

Bruno Papelbaum

C.A.R.E. – Centro Avançado de Ritmologia e Eletrofisiologia, São Paulo, SP, Brasil.

Segurança na prática de esportes em jovens portadores de cardioversor desfibrilador implantável (CDI)

Agosto de 2018

Cada vez mais evidências vêm sugerindo que os riscos de participação em esportes por atletas portadores de CDI baixas. Com o objetivo de encontrar evidências para a população infantil e adolescente, foi realizado um estudo com análise post hoc, que incluiu um grupo de 440 atletas (idade média de 40 anos; variando entre 10-60 anos) e um de 129 participantes com 21 anos ou menos (média de 17 anos; variando entre 10-21 anos). Os pacientes foram arrolados entre 2006 e 2014, com os dados fechados em 2015. Os pacientes, ou seus pais, foram orientados a fazer contato se ocorresse choque durante a prática esportiva, sendo perguntados sobre quais atividades precedentes ao mesmo foram realizadas e se houve sequelas; as atividades pré-choque foram classificadas em: competição esportiva (até 2 horas após competição), atividade física de lazer ou outros esforços (correr para pegar ônibus) ou repouso. O monitoramento foi realizado a cada 6 meses, com taxa de adesão ao estudo de 77%. Os desfechos primários foram os eventos adversos durante ou até 2 horas após esportes, definidos como: 1) morte por taquiarritmia ou ressuscitação externa por taquiarritmia com falência de choque, taquicardia ventricular incessante ou atividade elétrica sem pulso após choque; ou 2) lesão grave, definida pela necessidade de internação resultante de choque ou arritmia sincopal. Foram considerados os seguintes desfechos secundários 1) número de choques apropriados e inapropriados; 2) múltiplos choques com um episódio apropriado; 3) lesão moderada (com necessidade de ida a pronto atendimento em consequência do choque); 4) lesão do sistema/eletrodo.

Dentre os 129 atletas com 21 anos de idade ou menos, 41% tinham entre 16-18 anos e 40% eram do sexo feminino. Os diagnósticos mais frequentes foram síndrome do QT longo (n=49), cardiopatia hipertrófica (n=30) e cardiopatia congênita (n=15). A fração de ejeção média foi de 66% (variação entre 59-71), todos os CDIs eram transvenosos e a menor zona de tratamento apresentava média de 214bpm (205-222). 117 pacientes participaram em

esportes competitivos, basquete e futebol foram os mais comuns, e 12 em esportes perigosos. Não ocorreram eventos arritmicos incluindo mortes durante ou após participação de esportes, ou seja, ausência de desfechos primários. Com relação aos eventos secundários: 35 atletas (27%) receberam ao menos 1 choque (total de 49). Em 18 indivíduos ocorreram 29 choques apropriados, sendo 6 apropriados em 4 indivíduos durante competição, com uma taxa de 1,5 choques apropriados durante prática esportiva, por 100 pessoas/ano. Os quatro casos pertenciam a um subgrupo altamente competitivo, com 17 ($\pm 7,1$) horas por competição ou prática (322 ± 166 horas por ano) versus 11,5 ($\pm 8,1$) e (196 ± 137 horas por ano) naqueles que receberam choques apropriados em outros momentos.

Neste estudo os choques que ocorreram durante a prática de esportes foram revertidos com sucesso, sem causar danos. A taxa de choques apropriados em praticantes de esportes foi baixa, 1,5 por 100 pessoas/ano, e menos de um quarto ocorreu durante o esporte, o que sugere que a restrição de atividades esportivas não teria impacto na taxa global de arritmias tratadas, portanto, os autores concluem que a decisão no retorno à participação de esportes após um CDI deve ser individualizada e discutida entre médico, atleta e os pais.

REFERÊNCIA

Saarel EV, Law I, Berul CI, Ackerman MJ, Kanter RJ, Sanatani S, et al. Safety of Sports for Young Patients With Implantable Cardioverter-Defibrillators. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2018;11(11):e006305.

Associação entre o consumo frequente de álcool e disfunção mecânica atrial em população portadora de fibrilação atrial

Novembro de 2018

O consumo regular de álcool é um importante fator de risco para fibrilação atrial (FA), com um aumento de 8% para cada drinque a mais por dia. Além disso, estudos demonstraram associação entre consumo regular de álcool e aumento do átrio esquerdo (AE); a contribuição do álcool para dilatação do AE é de 24% e uma causa bem estabelecida de cardiomiopatia dilatada e fibrose atrial de modo dose-dependente. O objetivo do estudo foi avaliar os

efeitos do consumo regular de álcool na função da mecânica atrial com o uso de ressonância magnética cardíaca (RMC) de 3 Tesla em pacientes com FA, mas que estavam em ritmo sinusal (RS), por meio de estudo observacional realizado entre abril de 2016 a maio de 2018 que avaliou FA paroxística ou persistente em pacientes com adoção da estratégia de controle do RS. Os pacientes relatavam o quanto ingeriam em média de álcool em drinques (aproximadamente 12g de álcool); foram caracterizados como consumidores regulares aqueles que consumiram ≥ 3 drinques/semana, e subdivididos em leves (3 a 10 drinques/semana), moderados (11 a 20) ou intensos (>20). O desfecho primário foi uma comparação da fração de ejeção do átrio esquerdo (FEAE) entre os grupos, os secundários foram utilização de volumes indexados e função reserva do AE. No total, 160 pacientes foram submetidos à RMC, divididos em 4 grupos de 40 (sem consumo, consumo leve, moderado ou intenso), o vinho e a cerveja foram as principais bebidas. Consumidores de longa duração tiveram maiores átrios (área átrio direito 25,3 cm², $p=0,02$; VAEI 50 ml/m²; $p=0,005$), mais função mecânica prejudicada do AE (FEAE em RS 40% vs. 52%; $p<0,001$) e função de reserva prejudicada (77% vs. 119%; $p<0,001$). Houve grandes reduções em FEAE dose-dependentes (leve 45,4%, moderada 39,1%, intensa 35,6%; $p<0,01$) e função de reserva (leve 95,8%, moderada 74,8% e ingesta intensa 61,7%; $p<0,01$). No estudo em questão, portanto, até ingestas leves de álcool de modo regular tiveram implicação na função mecânica do AE, enquanto o consumo moderado gerou dilatação dos átrios quando comparado a não etilistas. Os autores concluem que o consumo moderado de álcool está associado a aumento significativo no tamanho do AE e alteração na sua função mecânica.

REFERÊNCIA

Voskoboinik A, Costello BT, Kalman E, Prabhu S, Sugumar H, Wong G, et al. Regular Alcohol Consumption Is Associated With Impaired Atrial Mechanical Function in the Atrial Fibrillation Population. *JACC Clin Electrophysiol.* 2018;4(11):1451-1459.

Uso de hidroclorotiazida e risco de câncer de pele não melanoma: um estudo de caso-controle da Dinamarca

Abril de 2018

Câncer de pele não melanoma (CPNM) é a forma mais comum de câncer em humanos, com incidência maior em idosos. Exposição à luz ultravioleta (UV), fenótipos de pele sensível e o uso de imunossupressores são fatores de risco para CPNM. Outras drogas podem aumentar ou reduzir seu risco. O uso de hidroclorotiazida (HCTZ) já foi associado a câncer de pele, contudo, não se conseguiu identificar sua relação direta, pois ela é prescrita em associação com outros anti-hipertensivos. O estudo foi realizado com dados demográficos da Dinamarca com o objetivo de avaliar a

correlação entre HCTZ e CPNM e investigou a prescrição e registros de doença para averiguar a associação entre uso de HCTZ e risco de carcinoma basocelular (CBC) ou carcinoma de células escamosas (CCE). Altas doses de HCTZ foram definidas como; prescrição de ≥ 50.000 mg, correspondendo a ≥ 2.000 doses diárias definidas (DDD), isto é, aproximadamente 6 anos de uso cumulativo. A população estudada foi de 71.533 indivíduos com CBC e 8.629 com CCE, pareados com 1.430.883 e 172.462 controles, respectivamente. Eram usuários de altas doses de HCTZ 2,7% dos casos de CBC e 2,1% dos controles, com razão de chance (RC) ajustada de 1,29 (IC 95% 1,23-1,35) para CBC. A RC para CCE foi de 3,98 (IC 95% 3,68-4,31) baseado no alto uso de HCTZ em 10% dos casos e 2,8% dos controles. Claras relações dose-resposta foram observadas com HCTZ para ambos os grupos (CBC e CCE), com a maior RC na categoria de alta exposição (≥ 200.000 mg) (CBC: RC 1,54 e $p<0,001$; CCE: RC 7,38 e $p<0,001$). A proporção de câncer de pele atribuída ao uso de HCTZ foi 0,6% para CBC e 9% para CCE. Não houve risco de CBC ou CCE com uso de outros diuréticos e outros anti-hipertensivos, incluindo bloqueadores de canal de cálcio, bloqueadores dos receptores de angiotensina, furosemida, indapamida ou nifedipino. Assumindo causalidade 1 em cada 10 casos de CCE poderiam ser atribuídos ao uso de HCTZ; o risco aumentado para ambos os tipos de CA pareceu ser específico para HCTZ dentre uma grande variação de drogas examinadas com indicações similares. A conclusão do estudo é que, dado o uso mundial de HCTZ e a morbidade associada ao CPNM, uma associação causal entre HCTZ e esse tipo de câncer teria impacto significativo na saúde pública e, portanto, o uso de HCTZ deve ser considerado com cautela na medida em que há outros agentes anti-hipertensivos com indicações similares.

REFERÊNCIA

Pedersen SA, Gaist D, Schmidt SAJ, Hölmich LR, Friis S, Pottegård A. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(4):673-681.e9.

Imagem térmica infravermelha de alta resolução do esôfago durante ablação de fibrilação atrial como preditor de lesões térmicas endoscopicamente detectadas. Resultados do estudo HEAT-AF

Novembro de 2018

Desde a identificação da fístula atrofesofágica (FAE) como uma complicação rara, porém catastrófica na ablação de fibrilação atrial (FA), várias tentativas foram feitas para monitorar a temperatura do esôfago como o uso de sondas de variação da temperatura, desde sensores únicos até múltiplos em uma mesma sonda. Seu uso, contudo, não eliminou nem demonstrou ser possível a redução nas lesões térmicas esofageanas ou fístulas. O estudo HEAT-AF

(High-Resolution Esophageal Assessment of Esophageal Temperature During Atrial Fibrillation Ablation), estudo prospectivo de único centro, teve como objetivo desenvolver um classificador binário baseado na temperatura medida do esôfago que pudesse separar pacientes em risco de lesão esofageana visível. Foram correlacionados parâmetros térmicos medidos através de um sistema termográfico infravermelho (STIV) esofageano com lesão esofágica (documentadas endoscopicamente) e com medidas relacionadas ao isolamento de veias pulmonares (IVP). A hipótese foi a de que os parâmetros de temperatura obtidos pudessem gerar um modelo preditivo para identificar pacientes em risco de lesão térmica. O desfecho primário foi a presença de lesão endoscópica entre 1 e 4 dias após o procedimento. Com relação ao procedimento, na parede posterior a energia máxima utilizada foi de 25 Watts, com aplicação máxima de 20 segundos por ponto, e força de contato com variação de 5 a 20 gramas; todos os pacientes foram submetidos somente a IVP. As medidas da temperatura foram colhidas pelo STIV e os operadores não modificaram sua abordagem a partir dos dados informados. O sistema experimental utilizado para monitoramento consistiu em um cateter flexível, de 9 French (3mm de diâmetro) externamente conectado a um detector infravermelho, de fibra capaz de mapeamento de não contato em toda a superfície da parede posterior do esôfago adjacente ao átrio esquerdo. Todos os pacientes foram seguidos por 6 meses após a ablação, através de contato telefônico foram avaliados estado clínico e qualquer complicação. Todos os pacientes com lesão térmica documentada tiveram, ao menos, uma nova avaliação endoscópica até a resolução completa. Foram incluídos no estudo 66 pacientes (um não foi submetido a IVP e 2 não tiveram os dados do STIV gravados devido a erro do sistema); em todos os 63 pacientes estudados o IVP foi efetivo. Lesões térmicas foram detectadas em 12 pacientes (19%), 51 pacientes não apresentaram nenhuma evidência de lesões esofageanas. As lesões variaram em aparência, tamanho e gravidade, os pacientes foram classificados como lesão positiva ou negativa. A análise de eficácia primária foi realizada com regressão logística, sendo os níveis máximos de temperatura covariáveis e presença ou ausência de lesão a variável dependente. Houve diferença estatisticamente significativa entre picos de temperatura comparando o grupo positivo com o negativo (56.3°C versus 45.7°C; $p < 0,0001$). A temperatura esofágica máxima foi avaliada como um classificador binário de lesão esofágica endoscópica através do uso de análise em curva específica, a área abaixo da curva foi de 0,927, o que indica alto grau de acurácia. Um corte de temperatura de 50°C apresentou sensibilidade de 92% e especificidade de 75%, com valor preditivo negativo de 97%. Não ocorreram complicações relevantes ao esôfago e a resolução completa foi consistentemente documentada após uma média de 9 dias (± 3). Os resultados

indicaram uma relação direta entre parâmetros esofágicos termográficos infravermelhos e a ocorrência de lesão em endoscopia. Os autores concluíram que o uso desta ferramenta é rápido, com acurácia e sensibilidade para o monitoramento da temperatura esofágica durante ablação e estudos prospectivos ainda são necessários para validação do dispositivo.

REFERÊNCIA

Deneke T, Nentwich K, Berkovitz A, Sonne K, Ene E, Pavlov B, et al. High-Resolution Infrared Thermal Imaging of the Esophagus During Atrial Fibrillation Ablation as a Predictor of Endoscopically Detected Thermal Lesions. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2018;11(11):e006681.

Dissincronia do ventrículo esquerdo pode prever cardiomiopatia associada a ectopias ventriculares

Dezembro de 2018

Análises retrospectivas e prospectivas já identificaram a duração do complexo QRS da ectopia ventricular (EV) como fator de risco independente para o desenvolvimento de cardiomiopatia, contudo, sua real patogênese permanece indefinida. Foi realizado um estudo para avaliar o papel da dissincronia ventricular esquerda (DVE) com análise de mudanças hemodinâmicas e moleculares durante EV sob estimulação comparado com taquicardia. O estudo utilizou modelos suínos e foi realizado em 2 fases após o implante de marcapasso transvenoso. Durante a primeira fase, para determinar o efeito da irregularidade do ritmo no desenvolvimento de cardiomiopatia, 20 suínos foram expostos durante 14 semanas a bigeminismo ventricular, estimulação constante do ventrículo direito ou grupo controle de estimulação ("sham"). A segunda fase foi realizada para determinar o efeito da localização da EV, com 3 grupos durante 12 semanas: estimulação em bigeminismo do VD na parede livre apical, parede livre epicárdica do ventrículo esquerdo (VE) ou estimulação atrial como grupo controle para irregularidade do ritmo. As análises foram feitas com ecocardiograma transtorácico, que quantificou o tamanho do VE e a função antes e a cada duas semanas. No estudo de fase 2 foi realizada uma análise hemodinâmica invasiva no implante do marcapasso imediatamente antes de sacrificar o animal, com medidas automáticas do pico positivo dP/dT, volumes sistólico e diastólico finais e fração de ejeção do VE (FEVE) durante 10 batimentos sinusais consecutivos. A dissincronia foi medida no estudo hemodinâmico, correlacionaram-se fortemente com dissincronia global nas análises hemodinâmicas tanto a diferença do tempo para o pico do desajuste dos segmentos basal septal no eixo longo do ECO ($R^2=0.70$; $\beta=0.20\pm 0.03$; $t=6.25$; $p<0,001$) quanto a dispersão no tempo para o pico do desajuste de 6 segmentos do VE no eixo longo ($R^2=0.56$; $\beta=0.41\pm 0.09$; $t=4.66$; $p<0,001$). Os loops de pressão-volume (P-V) foram obtidos

em ritmo sinusal, bigeminismo estimulado e intervalos de acoplamento ectópicos e durante estimulação constante a 140bpm. O eletrocardiograma (ECG) foi utilizado para analisar a sua duração através de régua digital do início do QRS até a deflexão mais tardia. As análises histológicas foram realizadas com amostra de tecido logo após o sacrifício. Os níveis de proteína miocárdica da parede basolateral do VE foram analisados por imunoblotina; as proteínas analisadas foram: receptor 2 de rianodina (RyR2), receptor 2 de rianodina fosforilado (pRyR2) em Ser 2814 CamkII- α , retículo sarcoplasmático/endoplasmático de Ca²⁺ATPase-2^a (SERCA2a), trocador-1 de sódio (NCX-1), proteína quinase II dependente de Ca²⁺/calmodulina, proteína quinase A (PKA), proteína quinase fosforilada A (pPKA), fosfolambam (PLN) e fosfolambam fosforilado (pPLN). Na primeira fase do estudo, no curso de 14 semanas, houve diferença significativa entre grupos no padrão de mudança da FEVE durante os ECOs a cada 2 semanas ($p < 0,001$), com declínio significativo no grupo do bigeminismo ventricular (67,8% a 45,3%; $p < 0,05$) e estimulação constante a 140bpm (70,2% a 55,1%; $p < 0,05$), sem alteração no grupo controle "sham" (71,4% a 74,6%; $p > 0,05$); ao final do protocolo, a FEVE foi significativamente menor no grupo bigeminismo ventricular (45,3% vs. 55,1%; $p < 0,05$). Houve, também, diferenças significativas nos níveis de proteína, com super-regulação de pRyR2, NCX-1, CamkII- α e PLN e desregulação de SERCA2a no grupo com bigeminismo ventricular comparado ao controle. Na segunda fase houve diferenças significativas em cada batimento ectópico basal em QRS, dP/dt e dissincronia; para

cada dissincronia no batimento ectópico e duração do QRS, o valor associado com ectopias epicárdicas do VE foi maior do que os da parede livre do VD ou estimulação atrial. A função sistólica do VE também reduziu nos grupos com parede livre de VD (66,1% a 48,6%; $p < 0,01$) e epicárdico de VE (65,2% a 39,7%; $p < 0,01$), com uma significativa redução na FEVE em 12 semanas no grupo epicárdico ($p < 0,05$). Com relação ao ECG, os QRS mais largos foram epicárdicos (58,1ms a 77,8ms; $p < 0,05$) e parede livre de VD (61,5 ms a 71,9 ms; $p < 0,05$), sendo, ao final, o epicárdico de maior duração. A fibrose também apresentou maior extensão no grupo epicárdico de VE e, comparados ao grupo controle, os níveis de pRyR2, NCX-1, CamkII- α e PLN foram mais desregulados no grupo epicárdico de VE. Em análise univariada os preditores de cardiomiopatia foram: duração prolongada do QRS, maior dissincronia em batimentos ectópicos, menores picos dP/dt e menores volumes sistólicos durante os batimentos ectópicos, com declínio da função sistólica do VE. Os autores concluem, portanto, que exposição de suínos a uma taxa de 50% de ectopias ventriculares estimuladas gerou um modelo de cardiomiopatia induzida por ectopias ventriculares, cuja gravidade da cardiomiopatia está correlacionada a grandes desarranjos hemodinâmicos associados aos batimentos ectópicos e largura dos complexos QRS.

REFERÊNCIA

Walters TE, Rahmutula D, Szilagyi J, Alhede C, Sievers R, Fang Q, et al. Left Ventricular Dyssynchrony Predicts the Cardiomyopathy Associated With Premature Ventricular Contractions. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(23 Pt A):2870-82.