionada apenas ao processo de envelhecimento, porém novas evidências vem mostrando que seja um processo ativo e regulado, com patogênese semelhante à calcificação cardiovascular aterosclerótica. **Conclusão:** A MAC é uma entidade de grande relevância clínica e, com sua progressão, pode ter um impacto negativo na vida dos pacientes. De fato, está associada a um aumento da incidência de doenças cardiovasculares, valvopatia mitral, arritmias e mortalidade. A MAC também influencia os resultados das cirurgias cardíacas e sua relevância clínica pode aumentar substancialmente na próxima era da substituição transcáteter da válvula mitral.

Palavras-chave: MAC. Calcificação anular mitral. Aterosclerose. Substituição da válvula mitral.

2. Introdução

A calcificação do anel mitral (MAC) é um processo crônico e degenerativo do anulo fibroso da válvula mitral. A prevalência relatada de MAC varia entre 8% e 15%. É uma condição mais comum em mulheres, com sua prevalência aumentando significativamente com a idade avançada^{1,2}. É comum, também, em pacientes com múltiplos fatores de risco cardiovasculares ou doença renal crônica (DRC). Embora a calcificação do anel mitral tenha sido inicialmente relacionada apenas ao processo de envelhecimento, há novas evidências de que seja um processo ativo e regulado, com patogênese semelhante à calcificação cardiovascular aterosclerótica². Sua relevância clínica deriva da associação da MAC ao aumento da taxa de mortalidade e da incidência de doenças cardiovasculares (DCV).

¹Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC);

²Hospital Dr. Carlos Alberto Studart Gomes (Hospital de Messejana);

³Universidade de Fortaleza (UNIFOR).

Verificou-se também que a MAC aumenta a incidência de doença valvar mitral e arritmias, além de influenciar nos resultados das cirurgias cardíacas. O objetivo deste artigo é descrever os mecanismos fisiopatológicos que contribuem para a formação da MAC, bem como relatar as principais condições clínicas associadas a ela e os aspectos relacionados à sua abordagem cirúrgica⁵.

3. Metodologia

Trata-se de um artigo do tipo estudo de revisão, baseando-se de forma similar na sistemática ao Preferred Reporting Items for Systematic Review, seguindo as etapas proposta por Pereira e Galvão (2014) que foram: 1. elaboração da pergunta da pesquisa; 2. busca na literatura; 3. seleção dos artigos; 4. extração dos dados; 5. avaliação da qualidade metodológica e 6. síntese dos dados. Em seguida, utilizou-se a base de dados eletrônica PubMed/Medline utilizando o descritor (DECS/MESH): “Mitral Annular Calcification”, e as palavras-chaves “atherosclerosis” e “cardiovascular”, empregando o operador booleano AND. Após a leitura inicial dos abstracts dos artigos publicados, resultou-se numa seleção de 11 artigos, textos em inglês, entre artigos originais e revisões utilizados no período entre 2003 à 2020.

4. Resultados

Definição e Diagnóstico

O anel da válvula mitral, que separa o átrio esquerdo (AE) do ventrículo esquerdo (VE), tem uma forma tridimensional complexa, análoga a uma sela, com os nadirs do anel localizados medial e lateralmente, que a divide em porções anterior e posterior. A porção anterior abrange o triângulo fibroso esquerdo e direito e é anatomicamente acoplada ao anel aórtico. A porção posterior abrange o restante do perímetro anular e é composto por uma borda descontínua de tecido fibroso periodicamente interrompida por gordura^{1,6}.

MAC é definida como um processo degenerativo crônico da estrutura de suporte fibroso da válvula mitral, que afeta mais comumente a porção posterior do que a anterior. Grandes estudos históricos de autópsia encontraram MAC em aproximadamente 10% dos pacientes¹.

Ocasionalmente, uma radiografia de tórax pode revelar demarcação calcificada do anel mitral. A MAC é geralmente vista em forma de C, J, U ou O, com a parte aberta no local da via de saída da aorta. A projeção lateral geralmente demonstra melhor a calcificação mitral porque a coluna sobrejacente e as principais artérias do lobo inferior esquerdo na vista pósterio-anterior podem mascarar sua visualização. A fluoroscopia durante a angiografia coronária também pode mostrar calcificação mitral, mas não é uma modalidade precisa para avaliar a extensão da MAC^{1,6,7}.

Anteriormente, o ecocardiograma era considerado o melhor método para visualizar MAC. A MAC pode ser reconhecida pela ecocardiografia no modo M como uma banda eco-densa sob o folheto mitral posterior, com o movimento paralelo ao da parede ventricular livre. A técnica bidimensional demonstra mais claramente a localização da MAC no ângulo entre a parede posterior do VE e o folheto mitral posterior. A MAC é geralmente visualizada ecocardiograficamente como uma estrutura eco-densa, em forma de prateleira, com uma aparência irregular e rugosa que envolve o anel valvar mitral, com sombreamento acústico associado. No modo M definida como uma faixa eco-densa visualizada em toda a sístole e diástole, distinguível do folheto da válvula mitral posterior e localizada anterior e paralelamente à parede posterior do VE¹.

Quanto à gravidade, foi determinada qualitativamente na janela para-esternal de eixo curto no nível do anel mitral como leve (focal, aumento limitado na ecodensidade do anel mitral), moderada (ecodensidade acentuada envolvendo um terço a metade da circunferência do anel) ou grave (ecodensidade acentuada envolvendo mais da metade da circunferência do anel ou com intrusão no trato de entrada do VE). A espessura máxima da MAC, medida da borda anterior à posterior em sua maior largura, também é usada para avaliar a gravidade da MAC, com um valor > 4 mm definindo a MAC grave^{1,3,8}.

Foi sugerido por alguns autores que o ecocardiograma provavelmente não é o método ideal para a detecção da calcificação valvar, devido à sua especificidade relativamente baixa na distinção entre calcificação e colágeno denso. A tomografia computadorizada por feixe de elétrons (TC) e a multislice (espiral) são técnicas eficazes e não invasivas para obter imagens de calcificação cardíaca, coronária e aórtica. A TC cardíaca é uma ferramenta útil para predizer a extensão e localização da MAC, além de quantificar a MAC objetivamente, a fim de avaliar a gravidade e as associações dessa entidade^{1,3}. A figura 1 mostra imagens de MAC nos principais métodos diagnósticos disponíveis para tal condição, bem como imagem de peça anatômica evidenciando sua presença.

Patogênese e associações clínicas

Os mecanismos fisiopatológicos que contribuem para a formação da MAC não são totalmente compreendidos. Estudos histológicos e clínico-patológicos de autópsia anteriores lançaram luz sobre a patogênese da MAC. Grandes estudos de imagem contemporâneos que examinaram a associação entre MAC e outras entidades de doenças, como aterosclerose e DRC, aprimoraram ainda mais nosso conhecimento e permitiram uma melhor compreensão desse processo e de sua importância clínica^{2,6}. Embora a MAC tenha sido considerada pela primeira vez um processo passivo, degenerativo e relacionado à idade, as evidências acumuladas agora apontam para um processo fortemente regulado, com características semelhantes à calcificação cardiovascular medial e aterosclerótica².

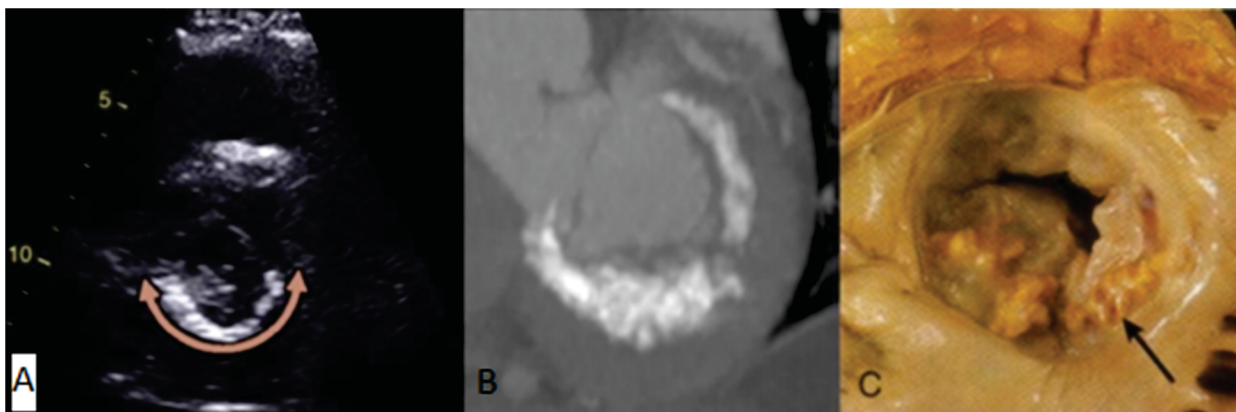


Figura 1. Aspecto da MAC aos principais exames complementares e à macroscopia

Adaptado de: <https://thevalveclub.com.br/2019/06/17/mitral-annular-calcification/>

A. Imagem obtida através de Ecodopplercardiograma; B. Imagem obtida através de tomografia computadorizada;

C. Imagem obtida através de necropsia, evidenciando a presença de MAC.

Há forte evidência de relação da MAC com o mecanismo da patogênese da aterosclerose, com alguns autores citando que a MAC pode ser uma das formas de sua apresentação². Outro fator importante bastante lembrado inclui condições que causam aumento do estresse valvar mitral, tais como estenose aórtica, cardiomiopatia hipertrófica e hipertensão, as quais geram aumento da pressão sistólica do ventrículo esquerdo (VE), resultando em tensão anular excessiva e

consequente degeneração do anel. O metabolismo anormal do cálcio e do fósforo, comumente encontrado em paciente com DRC, mostrou-se também relacionada a maior prevalência de MAC, por mecanismo semelhante ao que torna a DRC fator de risco importante para doença arterial coronariana⁴.

Doença congênitas, como Síndrome de Marfan e Síndrome de Hurler, que envolvem mecanismos fisiopatológicos relacionados a anormalidades do tecido conjuntivo, também aparecem como possíveis causas de MAC, porém menos comuns que as descritas anteriormente^{1,8}. Ao contrário do paradigma da aterosclerose, vários estudos mostraram que o sexo feminino está associado a um risco aumentado de desenvolver MAC, embora MAC de qualquer grau pareça ocorrer com frequência semelhante em homens e mulheres. Foi sugerido que a MAC em mulheres idosas pode ser atribuída a depósitos ectópicos de cálcio relacionados à grave perda óssea causada pela osteoporose pós-menopausa⁶.

Implicações clínicas

A MAC geralmente é um achado incidental em pacientes avaliados para doenças cardiovasculares ou pulmonares. A presença de anel mitral calcificado é assintomática, o que dificulta a avaliação da verdadeira prevalência de MAC na população em geral. Em grandes estudos históricos de autópsia, a MAC foi encontrada em aproximadamente 10% dos pacientes⁹. A tomografia computadorizada ou a avaliação ecocardiográfica da MAC sem definir sua gravidade revelaram calcificação em 8% a 15% dos pacientes sem DCV conhecida. A prevalência de MAC foi de 42% em pacientes idosos com DCV conhecida^{9,10,11}.

Existem evidências crescentes de que a identificação de um anel mitral calcificado também pode estar relacionada independentemente a um maior risco de eventos cardiovasculares e mortalidade. A MAC está associada a um aumento da prevalência de DAC obstrutiva grave. As possíveis explicações para esses achados são que a MAC pode ser um marcador da carga de doença aterosclerótica ou que outros fatores não medidos, como fatores de risco metabólicos, inflamatórios e hemostáticos, podem ser responsáveis pelo aumento do risco de DCV e mortalidade em pacientes com MAC^{1,2}.

MAC está associada a um risco aumentado de infarto cerebral. Possíveis explicações para a associação entre MAC e acidente vascular encefálico podem resultar do aumento da incidência de doença aterosclerótica carotídea, ateroma da aorta e fibrilação atrial (FA) em pacientes com MAC ou da embolização direta de componentes anulares calcificados móveis¹.

Diferentemente do envolvimento mitral reumático, há uma redução usual das comissuras do folheto nesses pacientes, o que faz com que a MAC geralmente tenha pouco ou nenhum efeito no influxo ventricular esquerdo ou na função da válvula mitral. No entanto, a calcificação grave do anel mitral pode ocasionalmente causar regurgitação mitral (RM) ou estenose mitral³.

Um possível mecanismo para essa associação é que a infiltração de cálcio na base do folheto posterior reduz a mobilidade do folheto, aumenta a tração nas cordas e eleva os folhetos. Isso facilita o alongamento ou ruptura de cordas, causando RM secundária. Um mecanismo alternativo é a falha do anel calcificado em se contrair no final da diástole^{3,5,6,8}.

Estenose mitral por calcificação anular é relatada como bastante rara. No entanto, foi demonstrado que MAC grave poderia produzir um gradiente de repouso significativo através da válvula mitral, causando estenose mitral^{5,6}. Parece estar mecanicamente ligado à restrição do movimento do folheto mitral anterior, de modo que a dobradiça do folheto se desloca em direção à sua margem livre⁶. O risco de endocardite em pacientes com MAC é desconhecido¹.

A associação entre MAC e anormalidades do sistema de condução foi observada nos primeiros relatos dessa entidade. Pacientes com MAC apresentam maior prevalência de bloqueio atrioventricular, bloqueio de ramo e atraso na condução intraventricular. A maior incidência de doença de condução pode ser parcialmente devida à extensão direta dos depósitos calcificados para a região do nó atrioventricular e do feixe de His^{1,8}.

Vários estudos de coorte de larga escala baseados na comunidade observaram uma forte associação entre a presença de MAC e FA¹. Essa associação é independente dos fatores de risco clínicos basais para FA e do desenvolvimento de infarto do miocárdio ou insuficiência cardíaca. Os mecanismos pelos quais a MAC predispõe à incidência de FA são provavelmente multifatoriais, mas parecem ser parcialmente mediados pelo aumento do átrio esquerdo^{1,2,8}. A MAC também pode interromper os processos de condução interatrial e intra-atrial, levando a defeitos no sistema de condução, resultando em FA^{1,2,8}.

Implicações cirúrgicas

A calcificação grave do anel mitral pode representar desafios significativos para o cirurgião que realiza a substituição ou reparo da válvula mitral. É um fator contribuinte para ruptura cardíaca na junção atrioventricular, ruptura da parede livre do VE e lesão da artéria circunflexa quando é realizado o desbridamento da MAC¹¹. A MAC foi associada ao aumento da conversão intraoperatória do reparo valvar para a substituição. Uma variedade de procedimentos cirúrgicos tem sido proposta para evitar as complicações cirúrgicas mencionadas anteriormente^{3,5}.

Uma abordagem é realizar a substituição da válvula mitral sem desbridamento anular de cálcio, protegendo a válvula protética no interior do anel calcificado. Essa abordagem pode ser complicada por vazamentos periprotéticos ou pela incapacidade de colocar uma válvula protética de tamanho adequado sem desbridamento^{1,3}. Outra abordagem é realizar reparo borda a borda da válvula mitral sem reconstrução do anel; no entanto, isso pode levar a gradientes inaceitáveis da válvula mitral pós-procedimento. A principal desvantagem dessa técnica é a durabilidade reduzida, resultando em uma maior necessidade de reoperação¹.

A abordagem preferida é a descalcificação completa e a reconstrução do anel mitral, utilizando métodos que evoluíram a partir do tratamento de abscessos anulares. Nesta abordagem, o anel calcificado é dissecado, seguido de reconstrução, que pode ser realizada com sutura anular, retalho atrial ou adesivo pericárdico autólogo. Essa técnica é preferencialmente seguida pelo reparo da válvula mitral, se possível, ou pelo implante de uma válvula protética^{1,3}.

A MAC também tem implicações clínicas para procedimentos de válvula transcáteter em rápida evolução. Nos últimos anos, a MAC grave tem sido frequentemente considerada uma contra-indicação para reparo mitral percutâneo¹. No entanto, uma recente série de casos pequenos sugeriu que o reparo mitral percutâneo com o MitralClip em situações de MAC grave é viável, seguro e aceitável. Apesar das semelhanças conceituais com a troca valvar aórtica percutânea (TAVI), implantar uma bioprótese mitral é um procedimento tecnicamente mais complexo e sujeito a falhas devido a falta de calcificação anular circunferencial completa, impedindo a ancoragem estável na MAC grave, predispondo à ruptura anular durante a implantação da válvula^{5,6}. A experiência com essa técnica foi testada, até o momento, em pacientes com MAC grave e alto risco cirúrgico, com alguns sucessos, mas com uma alta taxa de embolização da prótese. A manipulação de fios e balões grandes durante esse procedimento pode aumentar os resíduos de cálcio, resultando em embolia cerebral ou coronariana¹.

5. Conclusões

Abordou-se, neste estudo, os aspectos fisiopatológicos e diagnósticos da MAC, bem como suas implicações clínicas e sua abordagem cirúrgica. Evidenciou-se que a MAC já foi considerada um processo passivo, degenerativo e relacionado apenas à idade, mas que agora há evidências cada vez mais fortes de que também pode resultar de processo aterosclerótico ativo. Outros mecanismos, como o aumento do estresse valvar mitral causado por estenose aórtica ou hipertensão e metabolismo anormal de cálcio e fósforo causados pela DRC, também podem contribuir para o desenvolvimento da MAC. Existem evidências crescentes de que a identificação de um anel mitral calcificado também pode estar relacionada a um maior risco de eventos cardiovasculares, arritmias, doença valvar mitral e mortalidade. Pacientes com MAC submetidos à cirurgia valvar mitral convencional requerem modificações técnicas para atenuar o risco periprocedimento de complicações. É preciso, portanto, que mais estudos voltados para esta temática tão importante sejam realizados para que sua real prevalência, atualmente subestimada, seja compreendida e para que técnicas cirúrgicas de abordagens da valva mitral por via percutânea sejam aperfeiçoadas.

6. Referências Bibliográficas

1. Abramowitz Y, Jilaihawi H, Chakravarty T, Mack MJ, Makkar RR. Mitral annulus calcification. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(17):1934–41. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.08.872>.
2. Cavalcanti, LRP, Sá, MPBO, Perazzo, Á.M. et al. Calcificação Anular Mitral: Associação com Aterosclerose e Implicações Clínicas. *Curr Atheroscler Rep* 22, 9 (2020). <https://doi.org/10.1007/s11883-020-0825-3>
3. Eleid MF, Foley TA, Said SM, et al. Severe Mitral Annular Calcification: Multimodality Imaging for Therapeutic Strategies and Interventions. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016 Nov;9(11):1318-1337.
4. Abd Alamir M, Radulescu V, Goyfman M, Mohler ER 3rd, Gao YL, Budoff MJ, et al. Prevalence and correlates of mitral annular calcification in adults with chronic kidney disease: results from CRIC study. *Atherosclerosis*. 2015;242(1):117–22. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.07.013>
5. Tomšič A, Hiemstra YL, van Brakel TJ, et al. Outcomes of Valve Repair for Degenerative Disease in Patients With Mitral Annular Calcification. *Ann Thorac Surg*. 2019 Apr;107(4):1195-1201.
6. Tsutsui RS, Banerjee K, Kapadia S, et al. Natural History of Mitral Stenosis in Patients With Mitral Annular Calcification. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019 Feb 11. pii: S1936-878X(19)30046-4.
7. Elmariah S, Budoff MJ, Delaney JA, Hamirani Y, Eng J, Fuster V, et al. Risk factors associated with the incidence and progression of mitral annulus calcification: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am Heart J*. 2013;166(5):904–12. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.08.015>.
8. Silbiger JJ. Anatomy, mechanics, and pathophysiology of the mitral annulus. *Am Heart J*. 2012;164(2):163–76. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2012.05.014>.
9. Kanjanauthai S, Nasir K, Katz R, Rivera JJ, Takasu J, Blumenthal RS, et al. Relationships of mitral annular calcification to cardiovascular risk factors: the MultiEthnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis*. 2010;213(2):558–62. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.08.072>.
10. Fox CS, Larson MG, Vasan RS, Guo CY, Parise H, Levy D, et al. Cross-sectional association of kidney function with valvular and annular calcification: the Framingham heart study. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(2):521–7. <https://doi.org/10.1681/ASN.2005060627>.
11. Fox CS, Vasan RS, Parise H, Levy D, O'Donnell CJ, D'Agostino RB, et al. Mitral annular calcification predicts cardiovascular morbidity and mortality. *Circulation*. 2003;107(11):1492–6. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000058168.26163.bc>.

Miocardiopatia de Takotsubo: a Síndrome do Coração Partido – Relato de caso

*Lara Viana de Paula Cabral¹, Fernando Furtado de Melo Neto¹,
José Valmir dos Santos Filho¹, Gabriel Magalhães Torquato¹,
Franco Bieh Dantas de Sousa¹, Paulo Carvalho Ximenes Aragão Filho¹,
José Maria Bezerra Filho², Joaquim David Carneiro Neto².*

1. Introdução

O termo Takotsubo foi designado por SATO et al. (1991) para determinar uma forma de disfunção do ventrículo esquerdo (VE), na qual se apresenta como uma discinesia transitória com balonamento apical do VE. Essa movimentação se assemelhava a uma armadilha para polvos utilizada no Japão chamada de takotsubo.¹

A Síndrome de Takotsubo, também conhecida popularmente como “síndrome do coração partido” por sua íntima relação com eventos estressores, apresenta-se como um diagnóstico diferencial de Síndrome Coronariana Aguda (SCA), pois dentre suas semelhanças estão o supra desnivelamento de segmento ST no ECG (seu achado mais comum), aumento dos marcadores de necrose miocárdica, dor retroesternal em aperto e dispneia.

Este relato de caso em questão tem como objetivo descrever uma síndrome rara, sendo relatada como aproximadamente 3% de todos os casos compatíveis com a clínica de síndrome coronariana aguda.² Contudo, é uma doença que vem se mostrando mais prevalente à medida que o acesso aos exames como a ventriculografiase torna mais eficiente. De fato, MINHAS et al. (2015) relatam um aumento significativo da incidência de Takotsubo entre os anos de 2006 e 2012. Os casos da doença cresceram cerca de 20 vezes entre esses anos.³

2. Relato de caso

Paciente do sexo feminino, 67 anos, hipertensa, diabética, tabagista e portadora de hepatopatia alcoólica crônica, foi admitida no Hospital do Coração de Sobral com dor precordial há 1 dia, de forte intensidade e com piora aos esforços, e dispneia.

Exame físicocardiovascular sem alterações, com pressão arterial 110x60 mmHg, frequência cardíaca 98bpm, frequência respiratória 24irpm e temperatura de 36°C.

Eletrocardiograma na admissão sugestivo de infarto agudo do miocárdio (IAM) tardio inferolateral, troponina positivo e CKMB. E as enzimas cardíacas, dosadas, apresentaram-se elevadas.

¹Acadêmico de medicina da Universidade Federal do Ceará- Campus Sobral

²Hospital do Coração Joaquim Linhares Ponte – Sobral, Ceará, Brasil

A paciente foi internada com hipótese diagnóstica de IAM, sendo-lhe administrado AAS 300mg, Clopidogrel 600mg, 3ml Morfina 10mg/ml, Carvedilol 12,5mg, Monocordil 20mg e Oxigênio sob cateter nasal. Foi encaminhada ao serviço de hemodinâmica para realização de cateterismo cardíaco. Na coronariografia, visualizou-se artérias coronárias epicárdicas sem lesões significativas e na ventriculografia observou-se uma hipocinesia anterior e apical do ventrículo esquerdo (balonamento apical), semelhante ao takotsubo. Ecocardiograma transtorácico realizado à beira-leito confirmou hipocinesia da parede antero-septal, corroborando para a confirmação de Takotsubo.

Evoluiu, nas primeiras 24 horas de internação com instabilidade hemodinâmica por falência aguda do ventrículo esquerdo, fazendo uso de Dobutamina e Noradrenalina. Foi realizado desmame das drogas vasoativas, com retirada total após 48 horas. Uso oral de Enalapril, Monocordil, Sinvastatina, Carvedilol, AAS foram mantidos. Obteve alta hospitalar no sexto dia de internação assintomática em repouso.



Figura 1. Ventriculografia demonstrando balonamento da região apical do VE.
Fonte: Hospital do Coração de Sobral, 2020.

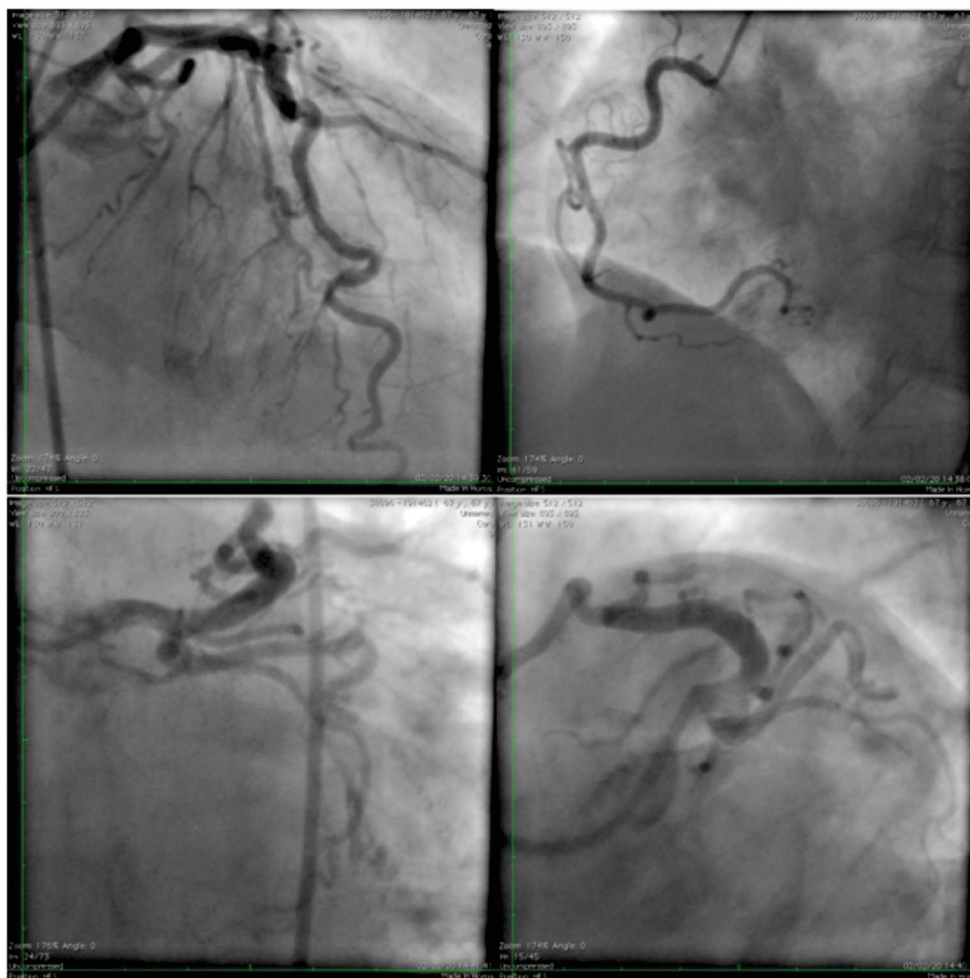


Figura 2. Coronárias epicárdicas sem obstruções graves.
Fonte: Hospital do Coração de Sobral (2020).

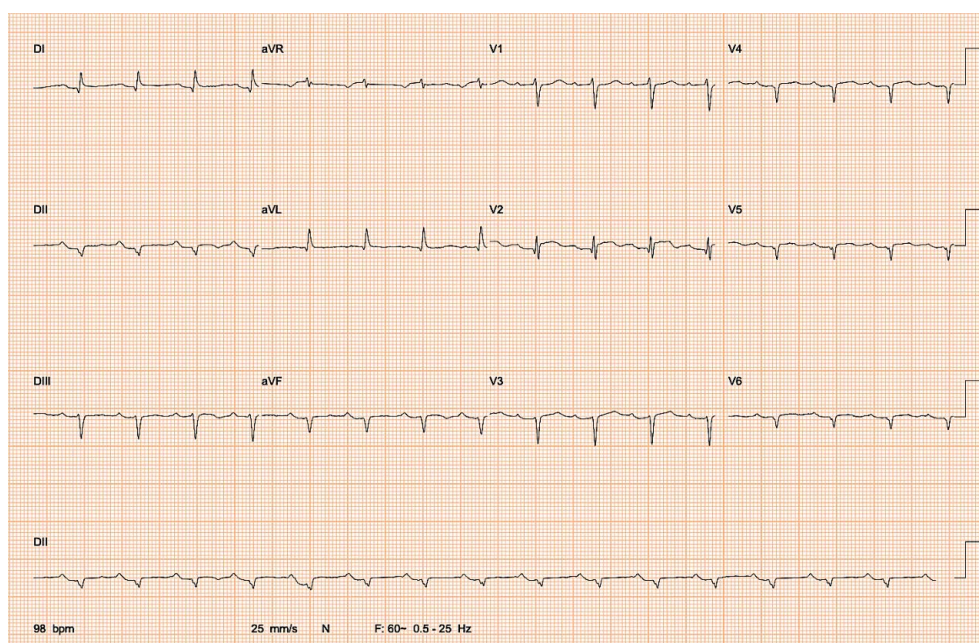


Figura 3. Eletrocardiograma na admissão. Zona inativa na parede inferior e lateral.
Fonte: Hospital do Coração de Sobral, 2020.

3. Discussão do caso

A Cardiomiopatia de Takotsubo vem sendo estudada há aproximadamente 30 anos, sendo considerada relativamente nova, não se conhecendo de maneira clara o seu mecanismo fisiopatológico. Uma das propostas mais aceitas para descrevê-lo relaciona os eventos estressores, tanto emocionais quanto físicos, ao aumento na produção de catecolaminas.² Um estudo realizado por Witteins et al. (2005) comparou o nível de catecolaminas em um grupo de pacientes com disfunção miocárdica relacionada ao estresse e outro grupo classe Killip III de IAM. Os resultados mostraram que o nível de catecolaminas naqueles pacientes induzidos por estresse foram de 2 a 3 vezes maiores que no outro grupo. Se comparados a valores normais, foi possível ver um aumento de 7 a 30 vezes.⁴

Pelas semelhanças clínicas que o Takotsubo possui em relação a SCA, foi desenvolvido recentemente um escore para facilitar o diagnóstico de Takotsubo, que pode ser aplicado na paciente em questão. O escore InterTAK estima a probabilidade de o diagnóstico ser de Síndrome de Takotsubo, avaliando questões como o sexo, fatores estressores físicos e emocionais, distúrbios psiquiátricos e neurológicos, além de alterações eletrocardiográficas, como ausência de depressão do segmento ST e prolongamento do intervalo QT. A pontuação varia de 0 a 100, sendo as maiores que 70 com mais alta probabilidade de se fechar esse diagnóstico.⁵

É frequentemente relatado que essa síndrome é mais comum em mulheres que em homens. Mais de 90% dos casos são de pacientes do sexo feminino. A razão não é muito bem conhecida, suspeita-se que os homens sejam menos suscetíveis ao estresse de catecolaminas. Além disso, o estrogênio aparenta ser cardioprotetor, já que a incidência aumenta em mulheres pós menopausa.³ O estudo feito por MINHAS et al. (2015) mostrou um crescimento substancialmente maior de casos de mulheres em comparação ao de homens entre os anos de 2006 e 2012, como mostra figura 4.

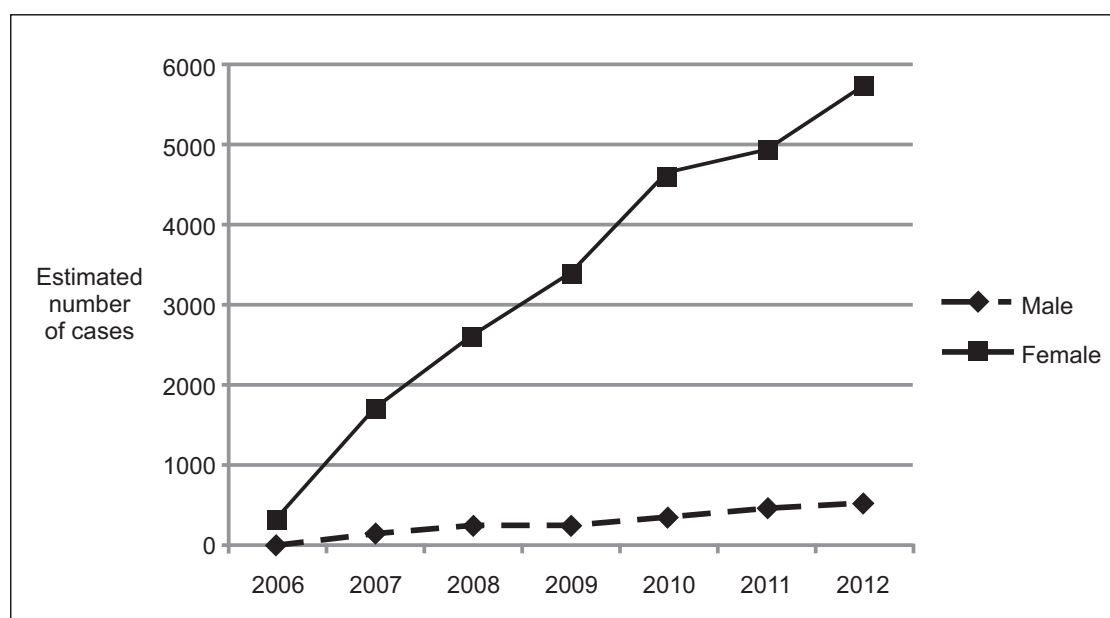


Figura 4. Gráfico do número estimado de casos de Takotsubo entre homens e mulheres no período de 2006 a 2012. Fonte: MINHAS et al. (2015).

Contudo, de forma geral, o crescimento dos casos da Síndrome de Takotsubo aumentou significativamente em todo o mundo. As hipóteses são variadas, alguns apontam o aumento de fatores estressantes na sociedade, outros afirmam que a doença sempre existiu, mas tinha-se dificuldade no diagnóstico.⁶ Hoje o acesso a exames confirmatórios se tornou muito mais rápido e eficiente.

Com as queixas da paciente, associadas ao ECG, suspeitou-se de SCA, devido ao quadro clínico semelhante, aos fatores de risco (idade, HAS, DM) e à elevação de enzimas de necrose miocárdica. Essas informações corroboraram para a aplicação do protocolo de IAM, levando a paciente a ser submetida a um estudo cineangiocoronariográfico. Não foi apresentada nenhuma obstrução significativa nas coronárias epicárdicas, portanto, na suspeita diagnóstica, sendo, na ventriculografia, constatando hipocinesia da parede anterior e apical do ventrículo esquerdo. Dessa forma, confirmando o diagnóstico da doença.

O manejo do paciente com cardiomiopatia de Takotsubo é basicamente o controle hemodinâmico, com administração de beta-bloqueadores e IECA/BRA. Além do controle de possíveis complicações, como choque cardiogênico, formação de trombos intracavitários e insuficiência cardíaca.⁷ O prognóstico da doença é bom, sendo reversível a alteração contrátil do VE em aproximadamente 2 semanas. No caso da paciente desse relato, foi possível receber alta hospitalar em 6 dias com bom quadro clínico.

4. Referências Bibliográficas

1. SATO H, TATEISHI H, UCHIDA T, et al. Takotsubo-type cardiomyopathy due to multivessel spasm. In: Kodama K, Haze K, Hon M, editors. Clinical aspect of myocardial injury: from ischemia to heart failure. Tokyo: Kagakuhyouronsya; p. 56-64, 1990.
2. AKASHI, Yoshihiro J.; NEF, Holger M.; LYON, Alexander R.. Epidemiology and pathophysiology of Takotsubo syndrome. *Nature Reviews Cardiology*, [s.l.], v. 12, n. 7, p. 387-397, 7 abr. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2015.39>.
3. MINHAS, Anum S.; HUGHEY, Andrew B.; KOLIAS, Theodore J.. Nationwide Trends in Reported Incidence of Takotsubo Cardiomyopathy from 2006 to 2012. *The American Journal Of Cardiology*, [s.l.], v. 116, n. 7, p. 1128-1131, out. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.06.042>.
4. WITTSTEIN, Ilan S.; THIEMANN, David R.; LIMA, Joao A.c.; BAUGHMAN, Kenneth L.; SCHULMAN, Steven P.; GERSTENBLITH, Gary; WU, Katherine C.; RADE, Jeffrey J.; BIVALACQUA, Trinity J.; CHAMPION, Hunter C.. Neurohumoral Features of Myocardial Stunning Due to Sudden Emotional Stress. *New England Journal Of Medicine*, [s.l.], v. 352, n. 6, p. 539-548, 10 fev. 2005. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa043046>.
5. GHADRI, Jelena R.; CAMMANN, Victoria L.; JURISIC, Stjepan; SEIFERT, Burkhardt; NAPP, L. Christian; DIEKMANN, Johanna; BATAIOSU, Dana Roxana; D'ASCENZO, Fabrizio; DING, Katharina J.; SARCON, Annahita. A novel clinical score (InterTAK Diagnostic Score) to differentiate takotsubo syndrome from acute coronary syndrome: results from the international takotsubo registry. : results from the International Takotsubo Registry. *European Journal Of Heart Failure*, [s.l.], v. 19, n. 8, p. 1036-1042, 7 dez. 2016. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.683>.
6. PREVITALI, Mario; REPETTO, Alessandra; PANIGADA, Stefania; CAMPOROTONDO, Rita; TAVAZZI, Luigi. Left ventricular apical ballooning syndrome: prevalence, clinical characteristics and pathogenetic mechanisms in a european population. : Prevalence, clinical characteristics and pathogenetic mechanisms in a European population. *International Journal Of Cardiology*, [s.l.], v. 134, n. 1, p. 91-96, maio 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2008.01.037>.
7. VASCONCELOS, Jayro Thadeu Paiva de; MARTINS, Sebastião; SOUSA, João Francisco de; PORTELA, Antenor. Cardiomiopatia de Takotsubo: uma causa rara de choque cardiogênico simulando infarto agudo do miocárdio. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, [s.l.], v. 85, n. 2, p. 128-130, ago. 2005. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0066-782x2005001500010>.

Associação entre Insuficiência Mitral e Comunicação Interatrial - Relato de caso

*WelisonGutierrez Silva e Sousa¹, Isabela Thomaz Takakura Guedes¹,
Ane Karoline Medina Néri¹, Bárbara Liss de Sousa Freire¹,
Camila Negreiro Dias¹, RenacksonJordelino Garrido¹,
Carlos José Mota de Lima³ e Danielli Oliveira da Costa Lino.³*

1. Instituição

Hospital Universitário Walter Cantídio, Fortaleza, Ceará, Brasil

2. Introdução

A insuficiência cardíaca, com seu espectro de manifestações clínicas, representa uma das mais frequentes condições na cardiologia, tendo várias etiologias, algumas cercadas de especial importância, tanto pela frequência, quanto pela eventual morbimortalidade associada, como os defeitos do septo interatrial (e conseqüente shunt esquerdo-direito) e as doenças valvares, dentre as quais podemos citar a insuficiência mitral.^{1,2} São patologias com quadros por vezes distintos, bem como epidemiologia, porém a associação destas pode gerar quadros de especial desafio diagnóstico e terapêutico. O objetivo deste trabalho é relatar o caso clínico de um paciente que se apresentou com quadro de cardiopatia conseqüente a associação de comunicação interatrial do tipo ostium secundum e insuficiência mitral severa, concomitância com raridade de descrições na literatura.

3. Relato do Caso

Paciente 65 anos, masculino, sem comorbidades conhecidas até 2010, quando passou a apresentar dispnéia progressiva. Procurou então atendimento médico, onde foi submetido a ecodopplercardiogramatranstorácico que evidenciou refluxo mitral leve e disfunção leve do ventrículo esquerdo por déficit de relaxamento. Foi diagnosticado com hipertensão arterial sistêmica e iniciada terapia específica, porém sem adesão. Nos anos seguintes, procurou atendimento médico em outras oportunidades, por exacerbações do quadro dispnéico (em média, anualmente), porém sem comprometimento incapacitante, quando, em março de 2019, apresentou episódio de dispnéia súbita importante, inclusive em repouso, e palpitações. Realizou eletrocardiograma, que evidenciou fibrilação atrial, progressão lenta de R anterior, baixa voltagem do QRS nas derivações dos membros e desvio do eixo para esquerda. Realizou também radiografia de tórax sugestiva de congestão pulmonar e derrame pleural bilateral. Foi admitido no Hospital Universitário Walter Cantídio 2 meses depois, com edema de membros inferiores, dispnéia em repouso, dispnéia paroxística noturna,

¹Hospital Universitário Walter Cantídio, Fortaleza, Ceará, Brasil.

²Hospital do Coração Carlos Alberto Studart Gomes, Fortaleza, Ceará, Brasil.

ortopnéia e precordialgia leve e intermitente, em uso de furosemida 120mg/dia, espironolactona 50mg/dia, carvedilol 50mg/dia, digoxina 0,125mg/dia, rivaroxabana 20mg/dia, alopurinol 300mg/dia e carbonato de cálcio/vitamina D 1200/800 mg/dia. Ao exame, apresentava-se com turgência jugular patológica, ritmo cardíaco irregular, com sopro sistólico regurgitativo em foco pulmonar (3+/6+) e mitral (5+/6+), com frêmito à palpação, e irradiação para região axilar, estertores crepitantes bilaterais, submacicez em base direita, hepatomegalia dolorosa, presença de refluxo hepatojugular e evidências de ascite, bem como edema simétrico importante de membros inferiores. Ecodopplercardiograma (figuras 1 e 2) evidenciava importante aumento biatrial (átrio esquerdo 87ml/m^2 e direito 107ml/m^2), função biventricular normal, valva mitral com espessamento e sinais de degeneração mixomatosa, apresentando cordoalha rota do folheto anterior, levando a prolapso importante do mesmo (segmentos A1 e A2), bem como prolapso do folheto posterior (P2), insuficiência tricúspide importante (diâmetro do anel 42mm), PSAP 60mmHg e comunicação interatrial tipo ostium secundum (20mm), com shunt bidirecional (predominantemente da esquerda para a direita). Foi submetido a cineangiocoronariografia, que não evidenciou alterações coronarianas significativas, e estudo hemodinâmico pré operatório.

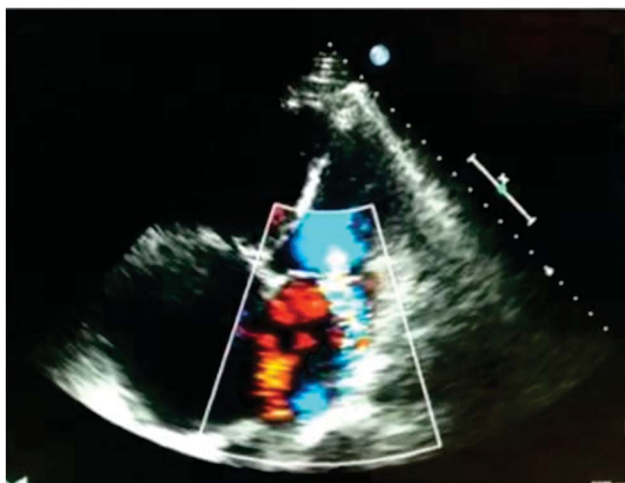


Figura 1. Janela ecocardiográfica demonstrando quatro câmaras com fluxo turbulento em átrio esquerdo e insuficiência mitral

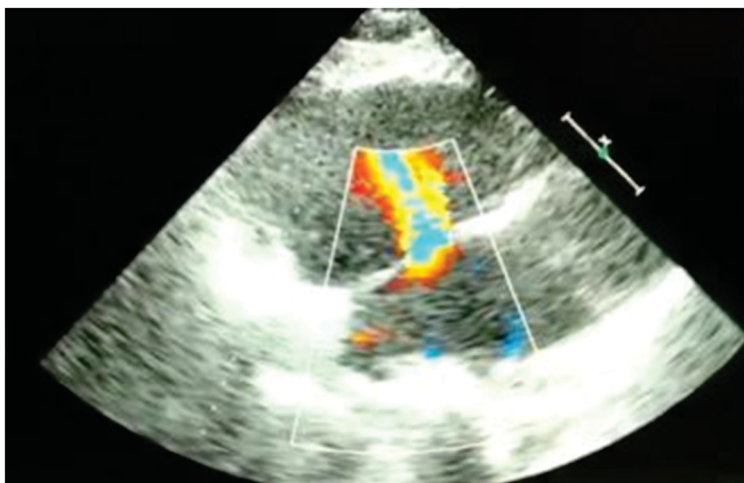


Figura 2. Janela subcostal com fluxo turbulento do átrio esquerdo para o átrio direito, pelo septo interatrial (comunicação interatrial).

Optou-se pelo tratamento cirúrgico, tendo sido submetido a troca valvar mitral por bioprótese (após reunião com o paciente, explicitados os aspectos envolvendo a escolha de ambas as modalidades de próteses), plastia tricúspide com anel de pericárdio bovino e atrioseptoplastia também com pericárdio bovino. Evoluiu no pós operatório com sepse de foco pulmonar e disfunção renal dialítica, porém com estabilização do quadro nos dias seguintes e recuperação renal. Ecocardiograma pós operatório evidenciou prótese biológica normofuncionante (com gradiente transvalvar máximo de 9mmHg e médio de 4mmHg, área de 2cm^2), com platiatricsúspide de bom resultado, ventrículo esquerdo com dimensões e função sistólica normais, mas com disfunção diastólica grau 1, ventrículo direito aumentado (diâmetro diastólico 34mm), átrio esquerdo com volume 72ml/m^2 e hipocinético, PSAP 45mmHg, fração de ejeção ventricular esquerda 66%. Recebeu alta com melhora importante do quadro e do status funcional, com curva de melhora mantida no retorno ambulatorial.

4. Discussão

A insuficiência mitral é caracterizada pela regurgitação de sangue do ventrículo para o átrio esquerdo durante a sístole ventricular, podendo ser decorrentes de patologias valvares, de forma intrínseca (primária) ou pela disfunção do ventrículo esquerdo, afetando o fechamento da válvula mitral.³ Na presença de regurgitação mitral, há um esvaziamento do ventrículo esquerdo em direção ao átrio, com sua baixa pressão e alta complacência, durante a sístole,⁴ por vezes repercutindo na pressão no território vascular pulmonar, inclusive com impacto no esvaziamento do lado direito, e consequente disfunção deste, em casos mais avançados. A instalação súbita de insuficiência mitral por ruptura da cordoalha tendínea, culmina com cardiopatia rapidamente progressiva e elevação da pressão capilar pulmonar.⁵

As implicações de um defeito no septo interatrial dependem basicamente da magnitude do shunt esquerdo-direito, determinado pelo tamanho da comunicação, da complacência relativa dos ventrículos e da resistência relativa nas circulações pulmonar e sistêmica (cujo equilíbrio pode estar severamente comprometido pelas repercussões hemodinâmicas da regurgitação patológica mitral). Na vida intra-uterina, a comunicação permite um shunt direito-esquerdo, situação que se inverte com o passar do tempo de vida pós nascimento, com diminuição da resistência vascular pulmonar e aumento da sistêmica, resultando em shunt esquerda-direita, que ocorre predominantemente no final da sístole ventricular e início da diástole, com algum incremento durante a contração atrial, resultando, assim, em sobrecarga diastólica do ventrículo direito e aumento do fluxo sanguíneo pulmonar.^{6,7}

A associação das repercussões relacionadas a uma comunicação interatrial e à insuficiência mitral gera uma peculiar síndrome, representada, no caso apresentado, por manifestações relacionadas à congestão pulmonar e sistêmica. Estas são diretamente relacionadas ao tamanho do defeito, bem como ao grau de refluxo através da valva mitral, o que determinará o grau de sobrecarga no lado direito (e disfunção tricúspide), o comprometimento vascular pulmonar e os impactos no esvaziamento ventricular em direção ao território sistêmico, também implicado no quadro clínico do paciente.^{4,6}

De incidência também rara, é a associação de comunicação interatrial com estenose mitral, denominada síndrome de Lutembacher, de incidência aproximada de 0,001/100000 habitantes, descrita em 1865 por Martineau, e revisada por Lutembacher em 1916.⁸

A opção cirúrgica no caso por nós descrito foi discutida tendo em vista os riscos associados à abordagem. A indicação de fechamento de comunicação interatrial em adultos ainda se cerca de receios: desfechos ruins em pacientes com hipertensão pulmonar arterial grave e ausência de terapia medicamentosa significativamente efetiva na condução pós-operatória destes casos.⁹ Há que se salientar também os riscos inerentes à injúria cirúrgica, sempre presentes em algum grau, porém potencialmente catastróficos.¹⁰ Porém, o severo comprometimento funcional, pouco impactado pela terapêutica farmacológica, associada à tendência de indicação de cirurgia precoce na cardiopatia por ruptura de cordoalha mitral (onde os mecanismos compensatórios tradicionais sofrem um rápido declínio),⁵ foram determinantes na decisão cirúrgica. Tais perspectivas foram apresentadas ao paciente, sempre lúcido e cooperativo, o qual manifestou-se favorável à cirurgia.

Descrevemos o caso de um paciente que apresentava rara associação entre insuficiência mitral com rotura de cordoalha associada à presença de defeito de septo interatrial do tipo ostium secundum, que foi submetido, a despeito de apresentar doença clinicamente avançada, a tratamento cirúrgico com sucesso. Este fato reforça a necessidade de se discutir

fisiopatologicamente cada situação, levando-se em consideração potenciais riscos e benefícios de cada intervenção, o que foi determinante aqui, na condução de um caso pouco frequente na rotina cardiológica.

5. Referências Bibliográficas

1. Kasper DL. et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th ed. Mc Graw-Hill Publishing CO; 2015
2. Mann DL. et al. *Braunwald – Tratado de doenças cardiovasculares*. 10 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2018
3. Holmes K, Gibbison B, Vohra HA. Mitral valve and mitral valve disease. *BJA Education*. 2017; 17(1): 1–9
4. Neema PK. Mechanisms and pathophysiology of mitral valve regurgitation. *MAMC Journal of Medical Sciences*. 2015; 1: 142-146
5. Ferreira JR, Ferreira B, Sakamoto Z, Prado YP, Nobre M. Insuficiência mitral por ruptura de cordoalhas tendíneas: relato de caso e revisão de literatura. *Revista do Hospital Universitário Getúlio Vargas*. 2011; 10 (1-2): 77-80
6. Silveira AC, Rached EB, Campana FZ, Maielo JR. Comunicação interatrial. *Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba*. 2008; 10 (2): 7-11
7. Ribeiro MS, Costa RN, Fernandes SR, Pedra F, Kreuzig DL, Fontes VF, Pedra CAC. Estado atual do tratamento dos defeitos do septo atrial. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2017; 27(1): 39-48
8. Aredes SCA, Scopel GS, Carneiro SS, Aredes JA, Lima AV, Costa PV. Síndrome de Lutembacher: relato de caso e revisão de literatura. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia: Imagem Cardiovascular*. 2018; 31(2): 114-116
9. Lopes AA, Mesquita SMF. Comunicação interatrial em adultos: a correção sempre cura? *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2014; 103 (6): 446-448
10. Cordeiro ALL, Brito AAOR, Carvalho I, Oliveira J, Guimarães AR, Araújo TM, Gardenghi G. Risco cirúrgico e funcionalidade em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca. *International Journal of Cardiovascular Sciences*. 2016; 29(5): 385-389

Rabdomiomas cardíacos em adulto com esclerose tuberosa – Relato de caso.

*Flora Elizabeth Bellatrix de Pitombeira e Nogueira Holanda¹
Ana Gardênia Liberato Ponte Farias²
Christiane Bezerra Rocha Liberato²
Francisco César de Oliveira Gonçalves³*

1. Introdução

A esclerose tuberosa (ET) é uma doença genética autossômica dominante caracterizada pelo desenvolvimento de tumores benignos acometendo múltiplos órgãos, incluindo pele, cérebro, coração, rins e pulmões¹. As alterações cardíacas manifestam-se em 50 a 60% dos doentes durante a gestação ou no primeiro ano de vida.² A lesão cardíaca característica é o rabdomioma, tumor benigno que se apresenta como massas única ou múltiplas, hipercogênica, de textura homogênea, diâmetros variáveis e bordos regulares.² A localização mais comum deste tumor é o miocárdio ventricular podendo haver expansão deste para o interior da cavidade.³ Malformações cardíacas associadas são incomuns, mas complicações relacionadas ao tumor são descritas como a obstrução das vias de entrada ou saída dos ventrículos, arritmia e embolização de partes do tumor. O ecocardiograma é o exame de escolha na avaliação do envolvimento cardíaco sendo utilizado no acompanhamento das lesões.³ A detecção ecocardiográfica dos rabdomiomas no período pré-natal é muitas vezes o primeiro sinal da ET. Objetiva-se neste trabalho relatar o caso de paciente com acometimento cardíaco por ET, discorrer sobre rabdomiomas, descrever os achados ecocardiográficos, suas possíveis complicações e o prognóstico associado a essas lesões.

2. Relato do caso

Paciente de 25 anos, sexo feminino, diagnosticada com ET aos três anos, porém com perda de seguimento ambulatorial, foi encaminhada ao serviço de nefrologia do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) para avaliação de angioliomas (figura 1) evidenciados em tomografia de abdome realizada durante episódio de pielonefrite aguda. No acompanhamento foi solicitada avaliação do serviço de urologia que indicou abordagem das lesões por arteriografia. Paciente desconhecia acometimento cardiológico, mas apresentava lesões faciais sugestivas de angiofibromas (figura 2) e referiu crises convulsivas na infância com o último episódio aos oito anos. Tinha uma ressonância nuclear magnética de crânio prévia que mostrava múltiplos focos de alteração de sinal cortico-subcorticais acometendo ambos os hemisférios cerebrais compatíveis com túberes corticais. Eram descritos também múltiplos nódulos subependimários. O conjunto dos achados é compatível com ET. Foi solicitada avaliação ecocardiográfica antes da realização da arteriografia renal. O exame evidenciou imagens nodulares hiperecogênicas, de limites definidos, a maior na região apical do ventrículo direito e duas menores, sendo uma no septo apical do ventrículo esquerdo e outra na região medial da parede anterolateral do ventrículo esquerdo compatíveis com

¹Médica residente do Programa de Ecocardiografia do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC-UFC/EBSERH).

²Médica assistente do Serviço de Ecocardiografia do HUWC-UFC/EBSERH.

³Médico residente do Programa de Ecocardiografia do HUWC-UFC/EBSERH.

rabdomiomas (figura 3). Não havia distúrbio de fluxo, obstrução e alteração das funções sistólica e diastólica de ambos os ventrículos.

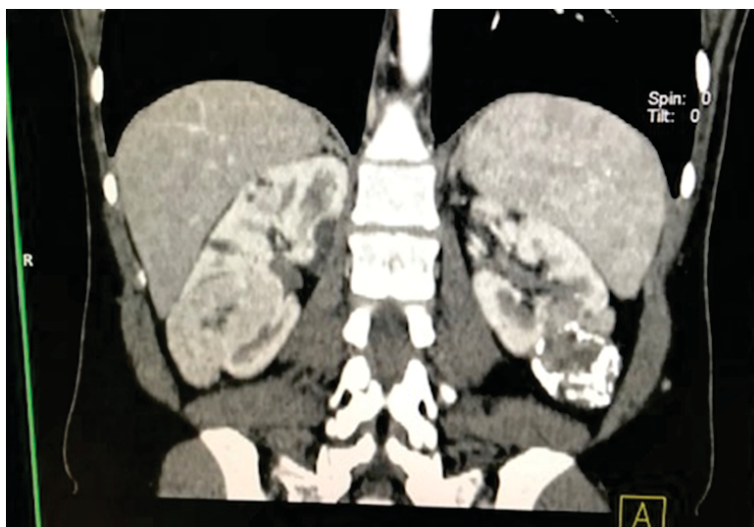


Figura 1. Tomografia computadorizada de abdome e pelve demonstrando formações nodulares sólidas, levemente hiperdensas e não homogêneas, com acentuado realce pelo meio de contraste, representando angioliipomas renais.



Figura 2. Angiobromas faciais.

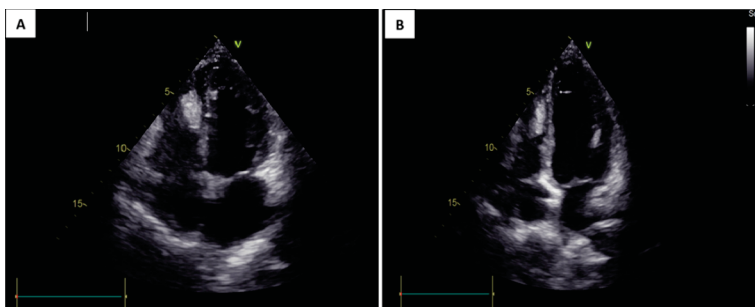


Figura 3. Ecocardiograma transtorácico. Janela apical quatro câmaras.

A - imagem nodular hiperecogênica na região apical do ventrículo direito. B – imagens nodulares hiperecogênicas no septo apical do ventrículo esquerdo e na região medial da parede anterolateral do ventrículo esquerdo.

3. Discussão

Tumores cardíacos são extremamente raros (0.001–0.03% na maioria das séries de autópsia).⁶ Os rabdomiomas são os tumores cardíacos primários mais frequentes na infância contabilizando mais de 60% dos casos.⁵

Rabdomiomas podem ocorrer de forma esporádica, mas na maioria dos casos são associados ao complexo ET, doença neurocutânea rara, autossômica dominante, que pode afetar qualquer órgão, predominando o acometimento cerebral, renal, cardíaco e pulmonar.¹

A incidência de ET nos pacientes com rabdomiomas cardíacos é de 60 a 80% e mais de 50% dos acometidos apresentam rabdomiomas, lesão cardíaca característica. Esses tumores podem preceder as lesões cutâneas (angiobromas) e neurológicas (nódulos subependimários e túberes corticais) por meses ou anos.⁵

A paciente em questão conhecia o diagnóstico de ET desde a infância, mas desconhecia, até então, o acometimento cardíaco por rabiomiomas, lesões características.

Os rabiomiomas podem se manifestar como lesão única ou com várias lesões. As lesões múltiplas ocorrem em mais de 60% dos casos e a multiplicidade tem maior associação com ET.⁵

Esses tumores podem ser diagnosticados no período pré-natal, após 20 semanas de gestação, e após o nascimento.^{2,3} O crescimento das lesões é lento e a regressão espontânea frequentemente ocorre no primeiro ano de vida, o que possibilita conduta expectante na maioria dos casos.^{4,3}

Diferente do descrito na literatura, as lesões da paciente foram diagnosticadas somente aos vinte e cinco anos e não apresentaram a regressão espontânea esperada no primeiro ano de vida.

Pela ampla disponibilidade, o ecocardiograma é o exame de escolha na investigação de acometimento cardíaco. A partir dele é possível caracterizar os rabiomiomas em número, dimensão, localização e avaliar a presença de comprometimento hemodinâmico.⁶ Além disso, a ausência de radiação e a não utilização de agentes de contraste permitem exames seriados ao longo do tempo.⁶

A sensibilidade e a especificidade do ecocardiograma na identificação de rabiomiomas relaciona-se com a idade do paciente e com a quantidade de lesões ao diagnóstico.³ 75 a 80% dos pacientes diagnosticados no período uterino preenchem os critérios para ET após o nascimento e a presença de múltiplos tumores ventriculares parece ser o melhor achado associado à ET.³

Os rabiomiomas são tipicamente bem circunscritos, não encapsulados e tem aparência homogênea e hiperecogênica comparada ao miocárdio.³ As dimensões das lesões variam de poucos milímetros a centímetros. Há igual predileção no acometimento cardíaco direito, esquerdo e do septo ventricular.³

Usualmente os tumores se localizam nos ventrículos onde podem comprometer a função ventricular, alterar o funcionamento das valvas cardíacas ou resultar em obstrução ao fluxo de entrada e saída do ventrículo. O acometimento atrial também é descrito podendo haver compressão das artérias coronárias levando a isquemia miocárdica.³

Assim como descrito na literatura, a paciente apresentava múltiplas lesões com aspectos morfológicos e localização compatíveis com rabiomiomas cardíacos.

Diagnosticar rabiomiomas é fácil quando as lesões são características e a história clínica é compatível, mas a diferenciação com outros tumores cardíacos é necessária quando se observa tumor único ou quando a lesão tem localização atípica como o átrio.³

Esses tumores são usualmente assintomáticos não havendo necessidade de intervenção cirúrgica na maioria das vezes a menos que se tornem obstrutivos, causem insuficiência cardíaca ou arritmias severas.²

Rabiomiomas raramente se associam à outras malformações cardíacas entretanto a associação com anomalia de Ebstein, tetralogia de Fallot, dupla via de saída do ventrículo direito, transposição das grandes artérias e síndrome de hipoplasia do coração esquerdo já foram descritas.⁴

As complicações relatadas estão associadas à localização e ao volume do tumor, já que podem obstruir as vias de entrada ou saída dos ventrículos, predispor arritmias e, mais raramente, ocorrer embolização de partes do tumor.⁴

Os rabdomiomas apresentam evolução geralmente benigna pois frequentemente regredem nos primeiros dois anos de vida.⁷ Há relatos de regressão no período prenatal.^{4,7} O tratamento, portanto, é conservador na maioria dos casos.⁷

Ainda assim, a frequente associação com ET altera o prognóstico dos pacientes afetados, já que se trata de uma doença multissistêmica, com manifestações clínicas variadas, muitas delas possivelmente ameaçadoras à vida.⁸

Vigilância apropriada e seguimento clínico de rotina são indispensáveis no manejo adequado dos pacientes com ET pois possibilitam a redução da morbimortalidade associada a esta doença.⁸

Ainda que não seja definido em diretrizes, ecocardiogramas seriados devem ser realizados pelo risco das complicações já descritas associadas aos rabdomiomas.⁸

É sugerido, portanto, que os pacientes pediátricos assintomáticos realizem ecocardiograma a cada um a três anos até completa regressão do tumor. Os sintomáticos e aqueles sem regressão tumoral documentada podem necessitar avaliações mais frequentes.³

A paciente se apresentava assintomática e não necessitará, no momento, de intervenção cirúrgica. Conforme sugerido na literatura, permanecerá em acompanhamento ecocardiográfico das lesões descritas pelo risco de complicações associadas.

4. Referências Bibliográficas

1. Sciacca P., Giacchi V., Mattia C., Greco F., Smilari P., Betta P., Distefano G. Rhabdomyomas and Tuberous sclerosis complex: our experience in 33 cases. *BMC Cardiovascular Disorders* 2014, 14:66.
2. Benyounes N., Fohlen M., Devys JM., Delalande O., Moures JM., Cohen A. Cardiac rhabdomyomas in tuberous sclerosis patients: a case report and review of the literature. *Archives of Cardiovascular Disease* 2012, 105, 442–445.
3. Hinton, R., Prakash A., Romp R., Krueger D., Knilans T. Cardiovascular Manifestations of Tuberous Sclerosis Complex and Summary of the Revised Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations From the International Tuberous Sclerosis Consensus Group. *J Am Heart Assoc.* 2014;3:e001493.
4. Carvalho S., Marcolin A., Cavalli R., Crott G., Mendes M., Duarte G., Berezowski A. Rabdomiomas cardíacos fetais: análise de cinco casos. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2010; 32(4):156-62.
5. Tao, T., Abadi N., Singh G., Bhalla S. Pediatric Cardiac Tumors: Clinical and Imaging Features. *RadioGraphics* 2014; 34:1031–1046.
6. Mankad R., Herrmann J. Cardiac tumors: echo assessment. *Echo Res Pract.* 2016; 3(4): R65–R77.
7. Pipitone S., Mongiovì M., Grillo R., Gagliano S., Sperandeo V., Cardiac rhabdomyoma in intrauterine life: clinical features and natural history. A case series and review of published reports. *Ital Heart J Vol 3* January 2002.
8. Krueger, D., Northrup H. Tuberous Sclerosis Complex Surveillance and Management: Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatric Neurology* 2013; 49: 255-265.

Diagnóstico de COVID-19 em paciente cardiopata: Grande desafio - Relato de caso

*Isabela Thomaz Takakura Guedes^{1,2}, Rebeca Viana Brígido de Moura¹,
José Humberto da Silva Júnior¹, Saulo Farias Lustosa da Costa¹,
João David Leitão de Lucena¹, Ane Karoline Medina Neri^{1,2}*

1. Introdução

Em dezembro de 2019, casos de pneumonias inexplicadas e graves foram relatadas em Wuhan, na China. O patógeno, um novo coronavírus, chamado de SARS-COV-2, foi isolado do trato respiratório baixo em amostras de pacientes infectados e a doença foi denominada COVID-19 (CoronavirusDisease 2019)¹. A partir de 15 de fevereiro de 2020, COVID-19 se alastrou na China e em seguida, pelo mundo, até que em 11 de março, foi decretada pandemia do novo coronavírus². No Brasil, o primeiro caso confirmado de COVID-19 foi dia 26 de fevereiro e no Ceará, os primeiros casos foram confirmados no dia 15 de março. Desde então, acompanhamos alarmados o aumento de casos diagnosticados e de mortes associadas ao COVID-19. Quando o paciente previamente hígido apresenta quadro clínico típico, com sintomas gripais evidentes, tosse, febre, anosmia, mialgia, cefaleia, a suspeita diagnóstica pode ser mais óbvia, porém, em pacientes com cardiopatias crônicas e descompensação clínica, o diagnóstico pode ser um desafio. O objetivo do relato do caso é chamar a atenção para a possibilidade de associação de cardiopatia com quadro clínico descompensado e COVID-19, no caso, uma paciente jovem com valvopatia mitral reumática descompensada.

2. Relato de Caso

Paciente do sexo feminino, de 23 anos, apresentou tosse seca, dispneia aos leves esforços e ortopneia 10 dias após parto de sua primigesta. Relata também episódios de febre com calafrios não aferida de início com os sintomas acima. Associado ao quadro, ainda apresentou edema de membros inferiores e alguns episódios de lipotimia. Procurou atendimento médico em sua cidade de origem, São Gonçalo do Amarante – CE, sendo iniciada antibioticoterapia com Amoxicilina e Clavulanato de potássio. Como não melhorou, foi internada e iniciou uso de Ceftriaxona e Levofloxacina, para tratamento de Pneumonia. Após 10 dias de internação hospitalar, paciente apresentou piora do quadro clínico, com dispneia e anasarca, sendo encaminhada para Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Santa Casa de Fortaleza. Foi submetida a tratamento Piperacilina / Tazobactam e Vancomicina. Durante a internação na Santa Casa, ao exame físico, a ausculta cardíaca revelou sopro sistólico em foco mitral (+++/6+), pulmões com crepitações em terço médio e edema importante de membros inferiores, abdome com sinais de ascite. O ECG (eletrocardiograma) revelou ritmo sinusal, sobrecarga atrial esquerda e distúrbio de condução pelo ramo direito (Figura 1). Sendo assim, foi submetida ao ecocardiograma, que revelou aumento importante do átrio esquerdo, valva mitral com cúspides espessadas, estenose mitral de grau importante (com área valvar de 1,0cm²) e refluxo mitral de grau moderado, valva tricúspide

¹Universidade Federal do Ceará - Hospital Universitário Walter Cantídio

²Universidade de Fortaleza – UNIFOR.

espessada, com refluxo importante (falha de coaptação), pressão sistólica de artéria pulmonar estimada em 44 mmHg, derrame pericárdico leve a moderado sem sinais de restrição diastólica. Os exames laboratoriais dessa internação evidenciaram: Hematócrito de 32,5%, Hemoglobina de 10,3g/dL, Leucócitos de 12100/mm³, segmentados de 9922/mm³, linfócitos de 1452/mm³, plaquetas de 259000/mm³, PCR de 9,74mg/dL, sódio de 141mg/dL, potássio de 2,5mg/dL, creatinina de 0,7mg/dL. Fez uso dos antibióticos citados acima, porém não teve melhora importante da dispneia e anasarca, sendo solicitado encaminhamento para o Hospital Universitário Walter Cantídio(HUWC) para avaliação da Cardiologia e planejar possível cirurgia valvar cardíaca.

No primeiro dia de internação no HUWC, a paciente apresentou febre aferida de 38o.C e dispneia com congestão pulmonar. Foi introduzido empiricamente Cefepime endovenoso para tratamento de possível Pneumonia bacteriana e paciente apresentava radiografia de tórax com infiltrado bilateral, mais proeminente em base pulmonar direita (Figura 2). No dia seguinte, foi submetida à Angiotomografiade artérias pulmonares (Figura 3), pois paciente vinha com história de infecções pulmonares de repetição, sendo aventada a possibilidade de embolia séptica ou presença de abscesso pulmonar. A angiotomografia de artérias pulmonares (Figura 3) revelou ausência de tromboembolismo pulmonar; alterações inflamatórias multifocais em ambos os pulmões de provável natureza infecciosa, podendo em parte ter natureza embólica séptica, descritas como consolidações heterogêneas e opacidades com atenuação de vidro fosco distribuídas de forma multifocal em todos os lobos, predominando nas regiões inferiores, principalmente à direita, em parte com configuração nodular; discretos sinais de congestão linfática nos lobos inferiores, presumidamente cardiogênica; derrame pleural bilateral de pequeno a moderado volume, com atelectasias restritivas associadas; acentuada dilatação dos átrios e do ventrículo direito, por presumida insuficiência das valvas mitral e tricúspide; sinais de hipertensão pulmonar, possivelmente cardiogênica; derrame pericárdico de moderado volume; hepatomegalia com realce mosqueado do parênquima, sugerindo congestão. O ecocardiograma transesofágico revelou área valvar mitral de 0,8cm² e ausência de vegetações intracardíacas. O restante das alterações foram semelhantes às encontradas no ecocardiograma transtorácico, já descrito acima. A CCIH (Comissão de Controle de Infecções Hospitalares) vinha acompanhando diariamente a paciente com a equipe de cardiologia, sendo optado por manutenção de antibiótico, tratamento para insuficiência cardíaca e observação, já que paciente evoluiu posteriormente sem febre e melhora clínica parcial, apesar de tosse seca persistente. Foi suspenso o inibidor de enzima conversora de angiotensina. Após 5 dias do início do Cefepime, paciente apresentou rash cutâneo (Figura 4) e 2 dias após aparecimento do rash, apresentou picos febris de 38o.C, 38,5o.C, dispneia discreta e tosse seca persistente, que não melhorava. Nesse contexto, solicitamos teste rápido sorológico para COVID-19, obtendo resultado com IgM fortemente reagente e IgG fracamente reagente. Assim, também solicitamos coleta de swab nasal e de orofaringe para detecção de COVID-19 por RT-PCR que posteriormente demonstrou resultado positivo. Introduzimos Azitromicina 500mg endovenoso 1 x ao dia e Difosfato de Cloroquina 250mg via oral 2 x ao dia, que paciente usou por 5 dias (foi acompanhado diariamente intervalo QT ao ECG, não apresentando alterações). Foi suspenso Cefepime e introduzido Meropenem, já que apresentava leucocitose importante ao hemograma. Paciente evoluiu sempre com sat O₂ ao oxímetro de pulso, em torno de 95%, não necessitando de suplementação de oxigênio, porém após 3 dias do diagnóstico de COVID-19, evoluiu com hipercalemia persistente e oligoanúria, necessitando de algumas sessões de hemodiálise, melhorando posteriormente a disfunção renal.

Em sua evolução clínica, paciente apresentou leucocitose importante, como já referido (26550/mm³, 85% de neutrófilos, 12% de linfócitos e plaquetas de 237200/mm³), ureia de 94mg/dL, creatinina de 1,0 mg/dL, sódio de 137 mmol/l, potássio de 6,5 mmol/l, PCR de 15,16 mg/dL, LDH de 7060 U/L, TGO de 3435 U/L, TGP de 1282 U/L, troponina positiva (> 0,29 ng/mL), sorologias para hepatite B, C e anti-HIV não reagentes, ferritina de 462 ng/mL, INR = 2,63, TAP de 37,1s 24%, TTPA de 110,7s; D-dímero não feito por falta de reagente no hospital. Fez nova coleta deswab nasal e de

orofaringe para detecção de COVID-19 por RT-PCR após 8 dias da coleta do primeiro swab nasal, sendo ainda positivo na segunda coleta.

Após 14 dias do diagnóstico de COVID-19 foi submetida novamente à Angiotomografia de artérias pulmonares, que evidenciou melhora das consolidações heterogêneas e opacidades com atenuação de vidro fosco (Figura 5). Assim, recebeu alta hospitalar, com compensação clínica da insuficiência cardíaca, em uso de diurético e vasodilatadores, para posteriormente, mas em breve, ser programada a cirurgia cardíaca valvar.

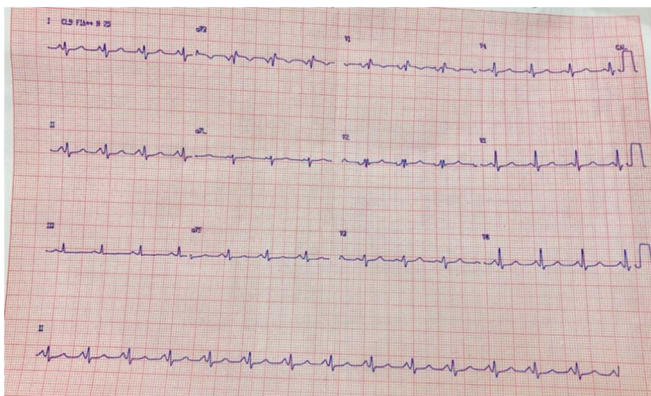


Figura 1. ECG de 12 derivações.

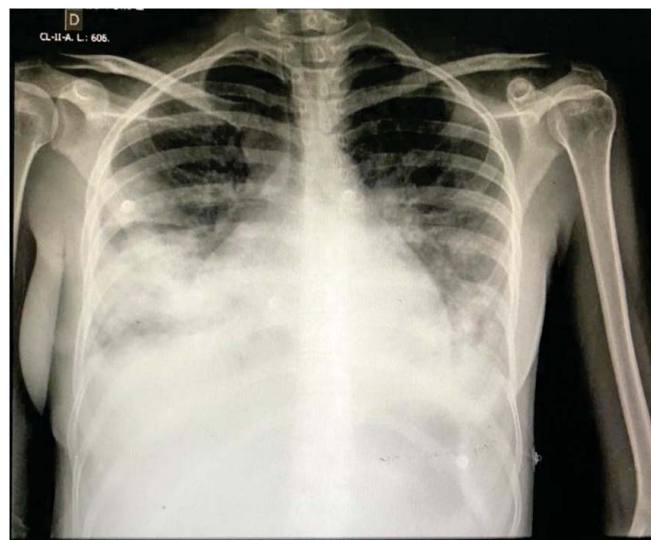


Figura 2. Radiografia de tórax em incidência ântero-posterior, mostrando o infiltrado bilateral, mais proeminente em terços médio e inferior do hemitórax direito.

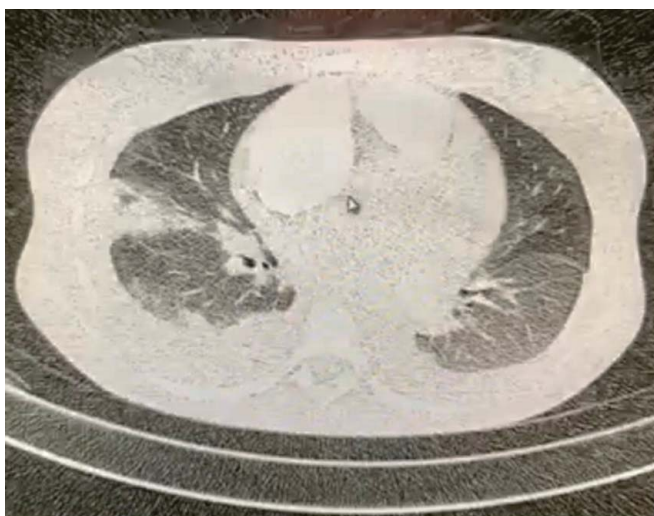


Figura 5. Angiotomografia de artérias pulmonares com melhora de consolidações heterogêneas e opacidades com atenuação de vidro fosco, comparado ao exame anterior.

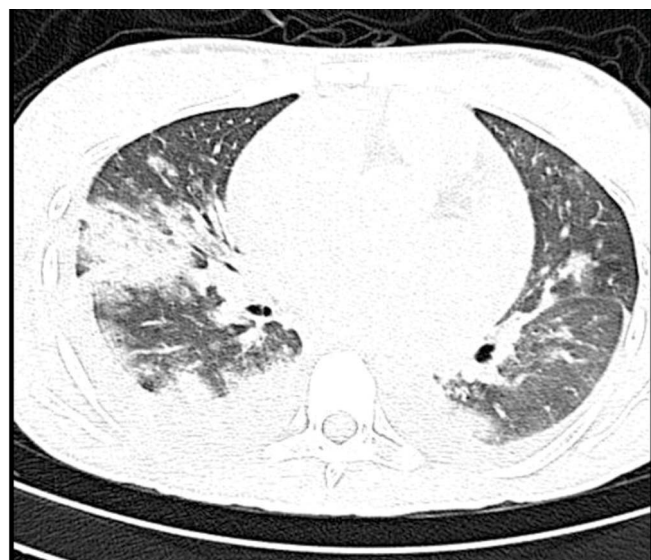


Figura 3. Angiotomografia de artérias pulmonares com consolidações heterogêneas e opacidades com atenuação de vidro fosco bilaterais.



Figura 4. Tronco da paciente com rash cutâneo morbiliforme.

3. Discussão

Um quarto a metade dos pacientes com COVID-19 tem condições crônicas, especialmente doenças cardiovasculares (DCV) e cerebrovasculares, que aumentam o risco de um curso grave de doença e morte. Uma metanálise de seis estudos realizados na China, incluindo 1527 pacientes com COVID-19, avaliou a prevalência de DCV e relatou as seguintes proporções: hipertensão, 17,1%; doenças cardíacas e cerebrovasculares, 16,4%; e diabetes, 9,7%³. Outro estudo com 44672 casos confirmados de COVID-19 na China mostrou comorbidades preexistentes, como DCV (10,5%), diabetes (7,3%) e hipertensão (6%)⁴.

Não há relatos de pacientes com valvopatias e insuficiência cardíaca descompensada associada ao COVID-19. A história de dispneia e tosse seca, comuns em pacientes com insuficiência cardíaca, pode não chamar a atenção para a possibilidade de COVID-19. Porém, a manifestação cutânea (rash cutâneo morbiliforme) chamou a atenção para a possibilidade de infecção viral associada, já que paciente não relatou prurido intenso no tronco.

Dermatologistas avaliaram o envolvimento cutâneo em pacientes hospitalizados com COVID-19, no Hospital Lecco, na Lombardia, Itália. Na avaliação de 88 pacientes, 18 desenvolveram manifestações cutâneas (20,4%). Desses, 8 pacientes desenvolveram o envolvimento cutâneo no início, 10 pacientes depois da hospitalização. As manifestações cutâneas foram rashes eritematosos (em 14 pacientes), urticária generalizada em 3 pacientes, e vesículas tipo varicela em 1 paciente. O tronco foi a região mais acometida. O prurido foi de pequena intensidade ou ausente e, geralmente, as lesões cicatrizaram em poucos dias. Aparentemente, não houve correlação com a gravidade da doença e, analisando seus dados, o estudo especula que as manifestações cutâneas sejam semelhantes ao envolvimento cutâneo que ocorre durante infecções virais comuns⁵.

Sendo assim, em pacientes cardiopatas, com descompensação da cardiopatia de base, como a dupla lesão valvar mitral da paciente relatada, o diagnóstico de COVID-19 deve ser cuidadosamente avaliado. Se houver presença de manifestação cutânea, no curso da doença, talvez essa possibilidade possa ser aventada mais fortemente.

4. Referências Bibliográficas

1. Jin YH, Cai L, Cheng ZS et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res*. 2020;7:4.
2. Ng OT, Marimuthu K, Chia PY, et al. SARS-CoV-2 Infection among travelers returning from Wuhan, China. *N Engl J Med*. 2020 Mar 12. doi: 10.1056/NEJMc2003100.
3. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*. 2020 Mar 11. DOI: 10.1007/s00392-020-01626-9.
4. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Feb 24. [Cited 2020 February 24]. Available from: <https://jamanetwork.com/>.
5. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Mar 26. doi: 10.1111/jdv.16387. [Epub ahead of print]

Endocardite de Libman-Sacks em paciente com diagnóstico de Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide – Relato de Caso

*João David Leitão de Lucena¹, Ane Karoline Medina Neri²
Isabela Thomaz Takakura Guedes², José Humberto da Silva Junior¹
Samuel Ranieri Oliveira Veras¹, Paulo Reges Oliveira Lima¹
Thaís de Maria Frota de Vasconcelos¹, Danielli Oliveira da Costa Lino³*

Palavras-Chave: Libman-Sacks, Lúpus Eritematoso Sistêmico, Síndrome do Anticorpo Anti-Fosfolípide.

1. Introdução

A endocardite de Libman- Sacks (ELS) foi descrita inicialmente em 1924 como sendo vegetações valvares livres de bactérias¹. Trata-se de doença frequentemente assintomática, mas já houve relatos de necessidade de troca valvar². A ELS pode complicar com doença cérebro-vascular, embolia arterial periférica além de endocardite bacteriana sobreposta. Predominantemente, afeta valva mitral seguida pela valva aórtica causando mais comumente insuficiência valvar que estenose. Nosso objetivo é relatar um caso de paciente jovem com múltiplos eventos isquêmicos associado a presença de vegetação em valva mitral que foi diagnosticada com Síndrome do Anticorpo Anti-Fosfolípide (SAAF) e realizar uma breve revisão de literatura sobre o tema.

2. Relato de Caso

G.P.S, 34 anos, feminino, natural de Fortaleza e procedente de São Gonçalo do Amarante-CE, solteira, compareceu referindo, dois dias antes da admissão, quadro súbito de perda de consciência e queda da própria altura no banheiro, sendo encontrada apresentando-se desorientada e afásica, além de apresentar também disfagia para sólidos e líquidos, desvio de rima labial para a direita e alteração da marcha. Relatou também quadro semelhante há dois anos, cerca de um mês após ter tido um nati-morto aos nove meses de gestação, apresentando déficit motor à esquerda, alteração da marcha e dificuldade para recordar-se de algumas palavras, com retorno ao seu estado basal sem déficits cognitivos, motores ou sensitivos, após cerca de um mês. Relatava também quadro de hepatite viral na infância e afirmava ser G1P1A0. Era tabagista (Carga tabágica de 14 maços-ano) e referia consumo esporádico de cerveja, negando uso de outras drogas. De história familiar, referia pai hipertenso e diabético, falecido aos 54 anos de causa desconhecida e mãe e irmãos sem comorbidades. Ao exame físico, apresentava pressão arterial de 105x70 mmHg; Frequência Cardíaca 74bpm; Frequência respiratória 18IRPM; SpO2 99% em ar ambiente; Temperatura axilar 36,8°C; estado geral bom, eupneica, hidratada, cooperativa, parcialmente

¹Hospital Universitário Walter Cantídio- UFC.

²Hospital Universitário Walter Cantídio- UFC; Universidade de Fortaleza.

³Hospital Dr Carlos Alberto Studart Gomes. (Hospital de Messejana)

orientada; ausência de turgência jugular a 45o, sem linfonodos cervicais palpáveis. A ausculta cardíaca mostrava Ritmo Cardíaco Regular, em 2 tempos, com bulhas normofonéticas e sem sopros, e a ausculta pulmonar revelava murmúrio vesicular universalmente presente em ambos os hemitórax, sem ruídos adventícios. O exame do abdome não mostrava alterações e o das extremidades revelava pulsos periféricos palpáveis e simétricos, sem edemas. O exame neurológico mostrou presença de afasia motora e de compreensão e força discretamente diminuída em membro superior esquerdo, com reflexos hipoativos nessa mesma localização. Foi internada com hipótese diagnóstica de acidente vascular encefálico isquêmico (AVEi), para confirmação diagnóstica. Evoluiu bem clinicamente, apresentando apenas um pico febril isolado no primeiro dia de internação, sem outros sintomas associados. Exames laboratoriais iniciais mostraram: Hemoglobina:13,5; Hematócrito:38,4; Leucócitos: 10.670 contagem diferencial dentro da normalidade; Plaquetas: 118.600; INR: 1,14; TTPA relação: 1,84; VHS: 50; PCR: 1,26; Ureia: 44; Creatinina: 1,0. Realizou tomografia de crânio e, posteriormente, Ressonância Magnética de Crânio (figura 1), que revelaram a presença de um insulto isquêmico novo em território de Artéria Cerebral Média Direita, além de insulto isquêmico antigo em região parietal esquerda (Figura 1 A e B). tendo sido realizada investigação etiológica para AVEi em jovens. ECG e radiografia de tórax mostraram-se dentro dos padrões da normalidade; HOLTER sem alterações; Ecodoppler cardiograma (ECO) transtorácico evidenciou imagem ecogênica algodonosa ancorada na face atrial do folheto anterior da valva mitral (segmento A2), móvel, medindo 10x7mm sugestiva de vegetação (endocardite de Libman-Sacks?); ECO transesofágico confirmou imagem em folheto anterior mitral medindo 0,9 x 0,9 mm e também evidenciou imagem em folheto posterior da valva mitral medindo 0,2 x 0,1 mm ambas sugestivas de vegetação, mas sem alteração de morfologia ou função valvar (Figura 2). Aventou-se então a possibilidade AVE por embolia séptica secundária a uma provável endocardite infecciosa (EI), porém tal hipótese foi posteriormente descartada pois não fechava critérios para endocardite bacteriana (hemoculturas negativas e ausência de demais critérios).

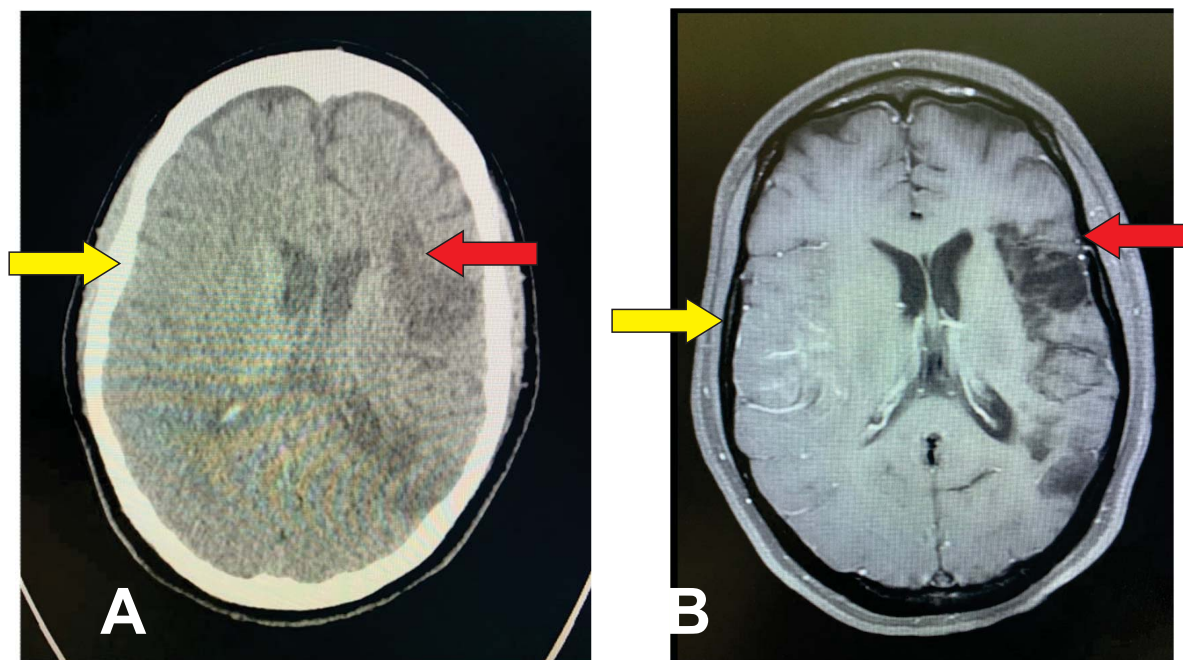


Figura 1. A - Tomografia de Crânio: área de encefalomalácia em hemisfério esquerdo (seta vermelha) e tênue foco de hiperdensidade com apagamento parcial de sulcos em córtex parietal direito (seta amarela); B - Ressonância de crânio em sequência de difusão que revelou insulto isquêmico antigo a esquerda (seta vermelha) e insulto isquêmico agudo a direita (seta amarela).

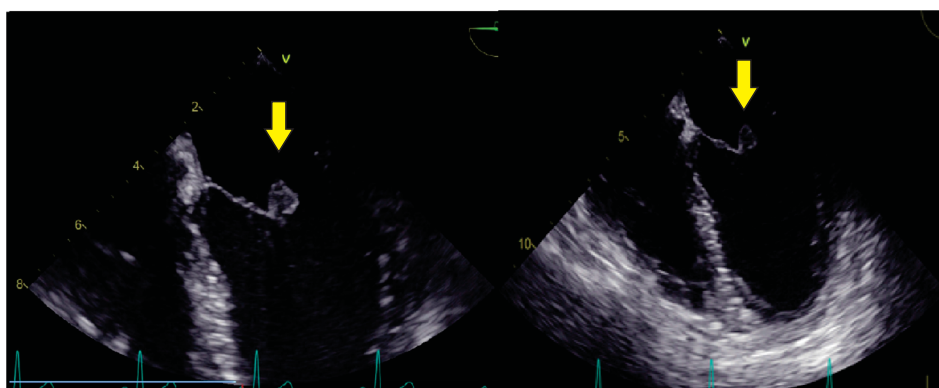


Figura 2. Ecocardiogramatransesofágicocom imagem em folheto anterior mitral medindo 0,9 x 0,9 mm (seta amarela) e imagem em folheto posterior da valva mitral medindo 0,2 x 0,1 mm, ambas sugestivas de vegetação.

Devido à história de perda fetal e eventos isquêmicos arteriais prévios, foi aventada a possibilidade de Síndrome do Anticorpo Anti-Fosfolípide e endocardite de Libman-Sacks associada. Colhidos demais exames laboratoriais visando elucidar diagnóstico, que mostraram: Anticardiolipina IgM e IgG reagentes (14,8 e 166,2 MPL-U/mL, respectivamente); Anti-Dna dupla hélice: reagente; dosagem de Proteínas C e S e ANCA dentro da normalidade. Teste da Mistura não foi corrigido após o plasma, revelando presença de anticoagulante lúpico. Foi iniciada anticoagulação plena com Enoxaparina e, posteriormente com a Varfarina. Paciente evoluiu bem com melhora da deglutição. Recebeu alta com melhora clínica para manter acompanhamento ambulatorial.

3. Discussão

A ELS é uma doença que causa vegetações não infecciosas nas valvas cardíacas. É encontrada frequentemente em pacientes portadores de doenças oncológicas, lúpus eritematoso sistêmico (LES) e Síndrome do Anticorpo Anti-Fosfolípide 3. Acredita-se que a gênese dessas lesões esteja ligada ao dano endotelial das valvas associado a um estado de hipercoagulabilidade. As vegetações são formadas por imunocomplexos, trombos plaquetários, monócitos e fibrina 3. Em pacientes lúpicos, a incidência da ELS vista pelo ECO transtorácico era de aproximadamente 11%, enquanto pelo ECO transesofágico era de 53- 74% 4. A paciente do caso por nós relatado foi diagnosticada com SAAF e teve o diagnóstico de ELS confirmado pela presença de vegetação característica no ECO transesofágico e também pela ausência de sinais e sintomas de EI. O tratamento da ELS consiste em controle da doença de base associado a anticoagulação principalmente se o paciente já tiver história de eventos embólicos. O uso de glicocorticoides permanece controverso, visto que por um lado, melhora o estado inflamatório da doença de base, mas também pode causar piora da fibrose tecidual 5. Em caso de insuficiência ou estenose valvar severa, pode ser aventada a possibilidade de plastia ou troca valvar 6. No caso relatado, a paciente não apresentou disfunção valvar e, por isso, recebeu o tratamento com anticoagulação plena, não tendo sido necessário, portanto, conduta cirúrgica. Em casos extremos há relatos de ruptura de músculo papilar secundário a ELS 7. A diferenciação entre ELS e EI é sempre desafiadora, porém alguns dados no ecocardiograma podem sugerir uma ou outra etiologia. Na EI, as vegetações são frequentemente mais móveis e localizadas na linha de fechamento do folheto valvar, enquanto na ELS a lesão é mais ecogênica e pode acometer qualquer parte do aparelho valvar principalmente a base 8. A gravidade da regurgitação valvar pode estar associada a altos títulos de anticorpos anticardiolipina IgG 9. No caso relatado, a paciente, apesar de ter altos títulos de anticardiolipina IgG, não apresentava regurgitação importante. A ressonância magnética cardíaca também é útil no diagnóstico diferencial da ELS. É relatada imagem com aumento de sinal em sequência T2, com sinal isoíntenso em T1. Nossa paciente não necessitou de ressonância cardíaca, pois o aspecto da imagem no ECO e o quadro clínico eram bastante sugestivos de ELS.

4. Referências bibliográficas

1. BRITO, Fabiano Almeida et al . Endocardite de Libmann-Sacks e anticoagulação oral. *Arq. Bras. Cardiol.*, São Paulo , v. 82, n. 4, p. 378-380, Apr. 2004 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2004000400009&lng=en&nrm=iso>. accesson 27 Apr. 2020. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2004000400009>.
2. Hojnik M, George J, Ziporen L, Shoenfeld Y. Heart valve involvement (Libman-Sacks endocarditis) in the antiphospholipid antibody syndrome. *Circulation* 1996; 93: 1579-87.
3. Ibrahim AM, Siddique MS. Libman-Sacks Endocarditis. [Updated 2019 Jun 3]. In: StatPearls [Internet]. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532864/>
4. Ishizu K, Isotani A, Yamaji K, Ando K. Immuno suppressive therapy to reduce mitral regurgitation in Libman-Sacks endocarditis: a case report. *Eur Heart J Case Rep.* 2019;3(3):ytz133. doi:10.1093/ehjcr/ytz133
5. Bai Z, Hou J, Ren W, Guo Y. Diagnosis and surgical treatment for isolated tricuspid Libman-Sacks endocarditis: a rare case report and literatures review. *J Cardiothorac Surg.* 2015;10:93. Published 2015 Jul 8. doi:10.1186/s13019-015-0302-1
6. Mohammadi Kebar Y, Avesta L, Habibzadeh A, Hemmati M. Libman-Sacks endocarditis in patients with system ic lupus erythematosus with secondary antiphospholipid syndrome. *Caspian J Intern Med.* 2019;10(3):339-342. doi:10.22088/cjim.10.3.339
7. Curtis E, Corkill M, Amir N, Haydock D. Acute papillary muscle infarction and rupture in the puerperium complicating Libman-Sacks endocarditis in a patient with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: a case report. *Eur Heart J Case Rep.* 2019;3(4):1-4. Published 2019 Nov 13. doi:10.1093/ehjcr/ytz163
8. Arnautovic JZ, Yamasaki H, Rosman HS. Multiple embolic strokes as a result of Libman-Sacks endocarditis associated with lupus and secondary antiphospholipid antibody syndrome: a case report. *Eur Heart J Case Rep.* 2018;2(3):yty094. Published 2018 Aug 17. doi:10.1093/ehjcr/tyt094
9. Buleu F, Sirbu E, Caraba A, Dragan S. Heart Involvement in Inflammatory Rheumatic Diseases: A Systematic Literature Review. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(6):249. Published 2019 Jun 6. doi:10.3390/medicina55060249
10. Elagha A, Mohsen A. Cardiac MRI clinches diagnosis of Libman-Sacks endocarditis. *The Lancet.* Published 2019 April 27. doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30770-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30770-6)



SOCIEDADE
BRASILEIRA DE
CARDIOLOGIA
CEARÁ

DIRETORIA BIÊNIO 2020-2021

Presidente: Gentil Barreira de Aguiar Filho

Vice-Presidente: Nilson Moura Fé Filho

Diretora Administrativa: Maria Tereza Sá Leitão Ramos Borges

Diretora Financeira: Aloyra Guedis Guimarães

Diretor de Comunicação: Ulysses Vieira Cabral

Diretora Representante do FUNCOR: Sandra Nívea dos Reis Saraiva Falcão

Diretor Científico: Almino Rocha Cavalcante Neto

Diretor de Qualidade Assistencial: Rafael Nogueira de Macedo

Membros Efetivos

Sandro Salgueiro Rodrigues

Ricardo Pereira Silva

Márcia Maria Sales Gonçalves

Membros Suplentes

Francisco Thiago Tomaz de Sousa

Christiane Bezerra Rocha Liberato

Ricardo Paulo de Sousa Rocha

Patrocinadores:



Se é Bayer, é bom



SOCIEDADE
BRASILEIRA DE
CARDIOLOGIA
CEARÁ

Rua Tomáz Acioly, 840 - S/703
60135-180 Fortaleza Ceará
Fone: (85) 3246 7709 / 3246 6990
e-mail: cardiologiacearense@gmail.com