

[https://doi.org/10.24207/jca.v32i2.989\\_PT](https://doi.org/10.24207/jca.v32i2.989_PT)



## Reflexões sobre o Estudo CABANA (*Catheter Ablation versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation Trial*)

Reflections on CABANA Trial (Catheter Ablation versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation Trial)

J. Tarcísio Medeiros de Vasconcelos

A fibrilação atrial se consolidou nas últimas décadas como um grave problema de saúde pública, considerando o seu notório aumento de prevalência com o envelhecimento aliado ao aumento da sobrevivência da população. Dados do *Framingham Heart Study* indicam que, mesmo em um cenário ótimo de ausência dos clássicos fatores de risco para sua ocorrência, como tabagismo, consumo abusivo de álcool, obesidade, hipertensão, diabetes e cardiopatia, cerca de 10% dos indivíduos com idade igual ou superior a 80 anos e algo em torno de 25% daqueles com idade igual ou superior a 90 anos terão fibrilação atrial<sup>1</sup>. Essas taxas aumentam substancialmente quando se agregam a fatores de risco isolados ou combinados. Apesar da sua já bem conhecida relação com a ocorrência do acidente vascular encefálico trombo-embólico<sup>2</sup>, a presença de fibrilação atrial tem sido identificada como um fator de risco de mortalidade independente em grandes estudos populacionais<sup>3</sup>.

Em setembro de 2005, o *National Heart Lung and Blood Institute* dos Estados Unidos, considerando a importância epidemiológica da fibrilação atrial e o aumento no número de pacientes submetidos a tratamento por meio de ablação percutânea, convocou uma força-tarefa encarregada de avaliar o papel da ablação no tratamento dessa arritmia. Como o papel da ablação na manutenção de ritmo sinusal já vem sendo definido em diversos estudos<sup>4</sup>, essa força-tarefa recomendou a realização de um grande estudo com o intuito de estabelecer o seu impacto na redução de mortalidade.

Após a implementação de um estudo-piloto (*CABANA Pilot Study*) que de fato respaldou a superioridade da ablação na manutenção do ritmo sinusal em comparação ao tratamento farmacológico, o *National Institute for Health* aprovou o financiamento do *Catheter Ablation Versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation Trial (CABANA Trial)*, com o apoio da indústria de cateteres, dispositivos e sistemas de mapeamento. Os resultados desse estudo eram ansiosamente aguardados pela comunidade de estudiosos da fibrilação atrial de todo o mundo, considerando os tipos de desfecho avaliados e a confiabilidade de resultados que seria trazida por um desenho potencialmente correto sob o aspecto metodológico. Essa ponderação é importante, visto que, ao longo dos anos, inúmeros estudos foram realizados sobre o tema, porém em sua maioria com grande

1. Centro Avançado de Ritmologia e Eletrofisiologia – São Paulo/SP – Brasil.

\*Autor correspondente: [tarr@terra.com.br](mailto:tarr@terra.com.br)

ORCID: Vasconcelos JTM  <https://orcid.org/0000-0002-5152-2648>



fragilidade de credibilidade científica, dadas as suas características de desenho, tais como caráter retrospectivo, ausência de comparação a grupos-controle, amostras pequenas, *end points* baseados em desfechos ditos “moles”, etc.

Em março de 2019, finalmente os resultados do *CABANA Trial* foram publicados<sup>5</sup>. O CABANA foi um estudo multicêntrico, prospectivo, randomizado, aberto, de intenção de tratar, que envolveu 126 centros em 10 países, com o objetivo de comparar a ablação percutânea ao tratamento medicamentoso convencional na ocorrência de um desfecho composto que incluía morte, acidente vascular cerebral incapacitante, sangramento maior e parada cardíaca. *Foram incluídos no estudo pacientes portadores de fibrilação atrial paroxística ou persistente, com idade igual ou superior a 65 anos. Pacientes com idade inferior a 65 anos podiam ser incluídos, desde que apresentassem um ou mais fatores de risco para tromboembolismo.* Obviamente, todos os pacientes tinham de ser potencialmente elegíveis para ablação ou tratamento medicamentoso, que podia ser por controle de ritmo e/ou frequência cardíaca. O uso de anticoagulação oral era recomendado em ambos os grupos de pacientes, conforme as diretrizes da *American Heart Association*, *American College of Cardiology* e *European Society of Cardiology*. Cerca de 2.200 pacientes foram incluídos.

De forma concisa, os resultados finais do estudo após cerca de 4 anos de *seguimento não conseguiram demonstrar superioridade da ablação sobre o tratamento medicamentoso em relação ao desfecho composto estudado*. O número de pacientes do grupo randomizado para tratamento medicamentoso que foi cruzado para ablação foi elevado ( $\approx 27\%$ ), em um crossover obviamente desconsiderado para avaliação de resultados finais, *pois tratava-se de um estudo de intenção de tratar*.

O sentimento de decepção e inconformismo com os resultados demonstrados foi generalizado na comunidade de eletrofisiologistas. Um dos princípios básicos do método científico que atribui credibilidade ao desenho do estudo, a intenção de tratar, passou a ser criticada, partindo do pressuposto que, em uma avaliação *per protocol*, os resultados favoreceriam o tratamento por ablação. Ficou a percepção do desejo dissimulado de mudança de método para se chegar ao resultado desejado, algo incompatível com a ciência.

Estudos randomizados são desenhados com o intuito de promover um balanceamento das características dos participantes no seu início e o princípio de *intenção de tratar* é fundamental para a manutenção desse balanceamento. A remoção de pacientes de um grupo com sua inclusão no grupo em comparação, potencialmente promove uma ruptura desse balanceamento com criação de incertezas que comprometem sobremaneira a confiabilidade nos resultados do estudo. Entretanto deve-se ter sempre em mente a célebre frase atribuída ao astrônomo Carl Sagan: “a ausência de evidência não significa evidência de ausência”.

Muitas variáveis metodológicas são capazes de interferir na busca da verdade baseada em evidências em um estudo, mesmo sendo ele um estudo controlado randomizado. Em um olhar atento ao desenho do *CABANA Trial*, observa-se alguns aspectos por demais intrigantes. A hipótese inicial do estudo era que a ablação percutânea *primariamente* reduziria a *mortalidade total* em comparação ao tratamento medicamentoso convencional. Em 2013, uma importante mudança de ponto final primário foi estabelecida: partiu-se de um desfecho único (mortalidade total) para um desfecho composto, que incluía morte, acidente vascular cerebral incapacitante, sangramento maior e parada cardíaca. Essa mudança foi decorrente de uma taxa de eventos menor do que a esperada e de uma lentidão na inclusão de pacientes. Em uma verificação minuciosa dos componentes do desfecho primário composto estudado, identifica-se uma plausibilidade clara de apenas um dos quatro desfechos estabelecidos: acidente vascular cerebral. Em outras palavras, é racional supor que os pacientes submetidos a ablação para tratamento de fibrilação atrial, quando comparados àqueles tratados por medicação, terão uma menor taxa de ocorrência de acidente vascular cerebral, em consequência de uma suposta superioridade de controle de ritmo da ablação. Porém por que supor que as maiores taxas de sangramento seriam menores no grupo tratado por ablação, considerando a recomendação do uso permanente de terapia anticoagulante nos pacientes de *ambos os grupos* baseada na sua chance de risco mais elevada? Considerando o componente “parada cardíaca”, por que inferir que esse desfecho seja algo esperado nos pacientes portadores de fibrilação atrial e, conseqüentemente, de menor chance de ocorrência no grupo tratado por ablação, que supostamente teria um controle de ritmo mais efetivo? É a parada cardíaca algo relevante no portador de fibrilação atrial? Por fim, o componente de desfecho composto *mortalidade* não é menos problemático para valorização de importância no paciente portador de fibrilação atrial.

A fibrilação atrial tem sido identificada em estudos populacionais como um preditor independente de mortalidade total<sup>3</sup>, como citado anteriormente. Porém é importante frisar que a fibrilação atrial é uma arritmia que acompanha diversas condições clínicas distintas, cada uma delas conferindo particularidades próprias sob o aspecto de significado prognóstico. Por exemplo, um paciente homem, de 66 anos, com fibrilação atrial paroxística sem outras comorbidades, anticoagulado, seria elegível para o *CABANA Trial*. Esperaríamos nesse paciente um risco significativo de mortalidade conferido pela arritmia que pudesse ser modificado pela ablação percutânea? Aparentemente não. Por outro lado, um paciente de 66 anos, portador de cardiopatia isquêmica, insuficiência cardíaca e fibrilação atrial persistente, anticoagulado, também seria elegível para o *CABANA Trial*. É bastante razoável inferir que a fibrilação atrial nesse paciente seja um fator de risco para aumento da chance de mortalidade, considerando o estresse de parede e o aumento de consumo de oxigênio pelo miocárdio gerado pela arritmia, num coração com fibrose e isquemia e que a recuperação e manutenção de ritmo sinusal estável tenham um impacto prognóstico significativo em termos de desfechos duros.

É, portanto, compreensível que o *CASTLE-AF Trial* (*Catheter Ablation versus Standard Conventional Therapy in Patients with Left Ventricular Dysfunction and Atrial Fibrillation Trial*), que comparou a ablação e os fármacos em pacientes portadores de insuficiência cardíaca, tenha demonstrado redução de mortalidade proporcionada pela ablação, relacionada a uma maior chance de controle de ritmo determinada por essa terapia<sup>6</sup>.

É assim razoável deduzir que o *CABANA Trial* é um estudo frágil sob o aspecto metodológico *primariamente em sua essência*, baseado em hipótese discutível, aplicado em uma população heterogênea, ampla e inespecífica. Não se poderia esperar resultados distintos daqueles que foram encontrados. Voltou-se ao ponto de partida. As dúvidas e dilemas persistem. Aparentemente critérios fundamentais de causalidade definidos por *Bradford Hill* na avaliação desse problema, tais como força de associação, gradiente biológico, plausibilidade biológica e evidência experimental<sup>7</sup> não fundamentaram de forma consistente a construção da hipótese do *CABANA Trial*. Esse é o maior problema.

Sendo a fibrilação atrial um problema tão significativamente multifacetado, a questão a ser formulada para estruturação de uma hipótese de estudo que vise avaliar mortalidade quando se fala de ablação deveria ser: *qual categoria de pacientes deve ser avaliada nesse estudo?*

## REFERÊNCIAS

1. Staerk L, Wang B, Preis SR, Larson MG, Lubitz SA, Ellinor PT, McManus DD, Ko D, Weng L-C, Lunetta KL, Frost L, Benjamin EJ, Trinquart L. Lifetime risk of atrial fibrillation according to optimal, borderline, or elevated levels of risk factors: cohort study based on longitudinal data from the Framingham Heart Study. *Brit Med J*. 2018;361:1-10 <https://doi.org/10.1136/bmj.k1453>
2. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham Study. *Strok*. 1991;22(8):983-88. <https://doi.org/10.1161/01.STR.22.8.983>
3. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, Frøbert O, Henriksson KM, Edvardsson N, et al. All-cause mortality in 272, 186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995–2008: A Swedish nationwide long-term case-control study. *Eur Heart J*. 2013;34(14):1061-67. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs469>
4. Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnson TD, Moretz K, et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation (CABANA) trial: study rationale and design. *Am Heart J*. 2018;199:192-99. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.02.015>
5. Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnson TD, Poole JE, et al. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy on mortality, stroke, bleeding, and cardiac arrest among patients with atrial fibrillation. *CABANA Rand Clinic Trial*. 2019;321(13):1261-274. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.0693>
6. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure (CASTLE-AF). *N Engl J Med*. 2018;378(5):417-27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707855>
7. Leong DP, Eikelboom JW, Healey JS, Connolly SJ. Atrial fibrillation is associated with increased mortality: causation or association? *Europ Heart J*. 2013;34(14):1027-30. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs044>

# Importância do Desenvolvimento de Fibrilação Atrial no Pós-Operatório em Cirurgia Cardíaca: Desfechos Intra-Hospitalares em Centro Terciário de Cardiologia Catarinense

Importance of Postoperative Atrial Fibrillation Development in Heart Surgery: Intra-Hospital Outcomes in Santa Catarina Tertiary Cardiology Center

Ricardo Pereira da Silva<sup>1</sup>, Larissa Freitas Nunes Goldoni<sup>1,\*</sup>, Kárla Scarduelli Luciano<sup>1</sup>, Ana Carolina Gern Junqueira<sup>2</sup>, Ana Carolina Caldara Barreto<sup>2</sup>, Rafael De March Ronsoni<sup>1,2</sup>

## ORCID IDs

Silva RP  <https://orcid.org/0000-0002-8248-9609>

Goldoni LFN  <https://orcid.org/0000-0003-4340-0349>

Luciano KS  <https://orcid.org/0000-0002-5210-8414>

Junqueira ACG  <https://orcid.org/0000-0001-7250-0723>

Barreto ACC  <https://orcid.org/0000-0002-3359-9940>

Ronsoni RDM  <https://orcid.org/0000-0001-7135-9844>

## RESUMO

**Objetivo:** Determinar a incidência de fibrilação atrial no pós-operatório (FAPO) de cirurgia cardíaca, seu impacto sobre a morbimortalidade e o tempo de internação hospitalar em um centro terciário de cardiologia do estado de Santa Catarina, Brasil. **Métodos:** Estudo de coorte com 134 pacientes adultos submetidos à cirurgia cardíaca. **Resultados:** A incidência foi de 32,8%. Após análise multivariada, os pacientes que não receberam betabloqueador estiveram associados à FAPO com razão de chances risco relativo (RR) 10,73 ( $p < 0,001$ ). A maior taxa de eventos cardiovasculares (*acidente vascular cerebral*, mortalidade e síndrome coronariana aguda) foi de 25% no grupo FAPO vs. 10% (RR 3,21;  $p = 0,035$ ) o que, consequentemente, gerou tempo de internação maior nesses pacientes (19,1 vs. 12,5;  $p = 0,01$ ). **Conclusão:** A incidência de FAPO foi elevada, ocasionou significativo aumento de morbimortalidade e tempo de internação hospitalar e consolidou o papel da terapia betabloqueadora na sua prevenção, podendo servir como base a futuras políticas de prevenção dessa intercorrência.

**PALAVRAS-CHAVE:** Fibrilação atrial; Cuidados pós-operatórios; Morbidade.

## ABSTRACT

**Objective:** To determine the incidence of postoperative atrial fibrillation (PAF) of cardiac surgery, its impact on morbimortality and duration of hospital stay in a tertiary cardiology center of the state of Santa Catarina, Brazil. **Methods:** Cohort study with 134 adult patients submitted to cardiac surgery. **Results:** the incidence was 32.8%. After multivariate analysis, patients who did not receive beta-blockers were associated with PAF with a relative risk odds ratio (RR) 10.73 ( $p < 0.001$ ). The highest rate of cardiovascular events (cerebrovascular accident, mortality, and acute coronary syndrome) was 25% in the PAF group. 10% (RR 3.21;  $p = 0.035$ ) which, consequently, generated longer hospitalization time in these patients (19.1 vs. 12.5;  $p = 0.01$ ). **Conclusion:** the incidence of PAF was high, caused a significant increase in morbimortality and duration of hospital stay, and consolidated the role of beta-blocker therapy in its prevention, and may serve as a basis for future prevention policies.

**KEYWORDS:** Atrial fibrillation; Postoperative care; Morbidity.

1.Hospital Regional Hans Dieter Schmidt – Serviço de Cardiologia – Joinville/SC – Brasil.

2.Universidade da Região de Joinville – Departamento de Medicina – Joinville/SC – Brasil.

\*Autor correspondente: larissanunes\_@hotmail.com

Recebido: 13 Jan 2019 | Aceito: 3 Jul 2019

Editor Associado: J Tarcisio Medeiros de Vasconcelos

## INTRODUÇÃO

A fibrilação atrial pós-operatória (FAPO) é a complicação mais prevalente após cirurgia cardíaca<sup>1,2</sup>. Estima-se que no pós-operatório (PO) de cirurgia cardíaca a incidência de FAPO varie entre 25 a 62%, dependendo do tipo de cirurgia<sup>2,3</sup>. A FAPO predispõe o paciente a uma maior incidência de eventos tromboembólicos, instabilidade hemodinâmica e aumenta de 2,5 a 4,5 vezes a chance de acidente vascular cerebral (AVC)<sup>4,5</sup>. O tempo de permanência hospitalar de pacientes com FAPO também é maior, gerando maior custo ao sistema de saúde<sup>6</sup>.

O pico de incidência dessa arritmia é no segundo a quarto dia PO, e estudos apontam que pode ter seu risco diminuído com a administração de drogas específicas no perioperatório<sup>7,8</sup>. A identificação de pacientes com alto risco para desenvolver FAPO pode ser de grande valia para intervenção precoce e medidas de prevenção para diminuição de morbimortalidade<sup>5</sup>. Embora alguns fatores, como idade avançada e comorbidades subjacentes, já sejam estabelecidos para o desenvolvimento dessa taquiarritmia, os mecanismos fisiopatológicos ainda não são completamente elucidados, mas a ativação do sistema nervoso simpático e o processo inflamatório causado pela cirurgia são os mais aceitos<sup>9-11</sup>.

Embora essas taquiarritmias sejam consideradas transitórias e benignas, em determinados perfis clínicos de pacientes podem ter diferentes desfechos<sup>1,4</sup>. Apesar dos esforços para diminuir sua ocorrência, o aprimoramento da técnica operatória e dos métodos de anestesia não causou redução significativa nessa complicação e sua prevenção ainda é um desafio<sup>3,4</sup>.

O objetivo deste trabalho é avaliar os desfechos intra-hospitalares associados ao desenvolvimento de FAPO. Além disso, determinar a incidência e seus fatores associados em um centro terciário de cardiologia catarinense.

## MÉTODOS

Estudo de coorte histórica retrospectiva com 147 pacientes adultos (idade  $\geq$  18 anos) submetidos à cirurgia cardíaca (com ou sem circulação extracorpórea, devido à cardiopatia isquêmica e/ou valvar associada, ou não, a outro procedimento) em 2015 no Hospital Regional Hans Dieter Schmidt, em Joinville, estado de Santa Catarina. Desses, excluíram-se 13 pacientes que tinham diagnóstico de fibrilação atrial (FA) paroxística, persistente ou permanente, restando 135 pacientes

para análise. Os desfechos estudados foram a ocorrência da FAPO, clínicos [mortalidade, tempo de internação, eventos cardiovasculares – síndrome coronariana aguda (SCA) e AVC] e fatores associados ao desenvolvimento de FAPO.

Conforme protocolo institucional, todos os pacientes foram submetidos à monitorização cardíaca contínua por 48 horas em ambiente de terapia intensiva e por exames eletrocardiográficos diários até a alta hospitalar. Eletrocardiogramas adicionais foram realizados em caso de sintomas cardiovasculares e/ou a presença de taquicardia assintomática.

FA foi definida como arritmia supraventricular cujo traçado eletrocardiográfico apresentou ondas “f” de morfologia e amplitude variáveis, com ritmo ventricular irregular. Foram considerados para o trabalho episódios de FA com duração mínima de 30 segundos ou que necessitaram de tratamento devido à sintomatologia ou instabilidade hemodinâmica.

Os parâmetros ecocardiográficos de fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e diâmetro de átrio esquerdo (AE) foram coletados pelo mais recente exame encontrado nos registros, o que inclui tanto exames transesofágicos (ETEs) como transtorácicos (ETT). A fração de ejeção foi calculada utilizando os métodos de Teicholz ou Simpson, de acordo com a presença de disfunção segmentar. Os diâmetros do átrio foram avaliados utilizando o modo M.

Os prontuários foram revisados com o intuito de registrar as informações clínicas necessárias para preenchimento do protocolo clínico. Os referidos diagnósticos clínicos foram definidos de acordo com publicações prévias<sup>12</sup>.

Mediu-se a força de associação de cada um dos fatores para FAPO por meio de estimativas de risco relativo (RR) com intervalos de confiança de 95% (IC95%). A análise de dados foi realizada com o auxílio do programa SPSS versão 8.0. Na análise multivariada, utilizou-se a regressão logística binária e como medida de associação a razão de chances (RC). No processo de construção do modelo verificou-se a importância de cada componente por meio do teste da razão de verossimilhança. Foi usado o valor de  $-2\log$  verossimilhança (*deviance*), medida para determinar quão bem o modelo se ajusta aos dados. As estimativas por intervalo foram calculadas com IC95%. Todas as variáveis com  $p < 0,25$  (análise univariada) foram candidatas a entrar no modelo, de acordo com a metodologia de Hosmer e Lemeshow<sup>13</sup>. Permaneceram no modelo apenas as variáveis com valor de  $p < 0,05$ .

O comitê de ética em pesquisa do hospital aprovou o protocolo do estudo (no. 1.779.036)

## RESULTADOS

Dentre os 134 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, 32,8% desenvolveram FAPO. Essa incidência está relacionada ao tempo de PO e mostrou que cerca de 80% ocorreram do segundo ao quarto dia de PO, sendo o pico no terceiro dia (40%).

Quanto ao perfil clínico dos pacientes, os únicos que demonstraram significância, em análise bivariada, foram a idade superior a 70 anos ( $p = 0,003$ ) e a não utilização de terapia betabloqueadora no período perioperatório ( $p < 0,001$ ) (Tabela 1).

Na Tabela 2, após análise multivariada, a não utilização de terapia de betabloqueadora permaneceu

estatisticamente significativa com RC de 10,73 (IC95% 3,47-33,12;  $p < 0,001$ ).

A mortalidade geral na amostra foi de 17% e houve tendência de maior mortalidade nos pacientes de FAPO ( $0,19 \pm 0,39$  vs.  $0,07 \pm 0,25$ ;  $p > 0,05$ ) (Fig. 1), mas quando se agrupam em desfechos compostos, observam-se eventos cardiovasculares (AVC, mortalidade e SCA) com incidência de 25% no grupo que desenvolveu FAPO vs. 10% [RC 3,21; IC95% 1,08-11,58;  $p = 0,035$ ] (Tabela 3).

O tempo de internação mostrou-se maior nos pacientes com essa complicação ( $19,11 \pm 15,87$  vs.  $12,58 \pm 12$ ,  $p = 0,01$ ) (Fig. 2).

**Tabela 1.** Análise bivariada de variáveis categóricas e fibrilação atrial no pós-operatório (FAPO).

Período	Variável	FAPO n = 44 (%)	Sem FAPO n = 90 (%)	p-valor
Pré-operatório	Sexo masculino	28 (63,6)	56 (62,2)	0,874
	Idade superior a 70 anos	14 (31,8)	10 (11,1)	0,003 <sup>†</sup>
	Doença pulmonar crônica obstrutiva	19 (43,2)	29 (32,2)	0,214
	Clearance de creatinina < 50mg/dL	05 (11,4)	04 (4,40)	0,154*
	Arteriosclerose extracardíaca	08 (18,2)	19 (21,1)	0,691
	Cirurgia cardíaca prévia	01 (2,30)	05 (5,60)	0,663*
	Endocardite	03 (6,80)	03 (3,30)	0,394*
	Estado crítico no pré-operatório	06 (13,6)	07 (7,80)	0,353*
	Angina de repouso	02 (4,50)	06 (6,70)	1,000*
	Fração de ejeção < 50%	15 (32,6)	29 (33,0)	0,968
	Infarto agudo recente	10 (22,7)	29 (32,2)	0,256
	Hipertensão arterial pulmonar	06 (13,6)	04 (4,40)	0,080*
	Cirurgia de urgência	03 (6,80)	04 (4,40)	0,683*
	Doença mitral importante	05 (11,4)	10 (11,1)	1,000*
	Transoperatório	Cirurgia de revascularização miocárdica	31 (70,5)	69 (76,7)
Cirurgia valvar		11 (25,0)	19 (18,9)	0,414
Cirurgia combinada		02 (4,50)	04 (4,40)	1,000*
Pós-operatório (PO)	Balanço hídrico > 1.500 mL em 48 horas PO	33 (75,0)	54 (60,0)	0,087
	Uso de anti-inflamatórios não esteroides	02 (4,50)	02 (2,20)	0,59*
	Sem inibidores enzima conversora da angiotensina no pré- e PO	27 (61,4)	44 (48,9)	0,174
	Sem Beta-bloqueador no pré- e PO	40 (90,9)	46 (51,1)	0,000 <sup>†</sup>

Método estatístico empregado: teste qui-quadrado e, quando necessário, teste exato de Fischer\*. <sup>†</sup>  $p < 0,05$  considerado estatisticamente significativo.

**Tabela 2.** Variáveis associadas à fibrilação atrial no pós-operatório (FAPO) na regressão logística (análise univariada e multivariada com e sem o desfecho FAPO).

Variável	RC bruto (IC95%)	p-valor	RC ajustado (IC95%)	p-valor
Sem Beta-bloqueador pré- e PO	8,445 (2,608-27,346)	0,000	10,735 (3,479-33,125)	0,000 <sup>†</sup>
Idade > 70 anos	2,127 (0,775-5,837)	0,115	-	-

Método estatístico empregado: regressão logística binária univariada e multivariada; IC95% = intervalo de confiança de 95%; PO = pós-operatório; RC = razão de chances. <sup>†</sup> Variáveis que permaneceram no modelo final  $p < 0,05$ .

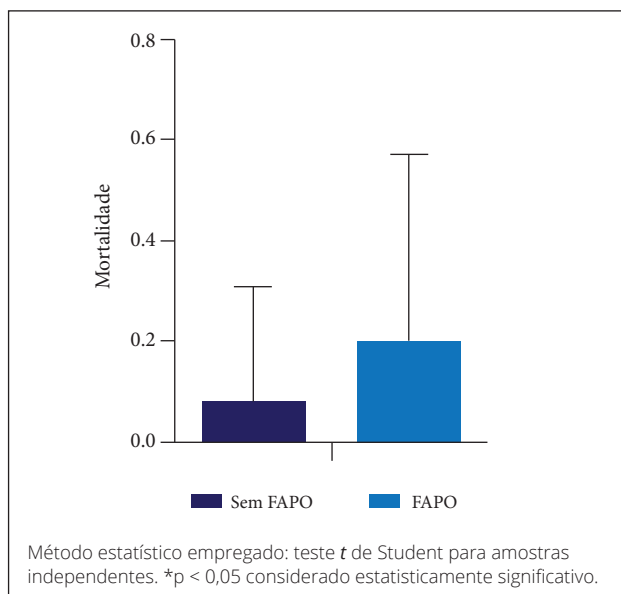


Figura 1. Mortalidade com e sem fibrilação atrial no pós-operatório (FAPO).

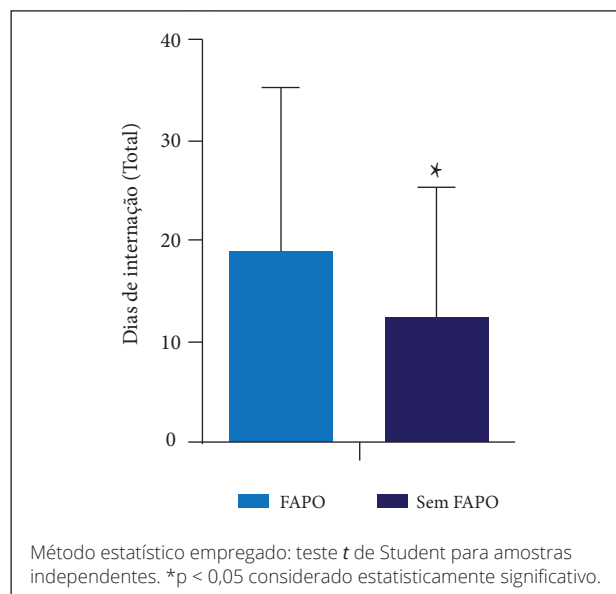


Figura 2. Dias de internação total com e sem fibrilação atrial no pós-operatório (FAPO).

Tabela 3. Análise de eventos cardiovasculares.

Variável	FAPO n = 44 (%)	Sem FAPO n = 90 (%)	RC ajustado (IC95%)	p-valor
Eventos cardiovasculares	11 (25%)	9 (10)	3,21 (1,08-11,58)	0,035†

FAPO = fibrilação atrial no pós-operatório; IC95% = intervalo de confiança de 95%; RC = razão de chances. Método estatístico empregado: teste qui-quadrado e, quando necessário, o teste exato de Fischer; †*p* < 0,05 considerado estatisticamente significativo.

## DISCUSSÃO

Apesar da evolução das técnicas cirúrgicas e do manejo PO, a FAPO continua sendo uma complicação muito frequente<sup>14-17</sup>. Encontrou-se incidência de 32,8%, índice semelhante à média relatada em outros trabalhos publicados<sup>18-20</sup>. Vale relatar que se utilizou monitorização contínua no período de terapia intensiva e após eletrocardiograma intermitente, fato que pode ter subestimado FAPO de caráter assintomático. Alguns estudos nos quais foi utilizada monitorização contínua, as taxas atingiram 44 a 64%; todavia essa modalidade é adotada em uma minoria de trabalhos publicados<sup>21,22</sup>. Os dados demonstram, portanto, incidência elevada, estimulando a busca de fatores que contribuam para a FAPO, sendo assim um dos objetivos deste estudo.

A cronologia foi compatível com dados já publicados, nos quais a maior parte dos episódios ocorre até o quarto dia de PO; neste estudo ocorreu em 80% dos casos<sup>23</sup>.

Antes de citar os fatores associados à FAPO, é importante estabelecer os mecanismos multifatoriais associados ao

desenvolvimento da arritmia<sup>24</sup>. Dentre eles, talvez o mais facilmente abordado por medidas profiláticas seja o desequilíbrio autonômico, em muito ocasionado pela hiperestimulação simpática, por meio da utilização de medicações betabloqueadoras. Neste estudo, realmente se detectou que a não utilização dessa classe medicamentosa agregou maior impacto na ocorrência da arritmia. Após análise multivariada, obteve-se RC de 10,73, refletindo a fundamental importância do bloqueio do sistema nervoso simpático nesse contexto clínico. E isso é confirmado na literatura por uma meta-análise com 4.074 pacientes que encontrou RR de 0,35 (IC95% 0,26-0,49) associado a esse achado protetor com a utilização da terapia<sup>25</sup>. Importante ressaltar que o pior cenário clínico descrito seria a não utilização no pré- e PO da medicação<sup>25,26</sup>. Esses resultados solidificam esse fator como plenamente modificável por meio da conscientização médica de sua utilização nesse período crítico. Associado a isso, poderiam ser utilizados como orientação ou indicadores para políticas de prevenção dessa complicação.

Idade superior 70 anos é um preditor de FAPO importante na literatura. Mathew et al.<sup>27</sup> documentaram que, para cada década, há aumento de 75% na chance da ocorrência arritmica. Os pesquisadores concluíram que, com base na idade por si só, qualquer pessoa com idade superior a 70 anos é considerada de alto risco para desenvolver FAPO<sup>27</sup>. Neste estudo houve associação em análise bivariada, mas após regressão logística a idade não permaneceu significativamente estatística, muito provavelmente relacionada ao tamanho da amostra.

Com relação aos desfechos clínicos, a mortalidade total é associada ao desenvolvimento de FAPO. Quando se utiliza a base de dados da Society of Thoracic Surgeons (STS), atingindo 49.264 pacientes, o grupo que desenvolveu FAPO tem o dobro de chance de mortalidade (RR 2,04,  $p < 0,001$ )<sup>28</sup>. Confirmando os dados da STS, Almassi et al.<sup>29</sup>, em análise de 3.855 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, encontraram mortalidade intra-hospitalar de 6% no grupo de pacientes com FAPO vs. 3% no grupo sem arritmia. Neste estudo verificou-se tendência de aumento com FAPO, mas com ausência de significância estatística, o que poderia ser explicado pela associação do tamanho da amostra (reduzido) e da incidência de mortalidade (aumentada) quando comparado com estudos já publicados.

A FAPO está associada à incidência aumentada de eventos morbidos importantes<sup>29</sup>, tal como aumento do risco tromboembólico<sup>30</sup> e isquemia miocárdica, e isso é particularmente pronunciado no aumento de AVC, tal como

analisado na base de dados da STS, entre 2004 e 2005, de cirurgias de revascularização miocárdica, em que se verificou aumento da prevalência de AVC (4 vs. 1.9%,  $p = 0.002$ )<sup>6</sup>. Neste estudo, agruparam-se em desfecho combinado de mortalidade AVC e SCA e atingiu-se RC de 3,2 ( $p < 0,05$ ), o que demonstra o potencial mórbido da FAPO.

Diante dos dados encontrados de maior morbidade associada à FAPO, é compreensível esperar um aumento do tempo de internação em dias, como observado em nosso estudo ( $19,11 \pm 15,87$  vs.  $12,58 \pm 12$ ;  $p = 0,01$ ). Dados de um grupo brasileiro demonstraram resultados semelhantes de maior tempo de internação em dias ( $16,9 \pm 12,3$  vs.  $9,2 \pm 4$ ,  $p < 0,001$ )<sup>31</sup>.

Importante ressaltar que como a origem dos dados é de banco de dados clínico, têm-se estimativa do “mundo real” e de dados do sistema público brasileiro. Isso consolida a políticas futuras de prevenção de FAPO para minimizar efeitos clínicos e financeiros aos sistemas de saúde.

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Conceitualização, Silva R e Ronsoni R e Goldoni L; Metodologia, Silva R e Ronsoni R e Scarduelli K, Investigação, Barreto ACC e Junqueira ACG; Redação - primeira versão, Silva R e Barreto ACC e Junqueira ACG; Redação - Revisão e Edição, Goldoni L e Ronsoni R; Supervisão Ronsoni R e Scarduelli K.

## REFERÊNCIAS

- Shen J, Lall S, Zheng V, Buckley P, Damiano Rj, Schuessler RB. The persistent problem of new onset postoperative atrial fibrillation: a single institution experience over two decades. *The J Thorac Cardiovasc Surgery*. 2011;141(2):559-70. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2010.03.011>
- Villareal RP, Hariharam R, Liu BC, Kar B, Lee VV, Elayda M, et al. Postoperative atrial fibrillation and mortality after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(5):742-8. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.11.023>
- Ommen SR, Odell JA, Marshall S, Stanton. Atrial arrhythmias after cardiothoracic surgery. *N Engl J Med*. 1997;336(20):1429-34. <https://doi.org/10.1056/NEJM199705153362006>
- Mariscalco G, Klersy C, Zanobini M, Banach M, Ferrarese S, Borsani P, et al. Atrial fibrillation after isolates coronary surgery affects late survival. *Circulation*. 2018;118(16):1612-8. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.777789>
- Geovanini GR, Alves Rj, Brito G de, Miguel GAS, Glauser VA, Nakiri K. Fibrilação atrial no pós-operatório de cirurgia cardíaca: quem deve receber quimioprofilaxia? *Arq Bras Cardiol*. 2009;92(4):326-30. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2009000400013>
- Steinberg BA, Zhao Y, He X, Hernandez AF, Fullerton DA, Thomas KL, et al. Management of postoperative atrial fibrillation and subsequent outcomes in contemporary patients undergoing cardiac surgery: insights from the Society of Thoracic Surgeons CAPS-Care Atrial Fibrillation Registry. *Clin Cardiol*. 2014;37(1):7-13. <https://doi.org/10.1002/clc.22230>
- Mahoney EM, Thompson TD, Veledar E, Williams J, Weintraub WS. Cost-effectiveness of targeting patients undergoing cardiac surgery for therapy with intravenous amiodarone to prevent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(4):737-45. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)02003-X](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)02003-X)



8. Silva RG da, Lima GG de, Guerra N, Bigolin AV, Petersen LC. Proposta de escore de risco para predição de fibrilação atrial após cirurgia cardíaca. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2010;25(2):183-19. <https://doi.org/10.1590/S0102-76382010000200009>
9. Creswell LL, Schuessler RB, Rosenbloom M, Cox JL. Hazards of postoperative atrial arrhythmias. *Ann Thorac Surg.* 1993;56(3):539-49. [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(93\)90894-n](https://doi.org/10.1016/0003-4975(93)90894-n)
10. Angelini P, Feldman MI, Lufschanowski R, Leachman RD. Cardiac arrhythmias during and after heart surgery: diagnosis and management. *Prog Cardiovasc Dis.* 1974;16(5):469-95. [https://doi.org/10.1016/0033-0620\(74\)90007-3](https://doi.org/10.1016/0033-0620(74)90007-3)
11. Albahrani MJ, Swaminathan M, Phillips-Bute B, Smith PK, Newman MF, Mathew JP, et al. Postcardiac surgery complications: association of acute renal dysfunction and atrial fibrillation. *Anesth Analg.* 2003;96(3):637-43. <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000047886.81598.2c>
12. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest.* 2010;137(2):263-72. <https://doi.org/10.1378/chest.09-1584>
13. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression.* New York: John Wiley; 1989.
14. Mathew JP, Parks R, Savino JS, Friedman AS, Koch C, Mangano DT, et al. Atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery: predictors, outcomes, and resource utilization. MultiCenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *JAMA.* 276(4):300-6. <https://doi.org/10.1001/jama.1996.03540040044031>
15. Echahidi N, Mohty D, Pibarot P, Després J-P, O'Hara G, Champagne J, et al. Obesity and metabolic syndrome are independent risk factors for atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation.* 2007;116(11 Suppl):I213-9. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.681304>
16. Osranek M, Fatema K, Qaddoura F, Al-Saileek A, Barnes ME, Bailey KR, et al. Left atrial volume predicts the risk of atrial fibrillation after cardiac surgery: a prospective study. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(4):779-86. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.03.054>
17. Sabzi F, Zokaei AH, Moloudi AR. Predictors of atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting. *Clin Med Insights Cardiol.* 2011;5:67-75. <https://doi.org/10.4137%2FCMC.S7170>
18. Echahidi N, Pibarot P, O'Hara G, Mathieu P. Mechanisms, prevention, and treatment of atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(8):793-801. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.10.043>
19. Maisel WH, Rawn JD, Stevenson WG. Atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann Intern Med.* 2001;135(12):1061. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-135-12-200112180-00010>
20. Nazeri A, Razavi M, Elayda MA, Lee V-V, Massumi A, Wilson JM, et al. Race/ethnicity and the incidence of new-onset atrial fibrillation after isolated coronary artery bypass surgery. *Hear Rhythm.* 2010;7(10):1458-63. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2010.06.037>
21. Siebert J. Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting without cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardio-Thorac Surg.* 2000;17(5):520-3. [https://doi.org/10.1016/S1010-7940\(00\)00368-7](https://doi.org/10.1016/S1010-7940(00)00368-7)
22. Helgadóttir S, Sigurdsson MI, Ingvarsdóttir IL, Amar DO, Gudbjartsson T. Atrial fibrillation following cardiac surgery: risk analysis and long-term survival. *J Cardiothorac Surg.* 2012;7(1):87-93. <https://doi.org/10.1186/1749-8090-7-87>
23. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 1982;306(17):1018-22. <https://doi.org/10.1056/NEJM198204293061703>
24. Yadava M, Hughey AB, Crawford TC. Postoperative atrial fibrillation: incidence, mechanisms, and clinical correlates. *Cardiol Clin.* 2014;32(4):627-36. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2014.07.002>
25. Crystal E, Garfinkle MS, Connolly SS, Ginger TT, Sleik K, Yusuf SS. Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;18(4):CD003611. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003611.pub2>
26. Andrews TC, Reimold SC, Berlin JA, Antman EM. Prevention of supraventricular arrhythmias after coronary artery bypass surgery. A meta-analysis of randomized control trials. *Circulation.* 1991;84(5 Suppl):III236-44.
27. Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, et al. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA.* 2004;291(14):1720-9. <https://doi.org/10.1001/jama.291.14.1720>
28. LaPar DJ, Speir AM, Crosby IK, et al. Postoperative atrial fibrillation significantly increases mortality, hospital readmission, and hospital costs. *Ann Thorac Surg.* 2014;98(2):527-33; discussion 533. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.03.039>
29. Almassi GH, Schowalter T, Nicolosi AC, Aggarwal A, Moritz TE, Henderson WG, et al. Atrial fibrillation after cardiac surgery: a major morbid event? *Ann Surg.* 1997;226(4):501-11. <https://doi.org/10.1097/00000658-199710000-00011>
30. Fuller JA, Adams GG, Buxton B. Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. Is it a disorder of the elderly? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1989;97(6):821-5.
31. Silva RG, Lima GG, Laranjeira A, Costa AR, Pereira E, Rodrigues R. Fatores de risco e morbimortalidade associados à fibrilação atrial no pós-operatório de cirurgia cardíaca. *Arq Bras Cardiol.* 2004;83:99-104. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2004001400002>

# Efeitos da Redução da Gordura Epicárdica na Duração da Onda P de Obesos Mórbidos Submetidos à Cirurgia Bariátrica: um Estudo Observacional

Effects of Epicardial Fat Reduction on P-wave Duration of Morbidly Obese Patients Submitted to Bariatric Surgery: an Observational Study

Acácio Fernandes-Cardoso<sup>1,\*</sup>, Meive Santos-Furtado<sup>2</sup>, José Grindler<sup>1</sup>, Alfredo José Fonseca<sup>1</sup>, Carlos Rodrigues Oliveira<sup>1</sup>, Nemer Luiz Pichara<sup>1</sup>, Roberto Cleva<sup>3</sup>, Marco Aurélio Santo<sup>3</sup>

ORCID IDS

Cardoso AF  <https://orcid.org/0000-0002-4613-4181>

Oliveira CR  <https://orcid.org/0000-0003-1971-5156>

Furtado MS  <https://orcid.org/0000-0002-9051-0877>

Pichara NL  <https://orcid.org/0000-0001-7175-3593>

Grindler J  <https://orcid.org/0000-0001-6646-6469>

Cleva R  <https://orcid.org/0000-0001-8673-9014>

Fonseca AJ  <https://orcid.org/0000-0001-8632-5428>

Santo MA  <https://orcid.org/0000-0002-7813-6210>

## RESUMO

**Introdução:** A gordura epicárdica (GE) é biologicamente ativa e, por meio de seu efeito parácrino, interage com o miocárdio atrial e pode estar envolvida no remodelamento atrial observado em obesos. A duração da onda P (DOP) é um marcador não invasivo do tempo de condução atrial e reflete alterações relacionadas ao remodelamento atrial. Os efeitos da redução da GE induzida pela cirurgia bariátrica sobre a DOP ainda não foram definidos. **Métodos:** Recrutamos prospectivamente 22 obesos mórbidos sem outras comorbidades na Unidade de Cirurgia Bariátrica do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo. Os pacientes foram submetidos a avaliações clínicas e laboratoriais, além de eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações, ecocardiograma bidimensional e Holter de 24 h. A mesma avaliação foi realizada 12 meses após a cirurgia bariátrica. A fim de que as variáveis contínuas fossem comparadas, foram utilizados os testes T pareado e de Wilcoxon. Já para avaliar a associação entre variáveis independentes foi utilizado um modelo de regressão para medidas repetidas. **Resultados:** Ao todo, 20 pacientes completaram o protocolo (idade:  $36,35 \pm 10,26$  anos, 18 mulheres). Houve uma redução significativa da DOP, do índice de massa corporal (IMC) e da GE após cirurgia bariátrica ( $p < 0,05$ ). Houve também redução média de  $11,55 \pm 8,49$  ms na DOP. Na análise de regressão múltipla, foi observada associação entre a redução da DOP e a redução da GE e do IMC. **Conclusões:** Em obesos mórbidos sem outras comorbidades, a redução da GE após cirurgia bariátrica foi associada a melhora do remodelamento atrial, indicada por uma redução significativa da DOP.

**PALAVRAS-CHAVE:** Onda P; Obesidade Mórbida; Cirurgia Bariátrica.

## ABSTRACT

**Introduction:** Epicardial fat (EF) is biologically active and, through its paracrine effect, interacts with the atrial myocardium and may be involved in the atrial remodeling observed in obese individuals. P-wave duration (PWD) is a non-invasive marker of atrial conduction time and reflects changes related to atrial remodeling. The effects of the reduction of EF induced by bariatric surgery on PWD have not yet been defined. **Methods:** We prospectively recruited 22 morbidly obese patients with no other comorbidities at the Unidade de Cirurgia Bariátrica (Bariatric Surgery Unit) of Universidade de São Paulo's Hospital das Clínicas. The patients were submitted to clinical and laboratorial evaluations, 12-lead electrocardiography (ECG), two-dimensional echocardiogram and 24 h Holter. The same evaluation was performed 12 months after bariatric surgery. In order to make a comparison of the continuous variables, we used the paired and Wilcoxon T tests. To evaluate the association between independent variables, a regression model was used for repeated measures. **Results:** A total of 20 patients completed the protocol (age:  $36.35 \pm 10.26$  years, 18 women). There was a significant reduction of PWD, body mass index (BMI) and EF after bariatric surgery ( $p < 0.05$ ). There was also an average reduction of  $11.55 \pm 8.49$  ms in PWD. In the multiple regression analysis, an association was observed between the reduction of PWD and the reduction of EF and BMI. **Conclusions:** In morbidly obese patients with no other comorbidities, the reduction of EF after bariatric surgery was associated with an improvement in atrial remodeling indicated by a significant reduction in PWD.

**KEYWORDS:** P Wave; Morbid Obesity; Bariatric Surgery.

1. Universidade de São Paulo – Faculdade de Medicina – Departamento de Clínica Médica – São Paulo/SP – Brasil.

2. Universidade de São Paulo – Faculdade de Medicina – Instituto de Radiologia – São Paulo/SP – Brasil.

3. Universidade de São Paulo – Faculdade de Medicina – Departamento de Gastroenterologia – São Paulo/SP – Brasil.

\*Autor correspondente: [acacio.cardoso@hc.fm.usp.br](mailto:acacio.cardoso@hc.fm.usp.br)

Recebido: 18 Jul 2019 | Aceito: 14 Ago 2019

Editor Associado: José Tarcísio Medeiros de Vasconcelos

## INTRODUÇÃO

A gordura epicárdica (GE) é uma camada de tecido adiposo localizada entre a superfície do miocárdio e o pericárdio visceral. Ela cobre 80% da superfície cardíaca e é responsável por 20% do peso total do coração, sendo encontrada principalmente nos sulcos atrioventricular e interventricular, em torno dos átrios e ao longo das coronárias<sup>1,2</sup>. Em condições fisiológicas normais, exerce um papel cardioprotetor, por meio da liberação de energia para o miocárdio em situações de alta demanda metabólica. Além disso, participa da termorregulação, atua como anteparo para gânglios e nervos e na regulação da vasomotricidade da circulação coronariana<sup>3</sup>.

Em obesos, a espessura e o volume da GE são reconhecidamente maiores<sup>4</sup>. O excesso de GE nessa população tem sido associado à fisiopatologia de algumas doenças cardiovasculares, como a síndrome metabólica, a doença arterial coronariana e a fibrilação atrial<sup>5-7</sup>. Por ser biologicamente ativa e apresentar ampla interação com o miocárdio atrial, especula-se que a GE poderia produzir uma série de mediadores pro-inflamatórios capazes de induzir o desencadeamento de fibrose atrial em obesos<sup>8</sup>. A duração da onda P do eletrocardiograma (ECG) é reconhecidamente um marcador de remodelamento atrial e está associada ao maior risco de fibrilação atrial<sup>9</sup>. Recentemente, nosso grupo demonstrou que, em obesos mórbidos, a espessura da GE foi independentemente associada a maior duração da onda P, reforçando o impacto negativo da GE no remodelamento atrial<sup>10</sup>. O objetivo do presente estudo foi avaliar os efeitos da redução da GE na duração da onda P após perda de peso induzida por cirurgia bariátrica.

## MÉTODOS

### População do Estudo

Entre março de 2015 e fevereiro de 2016, recrutamos consecutivamente 22 obesos mórbidos na Unidade de Cirurgia Bariátrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Na semana que antecedeu a cirurgia bariátrica, os participantes foram submetidos a avaliação antropométrica, história clínica, exame físico, testes laboratoriais, além de ECG de 12 derivações, Holter de 24 h e ecocardiograma bidimensional. A mesma avaliação, com exceção do Holter de 24 h, foi repetida 12

meses após a cirurgia bariátrica. Pacientes com hipertensão arterial, diabetes, dislipidemia, presença de cardiopatias, bloqueios de ramo, história de fibrilação ou *flutter* atrial, presença de arritmias significativas no Holter de 24 h, anemia ou disfunção tireoidiana e que não completaram o protocolo de avaliação foram excluídos da amostra (Fig. 1). O comitê de ética aprovou o protocolo do estudo e todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

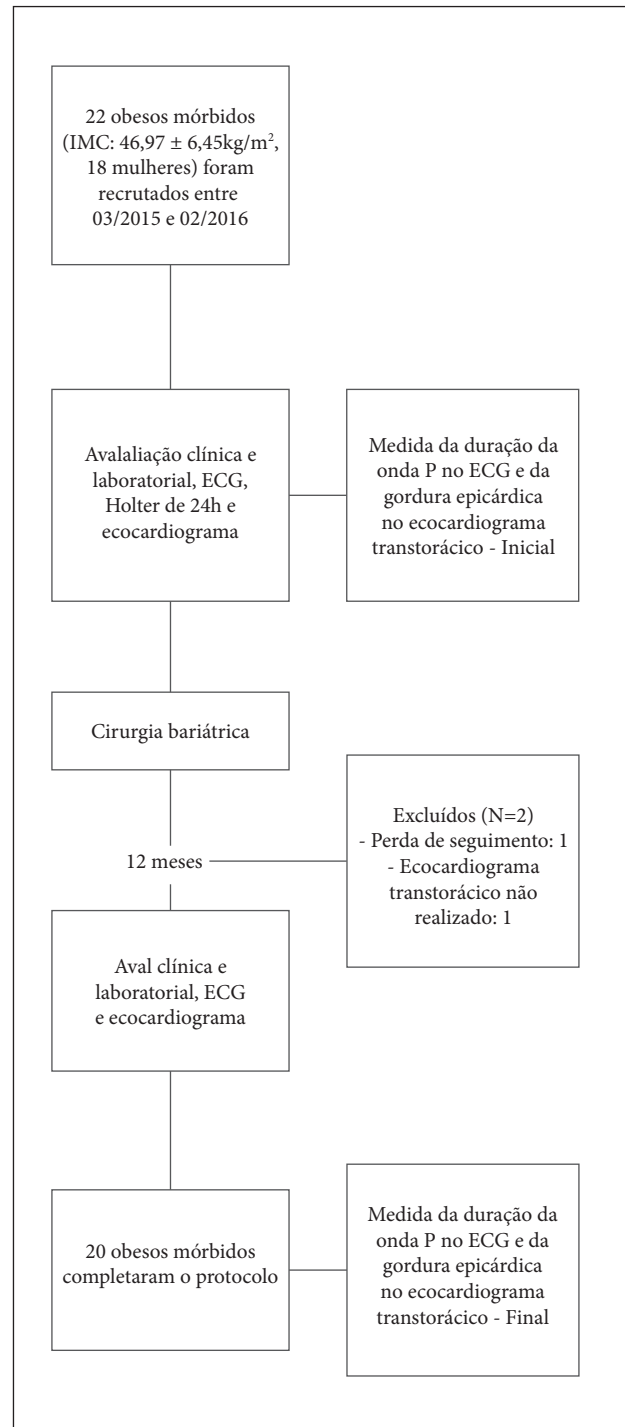


Figura 1. Fluxograma do estudo.

## Análise do Ecocardiograma

Um ecocardiograma bidimensional (Artida®, Toshiba Medical Systems) foi realizado em repouso pelo mesmo observador, com a utilização de um transdutor PST-25BT 1.8–4.2 MHz, no pré-operatório e 12 meses após a cirurgia bariátrica. Com os pacientes em decúbito lateral esquerdo, através dos eixos longo e curto paraesternais longitudinais, visão apical quatro e duas câmaras, os seguintes parâmetros foram acessados: o diâmetro atrial esquerdo, os diâmetros sistólico e diastólico do ventrículo esquerdo (VE) e da cavidade ventricular direita, a espessura do septo interventricular e da parede posterior do VE. A fração de ejeção do VE foi estimada pelo método biplanar de Teichholz. Para avaliar a função diastólica, foram levadas em consideração as velocidades do fluxo mitral por Doppler pulsátil, a fim de determinar as ondas E e A. A relação E/A foi utilizada para avaliar a função diastólica. A massa do VE foi calculada pela fórmula de Devereux.

## Avaliação da Gordura Epicárdica

A espessura da GE foi definida conforme método previamente descrito e validado<sup>11</sup>. Na parede livre do ventrículo direito (VD), durante a fase final da sístole, utilizando o septo interventricular e o anel aórtico como referências anatômicas, a GE foi obtida durante três ciclos cardíacos consecutivos nas incidências paraesternais longitudinal e transversal. O espaço entre a superfície miocárdica e o pericárdio visceral foi definida como sendo GE. A média das medidas registradas nas duas incidências foi considerada o resultado final da espessura da GE. Para avaliar a reprodutibilidade do método, as imagens foram transferidas para uma estação de trabalho, onde um segundo observador, cego em relação à condição clínica dos pacientes, reavaliou a medida da GE. Considerando o total de medidas realizadas no pré- e no pós-operatório, foram sorteados 50% da amostra para

realização da análise interobservador. Uma boa correlação entre os observadores foi demonstrada ( $g = 0,9$ ; IC 95 % [0,8 – 1,0]).

## Avaliação da Duração da Onda P no ECG

Um ECG com registro simultâneo das 12 derivações foi realizado no padrão 2N (velocidade do registro de 50 mm/s e amplitude de 2 mV/cm) em todos os participantes. Todos os ECG foram obtidos no mesmo aparelho e no mesmo período (entre 10 h e 12 h da manhã), a fim de que fossem evitadas variações circadianas dos intervalos eletrocardiográficos. O exame foi repetido, nas mesmas condições, 12 meses após a cirurgia bariátrica. A análise da duração da onda P foi realizada por um único observador, com experiência no método e cego em relação à condição clínica dos participantes. Para que o registro pudesse ser levado em consideração na análise, eram necessárias no mínimo nove derivações em que a onda P fosse visível e passível de mensuração. A medida foi realizada manualmente com auxílio de um paquímetro digital com precisão 0,01 mm e lentes de aumento, como previamente descrito por outros investigadores<sup>12</sup>. O início e o fim da onda P foram definidos pela junção entre a linha isoeletrica do ECG e as fases inicial e final da onda P. A média da soma de três medidas consecutivas na mesma derivação foi calculada em todas as derivações do ECG (Fig. 2). A maior duração da onda P no ECG foi utilizada para análise. Uma duração da onda P maior ou igual a 110 ms foi considerada aumentada.

## Análise Estatística

Variáveis contínuas foram expressas como média e desvio-padrão, enquanto variáveis categóricas foram apresentadas como números ou proporções. De modo a testar a normalidade, foi utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnov.

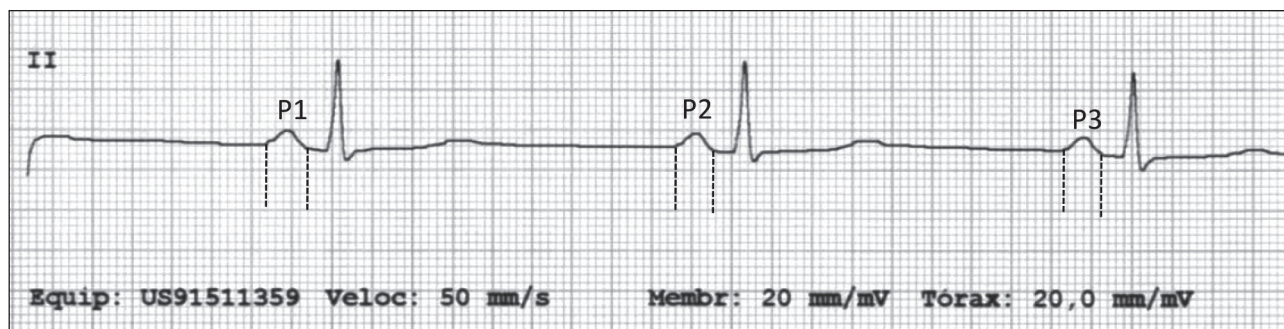


Figura 2. Análise da duração da onda P no ECG (derivação DII).

Já para comparar variáveis contínuas, foram utilizados os testes T pareado e de Wilcoxon, conforme a distribuição da população quanto à curva de normalidade. A fim de que fosse avaliada a associação entre variáveis independentes, foi utilizado modelo de regressão para medidas repetidas (equação de estimativas generalizadas; do inglês, Generalized Estimating Equation). Por último, com o objetivo de testar a variabilidade interobservador, foi utilizado o método gama. Um valor de  $p$  abaixo de 0,05 foi considerado estatisticamente significativo. Os dados foram analisados no *software* R versão 3.4.1 (R Core Team; Viena, Áustria, 2014).

## RESULTADOS

No total, 20 pacientes completaram o protocolo do estudo (idade:  $36,35 \pm 10,26$  anos, 18 mulheres), 17 realizaram a técnica de *by-pass* gástrico e 3 foram submetidos a gastrectomia vertical por videolaparoscopia (ver Fig. 1). Nenhuma complicação pós-operatória foi observada entre

os participantes. Ao longo do seguimento, não foi observada nenhuma intercorrência clínica relacionada à cirurgia.

Os dados clínicos e laboratoriais são demonstrados na Tabela 1. Na avaliação pós-operatória, foi observada redução significativa do peso e do índice de massa corporal (IMC) ( $p < 0,001$ ). Houve melhora significativa do perfil glicêmico e lipídico, bem como dos níveis de proteína C reativa (PCR) ( $p < 0,05$ ). Os níveis de creatinina mantiveram-se inalterados.

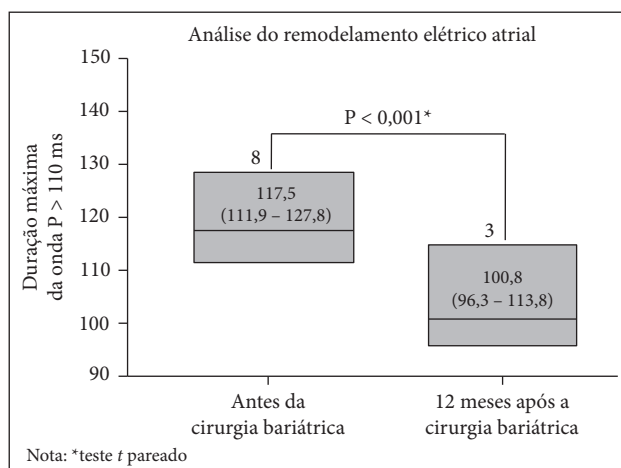
As medidas da GE e da duração da onda P são mostradas na Tabela 2. Houve redução significativa da espessura da GE e da duração da onda P após a cirurgia bariátrica ( $7,72 \pm 1,60 \times 4,56 \pm 1,40$  e  $109,55 \pm 11,52 \times 98,00 \pm 1,49$ ;  $p < 0,001$ ), além de redução média de  $11,55 \pm 8,49$  ms na duração da onda P, sendo observada redução acima de 10 ms em 11 participantes do estudo (55% da amostra). Antes da cirurgia bariátrica, 8 indivíduos (40% da amostra) apresentavam duração aumentada da onda P no ECG ( $\geq 110$  ms) e apenas 3 permaneceram com valores alterados após a cirurgia bariátrica (Fig. 3). Na análise de regressão múltipla, foi observada associação entre as reduções da espessura da GE e do IMC e a redução da duração da onda P no ECG (Tabela 3).

**Tabela 1.** Características clínicas e laboratoriais da população do estudo.

Dados	Antes da cirurgia bariátrica	12 m após a cirurgia bariátrica	Valor de p
Peso (kg)	$126,95 \pm 16,38$	$89,47 \pm 17,55$	$< 0,001$
Índice de massa corporal ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$47,19 \pm 6,15$	$33,08 \pm 6,91$	$< 0,001$
Pressão arterial sistólica (mmHg)	$110,10 \pm 12,71$	$108,50 \pm 7,96$	0,224
Pressão arterial diastólica (mmHg)	$74,45 \pm 6,80$	$74,45 \pm 5,25$	0,344
Glicemia (mg/dl)	$88,10 \pm 9,30$	$82,6 \pm 4,36$	0,019
Hemoglobina glicada (%)	$5,45 \pm 0,43$	$5,18 \pm 0,40$	0,003
Colesterol total (mg/dl)	$184,85 \pm 23,30$	$151,60 \pm 17,97$	0,001
Triglicérides (mg/dl)	$121,10 \pm 50,24$	$76,80 \pm 21,33$	0,001
Proteína C reativa (mg/dl)	$11,79 \pm 7,64$	$2,63 \pm 2,14$	0,001
Creatinina (mg/dl)	$0,76 \pm 0,13$	$0,74 \pm 0,14$	0,622

**Tabela 2.** Dados das medidas da duração da onda P e do ecocardiograma.

Dados	Antes da cirurgia bariátrica	12 m após a cirurgia bariátrica	Valor de p
Duração da onda P (ms)	$109,55 \pm 11,52$	$98,00 \pm 10,49$	0,001
Diâmetro do átrio esquerdo (mm)	$36,12 \pm 3,46$	$37,06 \pm 2,73$	0,40
Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo (mm)	$30,30 \pm 2,49$	$30,52 \pm 1,51$	0,742
Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (mm)	$46,20 \pm 4,23$	$47,70 \pm 2,11$	0,137
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (%)	$63,15 \pm 4,25$	$65,65 \pm 2,85$	0,016
Parede posterior (mm)	$9,40 \pm 0,99$	$9,26 \pm 0,94$	0,524
Septo (mm)	$9,45 \pm 1,0$	$9,61 \pm 0,99$	0,606
E/A (cm/s)	$1,31 \pm 0,39$	$1,60 \pm 0,48$	$< 0,001$
Massa do ventrículo esquerdo ( $\text{g}/\text{m}^2$ )	$151,10 \pm 27,73$	$158,05 \pm 22,35$	0,391
Gordura epicárdica (mm)	$7,72 \pm 1,60$	$4,56 \pm 1,40$	$< 0,001$



**Figura 3.** Avaliação do remodelamento elétrico atrial para obesos com duração da onda P acima de 110 ms.

**Tabela 3.** Análise de regressão múltipla.

		$\beta$	Dp	Valor de p
Duração da onda P	Gordura epicárdica	2,96	1,36	0,029
	Índice de massa corporal	0,47	0,22	0,038

## DISCUSSÃO

Neste estudo, observamos que a redução da GE promovida pela perda de peso após cirurgia bariátrica foi associada à diminuição significativa da duração da onda P. Esse achado envolve a gordura visceral cardíaca no processo fisiopatológico de remodelamento atrial nos obesos mórbidos.

O impacto da obesidade e da GE no remodelamento elétrico e estrutural dos átrios já foi testado em estudos experimentais. Em um modelo animal, Abed et al. demonstraram que o aumento progressivo da obesidade foi capaz de promover aumento do volume dos átrios, da inflamação e do grau de fibrose intersticial atrial, bem como do acúmulo de gordura no miocárdio e da expressão de receptores atriais pró-fibróticos<sup>13</sup>. Já no estudo conduzido por Lin et al., a incubação da célula atrial por adipócitos do epicárdio foi capaz de prolongar o potencial de ação, alterar a funcionalidade dos canais iônicos e aumentar a indução de atividade deflagrada quando essas células foram expostas ao efeito do isoproterenol, demonstrando que a gordura visceral pode modular as propriedades eletrofisiológicas da célula atrial e contribuir para o remodelamento elétrico dos átrios<sup>14</sup>. Mais recentemente, Mahajan et al., observaram que mudanças eletrofisiológicas na parede posterior de ovelhas

obesas foram atribuídas exclusivamente à infiltração da GE, indicando que esse fenômeno localizado pode contribuir para a formação de substrato arritmogênico nos átrios<sup>15</sup>.

A associação entre GE e remodelamento atrial também é corroborada por evidências em registros populacionais e estudos observacionais. Segundo no Framingham *Heart Study*, a gordura pericárdica foi associada a medidas eletrocardiográficas relacionadas à condução atrial (duração da onda P, intervalo PR e força terminal da onda P) mesmo após ajustes para depósitos gordurosos extracardíacos<sup>16</sup>. Em população semelhante à do nosso estudo, Iacobellis et al. demonstraram uma correlação entre as dimensões do átrio esquerdo (AE) medidas por ecocardiograma e a espessura da GE<sup>17</sup>. Em análises envolvendo ECG e diferentes métodos de imagem, a duração da onda P foi associada à espessura e ao volume da GE<sup>10-18</sup>. Em conjunto, todas essas análises reforçam a hipótese do envolvimento da gordura visceral cardíaca no remodelamento dos átrios.

O impacto da redução do peso no remodelamento cardíaco é conhecido e já foi analisado após cirurgia bariátrica<sup>19</sup>. Estudos observacionais também indicam que a redução do peso é capaz de promover redução da duração e da dispersão da onda P<sup>20</sup>. No entanto, as evidências que indicam os efeitos da redução da GE no remodelamento dos átrios ainda são escassas. No estudo conduzido por Monno et al., o remodelamento reverso dos átrios foi avaliado em um grupo de pacientes submetidos a ablação por cateter e foi inversamente associado à maior espessura da GE e à presença de síndrome metabólica<sup>21</sup>. Embora não tenha havido redução do peso ao longo do seguimento, foi observada redução significativa da GE no grupo que não apresentou recorrência de fibrilação atrial (FA) após a ablação. Em nosso estudo, a redução da onda P foi associada à redução do IMC e da GE. Como são condições interdependentes, a contribuição dessas variáveis em modelos que envolvam a redução do peso e da obesidade deve ser considerada em conjunto, pois tais variáveis dificilmente estarão dissociadas.

Embora a medida da duração da onda P reflita indiretamente o tamanho dos átrios e a normalização dessa duração tenha ocorrido em 40% dos obesos, neste estudo não evidenciamos redução do diâmetro do AE após cirurgia bariátrica. Questões técnicas relacionadas à aquisição da imagem em pacientes com janela ecográfica limitada podem ter interferido nos resultados e não podem ser desconsideradas. Por outro lado, é possível que as alterações observadas reflitam mais uma melhora da condução do que

necessariamente uma redução do diâmetro atrial. Avaliações do remodelamento atrial por mapeamento eletroanatômico demonstraram que, em áreas de baixa voltagem, a presença de potenciais fragmentados e de alentecimento da condução atrial foram associadas a regiões de depósito de GE nos átrios de pacientes obesos<sup>22</sup>. Quão modificáveis, por mudanças no estilo de vida e intervenções como a cirurgia bariátrica, são essas alterações, é motivo para futuras investigações.

As limitações do presente estudo estão relacionadas principalmente, ao tamanho e ao caráter restritivo da amostra. A inclusão apenas de obesos sem outras comorbidades, embora diminua a validação externa do estudo, foi importante para atenuar possíveis vieses de confusão presentes em análises que envolvem avaliação do remodelamento atrial e obesidade. Atualmente, a mensuração do volume da GE é mais bem-estimada pela tomografia ou pela ressonância magnética, porém a disponibilidade desses métodos diagnósticos para obesos mórbidos é limitada. A mensuração da onda P por ECG realizada manualmente pode apresentar acurácia limitada quando comparada a outros métodos de

avaliação<sup>23</sup>. Novos estudos são necessários para confirmar nossos achados.

## CONCLUSÕES

Em um seletivo grupo de obesos mórbidos submetidos à cirurgia bariátrica a redução da espessura da GE foi associada à redução da duração da onda P e indica que a gordura visceral cardíaca e a redução do peso podem ter um papel relevante no remodelamento elétrico reverso dos átrios.

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Conceituação, Cardoso AF, Grindler J, Santo MA; Metodologia, Cardoso AF, Furtado MS, Fonseca AJ, Pichara NL, Oliveira CR, Cleve R; Investigação, Cardoso AF, Furtado MS, Santo MA; Redação primeira versão, Cardoso AF, Cleve R, Santo MA; Redação – Revisão & Edição, Cardoso AF, Santo MA; Supervisão, Cardoso AF, Santo MA.

## REFERÊNCIAS

- Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005 Oct;2(10):536-43. <https://doi.org/10.1038/ncpcardio0319>
- Corradi D, Maestri R, Callegari S, Pastori P, Goldoni M, Luong TV, et al. The ventricular epicardial fat is related to the myocardial mass in normal, ischemic and hypertrophic hearts. *Cardiovasc Pathol* 2004 Nov;13(6):313-6. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2004.08.005>
- Sacks HS, Fain JN. Human epicardial fat: what is new and what is missing? *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2011 Dec 1;38(12):879-87. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2011.05601.x>
- Cikim AS, Topal E, Harputluoglu M, Keskin L, Zengin Z, Cikim K, et al. Epicardial adipose tissue, hepatic steatosis and obesity. *J Endocrinol Invest*. Springer International Publishing 2007 Jun;30(6):459-64. <https://doi.org/10.1007/BF03346328>
- Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology* 2003 Jun;144(6):2195-200. <https://doi.org/10.1210/en.2003-0285>
- Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005 Apr;365(9468):1415-28. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66378-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66378-7)
- Bos D, Vernooij MW, Shahzad R, Kavousi M, Hofman A, van Walsum T, et al. Epicardial fat volume and the risk of atrial fibrillation in the general population free of cardiovascular disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017 Nov;10(11):1405-7. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.12.005>
- Auer J. Fat: an emerging player in the field of atrial fibrillation. *European heart journal* 2017;38:62-5. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw013>
- Hari KJ, Nguyen TP, Soliman EZ. Relationship between P-wave duration and risk of atrial fibrillation. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2018 Nov;16(11):837-43. <https://doi.org/10.1080/14779072.2018.1533814>
- Fernandes-Cardoso A, Santos-Furtado M, Grindler J, Ferreira LA, Andrade JL, Santo MA. Epicardial fat thickness correlates with P-wave duration, left atrial size and decreased left ventricular systolic function in morbid obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2017 Aug;27(8):731-8. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2017.05.009>
- Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2009 Dec;22(12):1311-9;1417-8. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2009.10.013>
- Kosar F, Aksoy Y, Ari F, Keskin L, Sahin I. P Wave duration and dispersion in obese subjects. *Ann Noninvas Electro* 2008 Jan 1;13(1):3-7. <https://doi.org/10.1111/j.1542-474X.2007.00194.x>

13. Abed HS, Samuel CS, Lau DH, Kelly DJ, Royce SG, Alasady M, et al. Obesity results in progressive atrial structural and electrical remodeling: implications for atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2013 Jan;10(1):90-100. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2012.08.043>
14. Lin YK, Chen YC, Chen JH, Chen SA, Chen YJ. Adipocytes modulate the electrophysiology of atrial myocytes: implications in obesity-induced atrial fibrillation. *Basic Res Cardiol* 2012 Sep;107(5):293. <https://doi.org/10.1007/s00395-012-0293-1>
15. Mahajan R, Lau DH, Brooks AG, Shipp NJ, Manavis J, Wood JPM, et al. Electrophysiological, electroanatomical, and structural remodeling of the atria as consequences of sustained obesity. *J Am Coll Cardiol* 2015 Jul 7;66(1):1-11. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.04.058>
16. Friedman DJ, Wang N, Meigs JB, Hoffmann U, Massaro JM, Fox CS, et al. Pericardial fat is associated with atrial conduction: the Framingham Heart Study. *J. Am. Heart Assoc* 2014 Apr 22;3(2):e000477-7. <https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000477>
17. Iacobellis G, Leonetti F, Singh N, Sharma AM. Relationship of epicardial adipose tissue with atrial dimensions and diastolic function in morbidly obese subjects. *Int J Cardiol* 2007 Feb;115(2):272-3. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2006.04.016>
18. Jhuo SJ, Hsieh TJ, Tang WH, Tsai WC, Lee KT, Yen HW, et al. The association of the amount of epicardial fat, P wave duration, and PR interval in electrocardiogram. *J Electrocardiol* 2018 Jul-Aug;51(4):645-51. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2018.04.009>
19. Tuluce K, Kara C, Tuluce SY, Cetin N, Topaloglu C, Bozkaya YT, et al. Early reverse cardiac remodeling effect of laparoscopic sleeve gastrectomy. *Obes Surg* 2017 Feb;27(2):364-75. <https://doi.org/10.1007/s11695-016-2301-2>
20. Falchi AG, Grecchi I, Muggia C, Tinelli C. Weight loss and P wave dispersion: a preliminary study. *Obes Res Clin Pract* 2014 Nov-Dec;8(6):e614-7. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2014.08.005>
21. Monno K, Okumura Y, Saito Y, Aizawa Y, Nagashima K, Arai M, et al. Effect of epicardial fat and metabolic syndrome on reverse atrial remodeling after ablation for atrial fibrillation. *J Arrhythm* 2018 Oct 13;34(6):607-16. <https://doi.org/10.1002/joa3.12124>
22. Mahajan R, Nelson A, Pathak RK, Middeldorp ME, Wong CX, Twomey DJ, et al. Electroanatomical remodeling of the atria in obesity: impact of adjacent epicardial fat. *JACC Clin Electrophysiol* 2018 Dec;4(12):1529-40. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2018.08.014>
23. Dilaveris P, Batchvarov V, Gialafos J, Malik M. Comparison of different methods for manual P wave duration measurement in 12-lead electrocardiograms. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999 Oct;22(10):1532-8. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.1999.tb00358.x>



# Manejo das Hemorragias Relacionadas aos Anticoagulantes Orais de Ação Direta

Management of Hemorrhage Related to Direct Action Oral Anticoagulant Medication

Isabela Ramos Ali Ganem<sup>1,\*</sup>, Luiz Claudio Behrmann Martins<sup>1</sup>, Carlos Eduardo Mendonça Tomé<sup>1,2</sup>

ORCID IDs

Ganem IRA  <https://orcid.org/0000-0001-6340-991X>

Martins LCB  <https://orcid.org/0000-0003-4969-857X>

Tomé CEM  <https://orcid.org/0000-0001-7260-7483>

## RESUMO

**Introdução:** Os anticoagulantes orais diretos (*direct oral anticoagulant* – DOACs) são uma nova classe de anticoagulantes que inibem diretamente a trombina (dabigatrana) ou o fator Xa (rivaroxabana, edoxabana e apixabana) na cascata da coagulação. Esses estão sendo cada vez mais utilizados para tratamento e prevenção de eventos tromboembólicos, principalmente em pacientes com fibrilação atrial, em substituição à varfarina ou outros antagonistas de vitamina K (AVKs). Embora a incidência de hemorragias seja maior nos AVKs do que nos DOACs, elas também podem ocorrer nesse grupo, até mesmo na forma de hemorragia intracraniana (HIC) com risco de morte. Atualmente as indicações dos DOACs vêm aumentando progressivamente, e a disponibilização de seus agentes reversores específicos certamente aumentará a segurança e, conseqüentemente, sua utilização. O idarucizumab, reversor da dabigatrana, e o andexanet alfa, reversor dos inibidores do fator Xa, foram aprovados pelo Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos e o ciraparantag poderá ser aprovado em um futuro próximo. **Objetivo:** Revisar a literatura sobre o manejo da hemorragia relacionada ao uso dos DOACs. **Métodos:** Revisão da literatura que utilizou artigos de 1998 a 2017, de diversas plataformas e revistas. **Conclusão:** Os DOACs constituem um grande avanço na profilaxia e tratamento da doença tromboembólica, que cursa com elevada morbimortalidade, e as hemorragias são os principais eventos adversos relacionados ao seu uso, sendo raramente necessária a reversão imediata da anticoagulação. No entanto, a existência dos reversores específicos dos DOACs aumenta a segurança dos pacientes, que poderão ter sua anticoagulação revertida rapidamente, se necessário.

**PALAVRAS-CHAVE:** Fibrilação atrial; Coagulação sanguínea; Efeitos dos fármacos.

## ABSTRACT

**Introduction:** Direct Oral Anticoagulant – DOACs) are a new class of anticoagulant that directly inhibit the thrombin (dabigatran) or Xa factor (rivaroxabane, edoxabane and apixabane) in the coagulation cascade. These medications are being more frequently used for the treatment and prevention of thrombotic events, mainly in patients with atrial fibrillation, in substitute to varfarin or other vitamin K antagonists (VKAs). Although the incidence of hemorrhage is higher in AVKs than in DOACs, these events may also occur in this group, even in the form of intracranial hemorrhage (ICH), with risk of death. Nowadays, DOACs indications have progressively enhanced and the availability of their specific reverse agents certainly will enhance the safety of their usage. Idarucizumab, reverse agent of dabigatran, and alpha andexanet, reverse agent of Xa factor, have been approved by the Food and Drug Administration in the United States and ciraparantag may be approved in a near future. **Objective:** To review the literature on the manage of hemorrhage related to the use of DOACs. **Methods:** Review of literature that used articles from 1998 to 2017, from several platforms and journals. **Conclusion:** DOACs constitute a great advance in prophylaxis and treatment of thrombotic diseases, which presents elevated morbidity, and hemorrhages are the main adverse events related to their usage, being rarely necessary the immediate reverse of the anticoagulation. However, the existence of DOACs specific reverse agents enhance the safety of patients, whose anticoagulation may be rapidly reversed if necessary.

**KEYWORDS:** Atrial fibrillation; Blood coagulation; Pharmaceuticals effects.

1.Hospital Guilherme Alvaro – Santos/SP – Brasil.

2.Centro Universitário Lusiada – Santos/SP – Brasil.

\*Autor correspondente: [bela.ganem@hotmail.com](mailto:bela.ganem@hotmail.com)

Recebido: 09 Jun 2019 | Aceito: 01 Jul 2019

Editor Associado: José Cláudio Kruse

## INTRODUÇÃO

A anticoagulação oral é fundamental para prevenção e tratamento de embolias e tromboes. Apenas nos Estados Unidos, mais de seis milhões de pessoas fazem uso de anticoagulantes orais (ACOs), o que pode se associar a maior risco de sangramento e repercutir na morbimortalidade desse grupo<sup>1</sup>.

A incidência das doenças que requerem anticoagulação oral vem aumentando progressivamente e isso está diretamente relacionado ao envelhecimento populacional. A fibrilação atrial (FA), a arritmia sustentada mais prevalente em todo o mundo, apresentou aumento de 13% em sua incidência nas últimas duas décadas, e a idade é fator de risco tanto para o desenvolvimento da FA quanto para aumento do risco de eventos cardioembólicos. O acidente vascular encefálico (AVE) é a principal complicação da FA e está relacionado a essa arritmia em 20% dos casos<sup>2</sup>.

Os ACOs de ação direta (*direct oral anticoagulant* – DOACs), representados pelos inibidores diretos do fator Xa (rivaroxabana, edoxabana e apixabana) e o inibidor direto da trombina (dabigatran), são alternativas aos antagonistas da vitamina K (AVKs) para profilaxia e tratamento de eventos tromboembólicos, em grande parte relacionados à FA e apresentam uma série de vantagens clínicas em comparação aos AVKs, como a maior estabilidade anticoagulante e menor risco tanto de hemorragia intracraniana quanto de sangramento<sup>3</sup>.

Com relação às complicações hemorrágicas, devido à curta meia-vida desses fármacos, na maioria dos casos apenas a sua suspensão, associada a medidas clínicas de suporte, pode ser suficiente para cessar o sangramento. A utilização de complexo protrombínico<sup>4</sup>, hemodiálise e carvão ativado (CA) podem ser úteis na redução da ação dos DOACs; no entanto, em casos de superdosagem, sangramentos maciços, comprometimento hemodinâmico ou necessidade de intervenção cirúrgica de urgência, pode ser necessária a reversão da atividade anticoagulante. Para atuar nesses casos mais graves foram desenvolvidos os reversores específicos dos DOACs, e as três principais drogas são: idarucizumabe, andexanet alfa e ciraparantag.

## OBJETIVO

Revisar a literatura sobre o manejo das hemorragias relacionadas aos DOACs.

## MÉTODOS

Este estudo de revisão de literatura utilizou artigos científicos publicados entre 1998 e 2017 pesquisados nas plataformas PubMed, Medline, Biblioteca Cochrane, SciELO e UpToDate e nas revistas científicas *Journal of the American Medical Association*, *New England Journal of Medicine* e *Blood*, utilizando as seguintes palavras-chave: fibrilação atrial, anticoagulação, DOAC, andexanet alfa, idarucizumabe, ciraparantag, atrial fibrillation e anticoagulation.

## DESENVOLVIMENTO

A hemostasia é uma resposta fisiológica normal do organismo que previne perdas sanguíneas significativas após um dano vascular. A cascata da coagulação é uma série complexa de reações que garantem a ocorrência da hemostasia (Fig. 1).

O sistema anticoagulante, que trabalha em paralelo com o sistema fibrinolítico, garante que a formação de trombo seja um processo controlado e equilibrado, permitindo a degradação de trombos já formados. Os DOACs são divididos em 2 grupos, de acordo com o local de ação na cascata da coagulação, podendo ser inibidores diretos da trombina ou inibidores diretos do fator Xa, e suas características são apresentadas na Tabela 1

A dabigatran exetilato é um pró-fármaco de administração oral que é convertido no fígado em dabigatran, um inibidor direto, reversível e competitivo da trombina<sup>5</sup>. Existem testes de atividade anticoagulante, como o teste de coagulação de ecarina (*ecarin clotting time* – ECT), tempo de trombina (TT) e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) para detectar a atividade excessiva da dabigatran. O TT é o mais sensível para detectar baixos níveis de dabigatran<sup>6,7</sup>.

Os inibidores diretos do fator Xa (rivaroxabana, apixabana e edoxabana) ligam-se diretamente aos sítios ativos do fator X na circulação e, ligados ao coágulo, bloqueiam a interação com o seu substrato. São metabolizados pelos rins (25-35%) e fígado (até 75%) e, pacientes com insuficiência hepática, podem apresentar acúmulo da droga no organismo, mas, apesar disso, não são hepatotóxicos<sup>8</sup>.

A rivaroxabana é um inibidor direto, reversível e competitivo do fator Xa da coagulação, de administração via oral. Não deve ser usada em pacientes com *clearance* < 15 mL/min, assim como em pacientes com doença hepática importante (Child-Pugh B e C com coagulopatia)<sup>9</sup>. A medicação não foi testada em jovens com menos de 18 anos<sup>10</sup>.

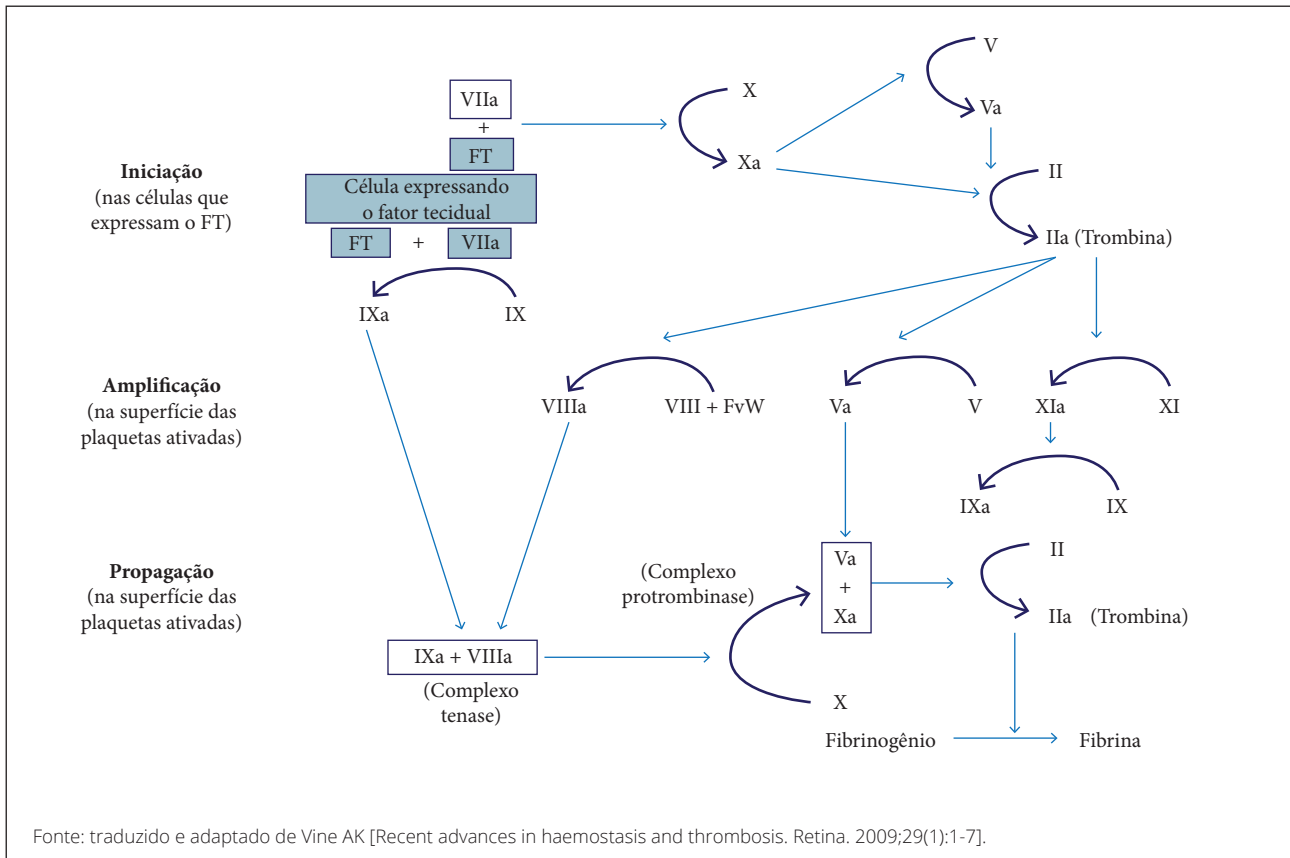


Figura 1. Cascata da coagulação [fator tecidual (FT) ativado].

A rivaroxabana interage com as drogas inibidoras do CYP-3A4 e da proteína P (p. ex., cetoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol e ritonavir) e seu uso concomitante com essas drogas é contraindicado<sup>11</sup>. Indutores potentes do CYP-3A4 (p. ex., rifampicina e carbamazepina) podem reduzir o efeito da medicação<sup>12</sup>. Não é necessário realizar exames para monitorar a coagulação durante o tratamento com rivaroxabana, exceto em pacientes que apresentem sangramento, suspeita de intoxicação pelo medicamento ou necessidade de cirurgia de emergência<sup>13</sup>.

A apixabana é um inibidor direto, reversível e competitivo do fator Xa, administrado por via oral, necessitando de ajuste de sua dose de acordo com o *clearance* de creatinina. Também se recomenda reduzir sua dose em pacientes que fazem uso de inibidores da CYP-3A4 e proteína P<sup>14</sup>.

A edoxabana é um inibidor direto do fator Xa, seletivo e reversível<sup>15,16</sup>. Em torno de 73% da dose da droga é excretada inalterada nas fezes e na urina<sup>17,18</sup>. A dose recomendada para prevenção de acidente vascular encefálico em pacientes com FA é de 60 mg uma vez ao dia, reduzindo para 30 mg uma vez ao dia em pacientes com *clearance* de creatinina entre 15-50 mL/min, peso < 60kg ou uso concomitante de algum

dos inibidores da proteína P (p. ex., verapamil, quinidina, eritromicina e cetoconazol)<sup>19</sup>. A medicação não é recomendada para pacientes com doença renal terminal, *clearance* de creatinina < 15 mL/min ou realizando hemodiálise<sup>20</sup>.

A incidência de sangramento maior em pacientes utilizando DOACs é de 2-3% ao ano, sendo a incidência de AVE hemorrágico de 0,1-0,5%<sup>21</sup>.

## DISCUSSÃO

O manejo das hemorragias relacionadas ao uso dos DOACs varia conforme a gravidade do caso. Hemorragias leves podem ser resolvidas apenas com a descontinuação temporária da droga, e em casos mais graves, podem ser necessários à reposição de fluidos, o suporte hemodinâmico, a compressão mecânica, a hemostasia cirúrgica e a utilização de produtos derivados do sangue. Se essas medidas não forem suficientes, deve-se utilizar pró-coagulantes, como o complexo protrombínico<sup>21</sup>.

Outras terapias incluem a hemodiálise, capaz de remover até 60% da dabigatrana circulante, e o CA, eficaz em reduzir

**Tabela 1.** Propriedades dos anticoagulantes orais (ACOs) diretos.

	Dabigatрана	Rivaroxabana	Apixabana	Endoxabana
Mecanismo de ação	Inibidor direto da trombina	Inibidor do fator Xa	Inibidor do fator Xa	Inibidor do fator Xa
Tempo para atingir nível sérico	1 a 2 h se ingerido com alimentação	2 a 4 h	3 a 4 h	1 a 2 h
Meia-vida	12 a 17 h (jovens); 14 a 17 h (idosos)	5 a 9 h (jovens); 11 a 13 h (idosos)	12 h	10 a 14 h
Dose (farv)	150 mg 2 vezes ao dia	20 mg 1 vez ao dia	5 mg 2 vezes ao dia	60 mg 1 vez ao dia
Metabolismo pelo cyp3a4	Não	Sim	Sim	Mínimo
Eliminação	80% renal	70% hepática 30% renal	30% renal	50% renal

Fonte: Crit Care Res Pract. 2018. ID:4907164.

a absorção dos anticoagulantes nas primeiras horas após a ingestão. Nos casos de superdosagem, sangramentos maciços, necessidade de restauração da hemostasia por comprometimento hemodinâmico ou necessidade de intervenção cirúrgica de urgência, pode ser necessária a reversão da atividade anticoagulante utilizando os reversores dos DOACs<sup>21</sup>. Suas indicações e características são apresentadas nas Tabelas 2 e 3.

O idarucizumabe, reversor específico da dabigatрана, foi aprovado para uso clínico em outubro e novembro de 2015, nos Estados Unidos e na Europa, respectivamente, e no Brasil a liberação ocorreu em abril de 2017. O andexanet alfa, reversor dos inibidores do fator Xa, foi aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) em esquema acelerado, porém no Brasil ainda não foi liberado para uso. O mais recente reversor dos DOACs, o ciraparantag, está em fase inicial de estudos e propõe a reversão de todos os tipos de DOACs.

## Medidas clínicas

Em caso de sangramento maior, que ocorre em local crítico, acompanhado de instabilidade hemodinâmica ou queda  $\pm$  2 g/dL de hemoglobina, os DOACs devem ser suspensos, sendo indicados os seus reversores específicos associados à reposição volêmica e hemostasia local<sup>22</sup>.

Para sangramentos exteriorizados devem ser feitas medidas locais de controle em associação com a expansão volêmica agressiva, preferencialmente com cristaloides (soro fisiológico a 0,9% ou Ringer com Lactato), visando à

restauração volêmica e à estabilidade hemodinâmica. Tanto a hipotermia quanto a acidose devem ser corrigidas e, em casos de anemia sintomática e/ou sangramento ativo, devem ser transfundidas hemácias, visando manter a hemoglobina  $\pm$  7 g/dL nos pacientes gerais e  $\pm$  8 g/dL nos pacientes coronarianos<sup>23</sup>. A transfusão de plaquetas deve ser feita se houver menos do que 50.000<sup>24</sup> e de crioprecipitado se fibrinogênio for menor do que 100 mg/dL. Deve-se ter cuidado ao indicar DOACs para pacientes com comorbidades que aumentem o risco de sangramento, principalmente a dabigatрана, pois a disfunção hepática pode levar à coagulopatia e à redução do metabolismo do anticoagulante, aumentando, assim, a chance de hemorragias. Na indisponibilidade dos reversores específicos dos DOACs, devem ser utilizadas medidas reversoras não específicas.

O complexo protrombínico é um complexo de fatores derivados do plasma humano capaz de reverter a anticoagulação dos AVKs. Em estudos em animais de experimentação, o complexo protrombínico também foi eficaz na reversão do efeito da dabigatрана<sup>25</sup>, com dose recomendada de 50 U/kg (máxima de 4.000 U)<sup>26</sup>. Não há estudos randomizados avaliando o uso de complexo protrombínico em pacientes com sangramento maior associado ao uso de inibidores do fator-Xa, portanto a dose é baseada em relatos de casos, séries de casos e estudos em fase pré-clínica, sendo a dose inicial sugerida de 50 U/kg<sup>27</sup>. O CA pode ser utilizado para remover a droga ainda não absorvida pelo trato gastrointestinal, devendo ser realizada em até 2 a 4 horas após a ingestão<sup>28</sup>.

**Tabela 2.** Indicações do uso dos reversores dos anticoagulantes orais diretos (*direct oral anticoagulant* – DOACs).

Sangramento com risco de morte: hemorragia intracraniana, hemorragia extradural sintomática ou em expansão ou hemorragia incontrolável

Sangramento “fechado” ou em órgão críticos: intraespinhal, intraocular, pericárdico, pulmonar, retroperitoneal ou intramuscular com síndrome compartimental

Sangramento maior persistente apesar de medidas para hemostasia local ou risco de sangramento recorrente

Cirurgia ou intervenção de emergência em pacientes com alto risco de sangramento durante o procedimento: neurocirurgia, punção lombar, cirurgia cardíaca, vascular e hepática

Fonte: J Thromb Haemost. 2015;14:623-7.

**Tabela 3.** Propriedades dos reversores específicos dos anticoagulantes orais diretos.

	Idarucizumabe	Andexanete alfa	Ciraparantag
Alvo	Dabigatana	Inibidor diretos do fator Xa, HBPM, fondaparinux	Inibidores diretos fator Xa, heparina de baixo peso molecular, fondaparinux, heparina, dabigatana
Composto	Fragmento de anticorpo monoclonal humanizado	Molécula recombinante derivado do fator Xa humano	Ligação ao alvo por meio de ligações não covalentes de hidrogênio, diminuindo sua ligação aos alvos endógenos
Mecanismo de ação	Afinidade de ligação com a dabigatana 350 vezes maior do que a afinidade de ligação dabigatana-trombina	Alteração do receptor dos inibidores do fator Xa com maior afinidade de ligação que o fator Xa “natural”	100-400 mg intravenoso
Dose	5 g (divididos em duas doses de 2,5 g intravenosas)	400-800 mg em bolus, seguidos por 4-8 mg/min em infusão contínua em 2 h	Dentro de 10 min
Início de ação	Imediato	Dentro de 5 min	Sim
Duração de reversão	12 h	1 a 2 h	24 h
Eliminação	Renal	Indefinido	Indefinido
Estudo clínico	Reverse-AD	Annexa-A e AnnexA-R	Ansell et al <sup>37</sup> .
Fase de desenvolvimento	III/aprovado	III	II
Efeitos adversos	Reação cutânea, hematomas no sítio de aplicação e epistaxe	Urticária, disgeusia, cefaleia e ruborização	Disgeusia, cefaléia e ruborização

HBPM: heparina de baixo peso molecular

Fonte: Critical Care Research and Practice. 2018. ID: 4907164.

A hemodiálise é útil em sangramentos relacionados à dabigatana, devido à baixa afinidade dessa molécula pelas proteínas plasmáticas, sendo a excreção predominantemente renal<sup>29</sup>. Já os inibidores do fator Xa não podem ser dialisados, pois apresentam forte ligação com as proteínas plasmáticas<sup>21</sup>.

Agentes antifibrinolíticos podem ser indicados para pacientes com sangramento maior ocasionado tanto por inibidores do fator Xa quanto pela dabigatana. Deve-se evitar o uso empírico de fator VII ativado, plasma fresco congelado ou crioprecipitado devido à falta de estudos

demonstrando benefício e aos elevados riscos associados (p. ex., reação transfusional, trombose, sobrecarga de volume)<sup>21</sup>.

Os reversores dos DOACs estão indicados em casos de necessidade de reversão urgente do efeito anticoagulante, como em sangramentos maciços, na presença de instabilidade hemodinâmica ou quando o paciente necessita de cirurgia de urgência/emergência na vigência do uso desses fármacos.

O idarucizumabe pode ser utilizado para reverter o efeito da dabigatrana. Ele é derivado de um fragmento de anticorpo monoclonal humanizado produzido em células de ovário de hamsters da China e se liga à dabigatrana com alta afinidade e especificidade. O reconhecimento e a ligação com a dabigatrana se dão devido à similaridade estrutural com a trombina, mediada por interações hidrofóbicas, ligações de hidrogênio e pontes salinas. Não é necessário ajuste de dose de acordo com a função renal e hepática, peso ou idade. O pico de concentração de idarucizumabe é atingido em poucos minutos, seguido de rápida eliminação<sup>30</sup>.

Administrando-se 5 g de idarucizumabe, 32,1% será recuperada na urina no período de 6 horas e menos de 1% nas próximas 18 horas. O restante é eliminado por meio de catabolismo proteico, principalmente pelos rins. Observou-se proteinúria transitória, que normalmente atinge o pico 4 horas após sua administração e desaparece entre 12-24 horas. Na ausência da dabigatrana no organismo, o idarucizumabe não tem nenhum efeito sobre a trombina ou os parâmetros de coagulação (dT, ECT, TT, TTPa). Em estudos de Fase 1 não foram demonstradas diferenças estatisticamente significantes entre os efeitos colaterais encontrados em pacientes que receberam placebo ou idarucizumabe, e também não foram reportados achados clínicos relevantes ou alterações de parâmetros laboratoriais, sinais vitais, eletrocardiograma ou exame físico<sup>3</sup>. A seleção da dose de idarucizumabe para uso em testes clínicos foi baseada em metas para neutralizar a dose de dabigatrana utilizada em pacientes com FA no estudo RE-LY (150 mg de dabigatrana duas vezes ao dia). A dose de 5 mg foi escolhida para reverter a dose do anticoagulante em pacientes com disfunção renal moderada. Nos estudos que envolveram pacientes tanto do sexo masculino quanto do feminino de diferentes idades e níveis de função renal, a administração de idarucizumabe, na dose de 2,5 g de 12/12 horas, resultou na reversão satisfatória da anticoagulação pela dabigatrana, sendo essa a dose selecionada para estudos posteriores. O idarucizumabe mostrou-se eficaz e seguro na reversão do efeito anticoagulante da dabigatrana, em situações de sangramento. A segurança observada no estudo dá suporte

para o seu uso em situações de emergência, e a medicação já se encontra nas recomendações para o tratamento de hemorragias graves<sup>31</sup>.

O andexanet alfa é um reversor específico dos inibidores do fator Xa criado por bioengenharia. É uma molécula recombinante com estrutura semelhante à do fator Xa endógeno, com alta afinidade pelos inibidores do fator Xa, tanto diretos quanto indiretos (rivaroxabana, edoxabana, apixabana, heparina de baixo peso molecular e fondaparinux), mas não tem atividade catalítica, não realizando a clivagem de protrombina em trombina. O sítio de ligação serina do fator Xa foi substituído por alanina, o que permite a ligação e sequestro dos inibidores do fator Xa no intravascular, restaurando assim a atividade do fator Xa endógeno, com consequente redução da atividade anticoagulante<sup>32</sup>.

O andexanet alfa deve ser administrado por via intravenosa, sendo a primeira dose em bolus, seguida por uma dose de manutenção nas próximas 2 horas<sup>33</sup>. O início da ação se dá em 2 a 5 minutos após a infusão da droga e sua meia-vida é de 30 a 60 minutos. Os níveis séricos dos anticoagulantes inibidores do fator Xa voltam a subir após algumas horas da administração de andexanet alfa, e a droga não é removida com o agente reversor, como ocorre com a dabigatran, ao se utilizar o anticorpo idarucizumabe<sup>34,35</sup>. Não é necessário ajuste da dose, e aproximadamente 2 minutos após a administração, o andexanet alfa demonstrou reversão dos efeitos anticoagulantes de todos os inibidores do fator Xa, incluindo redução da sua atividade e restauração da geração de trombina e tempo de coagulação. A administração endovenosa em bolus, seguida da infusão contínua de andexanet, resultou numa redução sustentada da atividade do anti-fator Xa, a qual retornou aos níveis do grupo placebo 2 horas após a parada da infusão<sup>34</sup>.

O ciraparantag (PER977) é uma molécula sintética pequena e catiônica que se liga aos inibidores do fator Xa, inibidores diretos da trombina, heparina não fracionada e heparina de baixo peso molecular por meio de ligações de hidrogênio não covalentes. Estudos Fase 2 investigando reversão de edoxabana e avaliando as doses do ciraparantag estão em andamento e planos para estudos Fase 3 já foram anunciados<sup>36</sup>.

## CONCLUSÃO

Os DOACs constituem um grande avanço na profilaxia e tratamento da doença tromboembólica que cursa com

elevada morbimortalidade. Essas drogas são de fácil utilização, apresentam grande eficácia e segurança e não necessitam de ajustes terapêuticos pelo coagulograma, o que vem levando a um aumento progressivo na sua utilização. Um obstáculo importante à utilização dos DOACs era a impossibilidade de reversão do seu efeito anticoagulante em caso de sangramentos graves ou que necessitassem de cirurgias de emergência.

Apesar de raramente ser necessária essa reversão imediata, a existência dos reversores dos DOACs aumenta a segurança dos pacientes, podendo levar a aumento da sua utilização. Por esse motivo é tão importante a disponibilização dos reversores específicos dos DOACs mesmo sabendo que a maioria dos sangramentos

relacionados ao seu uso não necessita de nenhuma intervenção drástica.

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Conceituação, Ganem IRA; Martins LCB e Tomé CEM; Metodologia, Ganem IRA e Tomé CEM; Investigação, Ganem IRA; Martins LCB e Tomé CEM; Redação – primeira versão, Ganem IRA; Martins LCB e Tomé CEM; Redação – revisão & edição, Ganem IRA; Martins LCB e Tomé CEM; Aquisição de financiamento, Ganem IRA; Martins LCB e Tomé CEM; Recursos, Ganem IRA; Martins LCB e Tomé CEM; Supervisão, Martins LCB e Tomé CEM..

## REFERÊNCIAS

- Barnes GD, Lucas E, Alexander GC, Goldberger ZD. National trends in ambulatory oral anticoagulant use. *Am J Med.* 2015;128(12):1300-5.e2. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.05.044>
- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics–2016 update: a report from American Heart Association. *Circulation.* 2016;133:e38-360. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000350>
- Reilly PA, van Ryn J, Grottke O, Glund S, Stangier J. Idarucizumab, a specific reversal agent for Dabigatran: Mode of action, Pharmacokinetics and pharmacodynamics, and safety and efficacy in fase 1 subjects. *The American Journal of Medicine.* 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.06.007>
- Suryanarayan D, Schulman S. Potencial antidotos for reversal of old and new oral anticoagulants. *Tromboc Res.* 2014;133(Suppl 2):S158-66. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(14\)50026-6](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(14)50026-6)
- Marques SP. Velhos e novos anticoagulantes orais. Perspectiva farmacológica. *Rev Port Cardiol.* 2012;31(1):6-16. [https://doi.org/10.1016/S0870-2551\(12\)70034-3](https://doi.org/10.1016/S0870-2551(12)70034-3)
- Dager WE, Gosselin RC, Kitchen S, Dwyre D. Dabigatran effects on the international normalized ratio, activated partial thromboplastin time, thrombin time, and fibrinogen: a multicenter, in vitro study. *Ann Pharmacother.* 2012;46:1627. <https://doi.org/10.1345/aph.1R179>
- Reilly PA, Lehr T, Haertter S, Conolly SJ, Yusuf S, Eikelboom JW, et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:321-38. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.07.104>
- Douros A, Azoulay L, Yin H, Suissa S, Renoux C. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and risk of serious liver injury. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:1105. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.01.009>
- Poulsen BK, Grove EL, Husted SE. New oral anticoagulants: a review of the literature with particular emphasis on patients with impaired renal function. *Drugs.* 2012;72:1739. <https://doi.org/10.2165/11635730-000000000-00000>
- Turpie AG, Kreuz R, Llau J, Norrving B, Haas S. Management consensus guidance for the use of rivaroxaban – an oral, direct factor Xa inhibitor. *Thromb Haemost.* 2012;108:876. <https://doi.org/10.1160/TH12-03-0209>
- Gulseth MP, Wittkowsky AK, Fanikos J, Spinler SA, Dager WE, Nutescu EA, et al. Dabigatran etexilate in clinical practice: confronting challenges to improve safety and effectiveness. *Pharmacotherapy.* 2011;31:1232. <https://doi.org/10.1592/phco.31.12.1232>
- Nutescu E, Chuatrisorn I, Hellenbart E. Drug and dietary interactions of warfarin and novel oral anticoagulants: an update. *J Thromb Thrombolysis.* 2011;31:326. <https://doi.org/10.1007/s11239-011-0561-1>
- Powell JR. Are new oral anticoagulant dosing recommendations optimal for all patients? *JAMA.* 2015;313:1013. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.59>
- Bristol-Myers Squibb Pharma Company. Highlights of prescribing information. Disponível em: [http://packageinserts.bms.com/pi/pi\\_eliquis.pdf](http://packageinserts.bms.com/pi/pi_eliquis.pdf)
- Furugohri T, Isobe K, Honda Y, Kamisato-Matsumoto C, Sugiyama N, Nagahara T, et al. DU-176b, a potent and orally active factor Xa inhibitor: in vitro and in vivo pharmacological profiles. *Thromb Haemost.* 2008;6(9):1542-9. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2008.03064.x>

16. Zafar MU, Vorchheimer DA, Gaztanaga J, Velez M, Yadegar D, Moreno PR, et al. Antithrombotic effects of factor Xa inhibition with DU-176b: Phase-1 study of an oral, direct factor Xa inhibitor using an ex-vivo flow chamber. *Thromb Haemost.* 2007;98(4):883-8. <https://doi.org/10.1160/TH07-04-0312>
17. Lixiana. Summary of product characteristics. (European Medicines Agency). Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=Pages/medicines/human/medicines/002629/human\\_med\\_001874.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=Pages/medicines/human/medicines/002629/human_med_001874.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
18. Masumoto H, Yoshigae Y, Watanabe K, Takakusa H, Okazaki O, Izumi T, et al. In vitro metabolism of edoxaban and the enzymes involved in the oxidativo metabolism of edoxaban. *AAPS J.* 2010;12:1
19. Salazar DE, Mendell J, Kastrissios H, Green M, Carrothers TJ, Song S, et al. Modelling and simulation of edoxaban exposure and response relationships in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost.* 2012;107(5):925-36. <https://doi.org/10.1160/TH11-08-0566>
20. Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM, Crugnale SE, Bocanegra T, Mercuri M, et al. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compares with warfarin in patients with atrial fibrillation: design and rationale for the Effective aNticoagulation with factor xA next Generation in Atrial Fibrillation - Thrombolysis In Myocardial Infarction study 48 (ENGAGE AF-TIMI 48). *Am Heart J.* 2010;160(4):635-41. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.06.042>
21. Hylek EM, Held C, Alexander JH, et al. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: The ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2141. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.02.549>
22. Garcia DA, Crowther M. Management of bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants. *UpToDate.* 2018
23. Carson JL, Guyatt G, Heddle NM, Grossman BJ, Cohn CS, Fung MK, et al. Clinical practice guidelines from the AABB: red blood cell transfusion thresholds and storage. *JAMA.* 2016;316:2025-35. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.9185>
24. Contreras M. Consensus conferenc on platelet transfusion. Final statement. *Blood Rev.* 1998;12:239-40. [https://doi.org/10.1016/S0268-960X\(98\)90005-4](https://doi.org/10.1016/S0268-960X(98)90005-4)
25. Tummala R, Kavtaradze A, Gupta A, Ghosh RK. Specific antidotes against direct oral anticoagulants-a comprehensive review of clinical trials data. *Int J Cardiol.* 2016;214:292-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.03.056>
26. Wong H, Keeling D. Activate prothrombin complex concentrate for the prevention of dabigatran-associated bleeding. *Br J Haematol.* 2014;166:152-3. <https://doi.org/10.1111/bjh.12831>
27. Dibu JR, Weimer JM, Ahrens C, Manno E, Frontera JA. The role of FEIBA in reversing novel oral anticoagulants in intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2016;24:413-9. <https://doi.org/10.1007/s12028-015-0213-y>
28. Van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wiene W, Feuring M. Dabigatran etexilate-a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost.* 2010;103:1116-27. <https://doi.org/10.1160/TH09-11-0758>
29. Stangier J, Rathgen K, Stahle H, et al. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet.* 2010;49:259-68. <https://doi.org/10.2165/11318170-000000000-00000>
30. Schiele F, van Ryn J, Canada K, Newsome C, Sepulveda E, Park J, Nar H, et al. A specific antidote for dabigatran, functional and structural characterization. *Blood.* 2013;121:3554-62. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-11-468207>
31. Glund S, Stangier J, Schmohl M, Ganser D, Norris S, van Ryn J, et al. Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. *Lancet.* 2015;386:680-90. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60732-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60732-2)
32. Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, Karbarz MJ, Abe K, Lee G, et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med.* 2013;19:446-51. <https://doi.org/10.1038/nm.3102>
33. Connolly SJ, Milling TJ, Eikelboom JW, Gibson CM, Gold A, Curnutte JT, et al. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med.* 2016;375(12):1131-41. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607887>
34. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, et al. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. *N Engl J Med.* 2015;373(25):2413-24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510991>
35. Quintard H, Viard D, Drici MD, Ruetsch C, Samama CM, Ichai C. Idarucizumab administration for reversing dabigatran effect in na acute kidney injured patient with bleeding. *Thromb Haemost.* 2017;117(1):196-7. <https://doi.org/10.1160/TH16-06-0445>
36. Ansell JE, Bakhru SH, Laulicht BE, Steiner SS, Grosso M, Brown K, Dishy V, et al. Use of PER977 to reverse the anticoagulants effect of edoxaban. *N Engl J Med* 2014; 371: 2141-2
37. J. E. Ansell, S. H. Bakhru, B. E. Laulicht et al., "Use of PER977 to reverse the anticoagulant effect of edoxaban," *New England Journal of Medicine*, vol. 371, no. 22, pp. 2141-2142, 2014



# Qual o Diagnóstico?

## APRESENTAÇÃO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 82 anos, branca, com história de fibrilação atrial paroxística (FA) há vários anos, com crises de palpitação com duração variável entre poucos minutos e várias horas, sem controle clínico, com uso de betabloqueadores e diltiazem. Apresentava queixas de cansaço aos esforços moderados, sem dor precordial ou síncope, com progressiva astenia e indisposição. Informou três internações prévias para cardioversão química de FA.

Apresentava antecedente de hipertensão arterial sistêmica, hipotireoidismo e doença aterosclerótica do coração, tendo sido submetida a angioplastia coronariana em 2014 com colocação de *stent* não farmacológico, sem infarto prévio. Vinha em uso regular de irbesartana 300 mg, clopidogrel 75 mg e levotiroxina 75 mcg. Ao longo dos últimos oito meses, houve piora das crises de FA, passando a fazer uso de propafenona em doses crescentes, inicialmente 150 mg BID, sem melhora dos sintomas, passando para 300 mg BID e atualmente 750 mg/dia (300 – 150 – 300 mg, distribuídos de 8/8 horas), sem controle das palpitações e com sensação de mal-estar e fraqueza.

Em exame físico, apresentava-se em bom estado geral, sem anormalidades significativas. Sua pressão arterial estava em 135/80 mmHg, com frequência cardíaca de 72 bpm, ritmo irregular por presença de extra-sístoles, bulhas normofonéticas em dois tempos e discreto sopro sistólico em foco mitral.

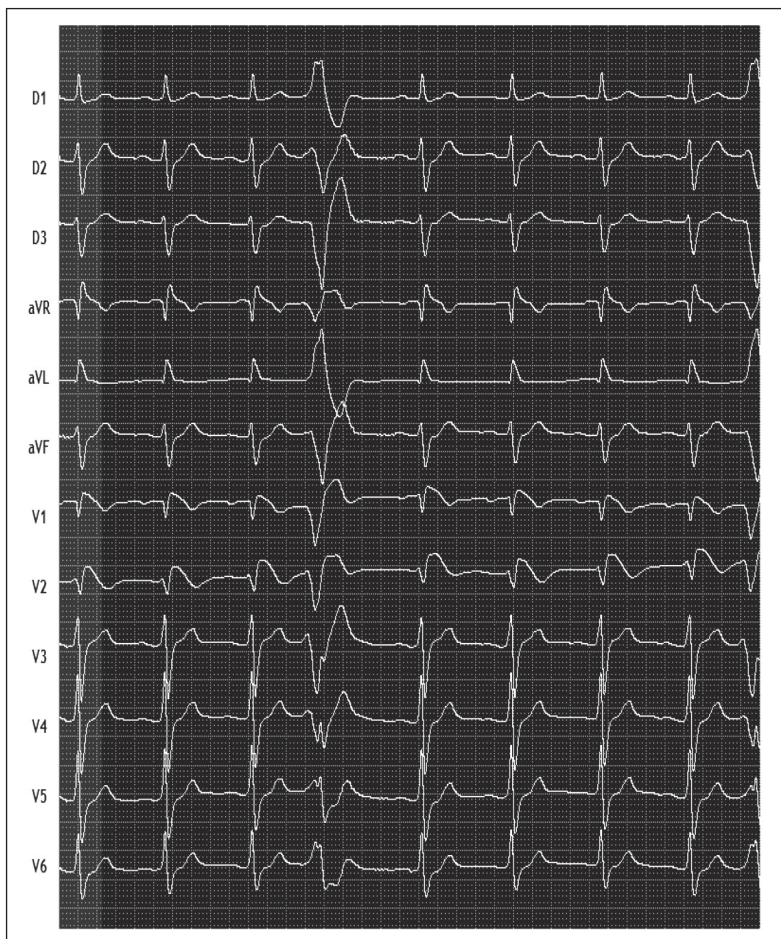
Os exames laboratoriais estavam dentro dos valores de normalidade. Trazia ecodopplercardiograma com ventrículo esquerdo (VE) com dimensões e contratilidade segmentar normais, fração de ejeção de 68%, discreta hipertrofia concêntrica do VE, átrio esquerdo com aumento discreto (44 mm), alteração da distensibilidade do VE, presença de insuficiência mitral discreta e ausência de hipertensão arterial pulmonar ou dilatação de câmaras direitas. Holter de 24 horas realizado um mês antes da consulta mostrava presença de ritmo sinusal, frequência mínima de 49, máxima de 86, com média de 64 bpm, presença de ectopias atriais raras (29 isoladas, 1 episódio de taquicardia atrial com 5 batimentos e frequência atrial de 108 bpm), ectopias ventriculares raras (78 isoladas, sem pares ou taquicardias ventriculares) com bloqueio AV do primeiro grau durante o sono, QRS com duração no limite máximo da normalidade (0,12 s) e alterações não isquêmicas da repolarização ventricular.

Seu eletrocardiograma (Fig. 1) apresentava presença de ritmo sinusal, discreto distúrbio da condução interatrial (duração da onda P de 125 ms), intervalo AV no limite superior da normalidade (0,20 s), QRS com 125 ms de duração e presença de extra-sístoles ventriculares isoladas. Chamou bastante a atenção a presença de alterações da repolarização ventricular, com supradesnivelamento do segmento ST nas derivações V1 e V2, com concavidade descendente “em sela” e inversão das ondas T. Essas alterações nos pareceram bastante sugestivas do padrão correspondente da síndrome de Brugada (SBr).

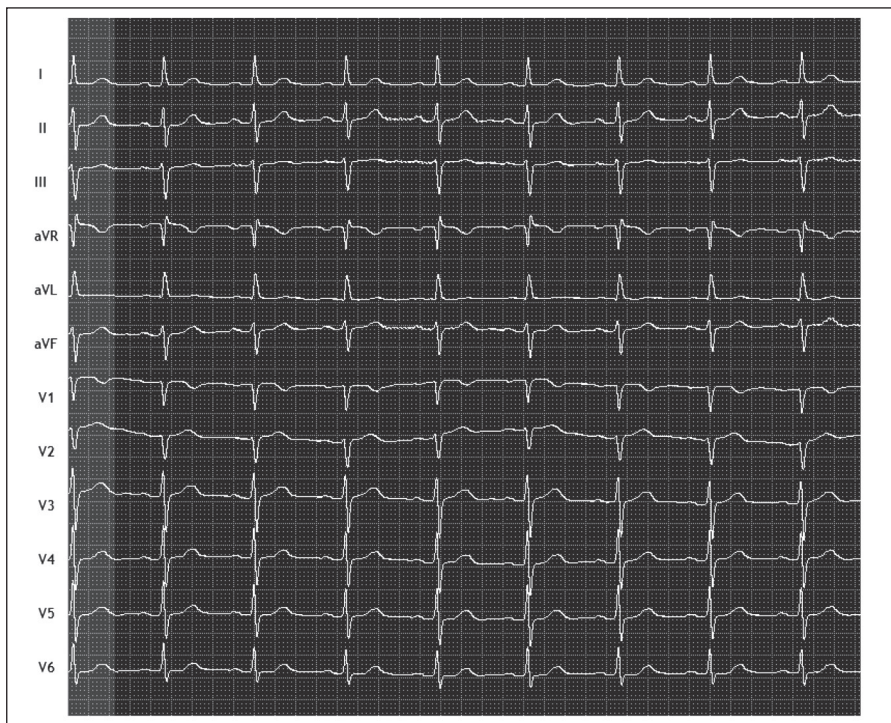
Nessa ocasião, optou-se pela suspensão da propafenona e introdução da amiodarona. Essa decisão baseou-se tanto na ineficiência do fármaco no controle das crises de FA quanto na interpretação de que a propafenona poderia ter algum papel no padrão eletrocardiográfico da SBr (ver discussão abaixo). Ainda, a prevenção de acidentes tromboembólicos foi otimizada, com a troca do clopidogrel por anticoagulante oral. A paciente não aceitou a sugestão de tratamento da FA por ablação por cateter.

Quinze dias após a troca da medicação antiarrítmica, a paciente retornou ao consultório, sendo realizado novo eletrocardiograma, apresentado na Fig. 2, com nítido desaparecimento do padrão de SBr.

A paciente apresentou grande melhora clínica, permanecendo por mais de dois anos sem recorrência clínica da FA, com controle através de Holter seriados sem alterações significativas, mantendo o padrão eletrocardiográfico livre do padrão de SBr.



**Figura 1.** Traçado de eletrocardiograma de 12 derivações na primeira consulta ambulatorial, em uso de propafenona 750 mg/dia.



**Figura 2.** Traçado de eletrocardiograma de 12 derivações, obtido 15 dias após a suspensão da propafenona, substituída por amiodarona.

## DISCUSSÃO

A síndrome de Brugada (SBr) é uma entidade clínica caracterizada pela presença de padrão de distúrbio da condução pelo ramo direito, supradesnívelamento do segmento ST nas derivações precordiais direitas, risco de taquiarritmias ventriculares severas e de morte súbita cardíaca em pacientes com coração estruturalmente normal<sup>1,2</sup>. Na sua fisiopatologia, há nítida compreensão de presença de doença geneticamente determinada, envolvendo genes responsáveis pelo transporte de íons de sódio, potássio e cálcio pela membrana celular dos cardiomiócitos<sup>2</sup>. Trinta por cento dos pacientes com SBr apresentam mutação no gene SCN5A, responsável pela subunidade alfa dos canais de sódio, sendo que mais de 20 outras mutações podem estar envolvidas na sua manifestação fenotípica.

As alterações típicas do eletrocardiograma na SBr podem sofrer alterações dinâmicas dependentes de diversos fatores, como balanço autonômico, febre ou uso de fármacos.

As manifestações eletrocardiográficas clássicas da SBr podem apresentar-se espontaneamente ou ser desmascaradas pela administração endovenosa de drogas antiarrítmicas da classe I, como ajmalina, procainamida, flecainida ou pilsicainide. Quando o padrão eletrocardiográfico da SB é inconclusivo nas condições basais (SBr tipos 2 e 3) e torna-se típico após a sensibilização química (SBr tipo 1), classificamos como “SBr tipo 1 droga-induzida”. Essa manobra é utilizada rotineiramente nos laboratórios de eletrofisiologia para diagnóstico e estratificação de risco na SBr.

No entanto, o desenvolvimento de padrão eletrocardiográfico de “SBr droga-induzida” como consequência de efeito adverso de fármacos é muito menos conhecido e discutido<sup>5</sup>. De fato, diversos relatos na literatura têm demonstrado que, da mesma maneira que algumas drogas podem prolongar o intervalo QT e gerar a chamada “síndrome do QT longo adquirido”, alguns fármacos podem provocar manifestações clínicas e eletrocardiográficas compatíveis com a SBr tipo 1<sup>3-5</sup>. Entre os fármacos envolvidos na ocorrência do padrão fenotípico de “SBr droga-induzida”, estão as drogas antiarrítmicas da classe IC (propafenona, flecainida e pilsicainide, sendo que no Brasil somente a propafenona é comercializada), antidepressivos tricíclicos e tetracíclicos, agentes anestésicos/analgésicos (bupivacaína, propofol, procaína), antipsicóticos (lítium), antieméticos (metoclopramida). Cocaína e álcool também estão entre as drogas que podem induzir ao padrão de SBr. Uma lista completa dos fármacos potencialmente envolvidos na “SBr droga-induzida” pode ser encontrada no site [www.brugadadrugs.org](http://www.brugadadrugs.org).

Alguns autores discutem a importância clínica da “SBr droga-induzida”, havendo interpretações de que esses casos representam simplesmente “fenocópia” do padrão clínico da SBr tipo 1 espontânea, ou seja, a manifestação eletrocardiográfica droga-induzida não teria o mesmo significado clínico. No entanto a maioria dos autores prefere ter cautela até que o real papel clínico desses casos esteja definido, preferindo o termo “SBr droga-induzida”<sup>3-6</sup>. Há relatos de que após uma parada cardiorrespiratória abortada, tanto a presença de SBr espontânea quanto de droga-induzida pode ter significados clínicos semelhantes<sup>7</sup>.

Uma importância prática da compreensão da chamada “SBr droga-induzida” é que muitos pacientes portadores de canalopatias como a SBr (manifesta ou latente), síndrome do QT curto, síndrome do Ponto J, entre outras, podem cursar com fibrilação atrial e ser tratados com propafenona, passando a manifestar risco aumentado de arritmias ventriculares potencialmente graves<sup>6,8</sup>. Ainda não há consenso se todas as manifestações de “SBr droga-induzida” apresentam o mesmo significado prognóstico, havendo relatos de que fármacos diferentes e em doses diferentes podem apresentar riscos distintos de desenvolvimento de arritmias ventriculares<sup>9</sup>.

## RESPOSTA

No presente momento, acreditamos que os pacientes que se apresentem com padrão clínico ou eletrocardiográfico compatível com SBr devam ser investigados sobre o eventual uso de fármacos que possam ser responsáveis pelo quadro e, caso essa informação seja positiva, suspender o uso de tal fármaco. Foi o que ocorreu com a paciente analisada neste artigo, diagnosticada como “SBr droga-induzida”, que foi revertida após a suspensão da propafenona.

Pacientes com diagnóstico confirmado ou suspeito de SBr devem receber a orientação de que vários fármacos podem gerar graves problemas clínicos. A divulgação de websites como [www.brugadadrugs.org](http://www.brugadadrugs.org) pode ajudar na prevenção de sérias complicações. Conhecer o potencial de risco da chamada “SBr droga-induzida” nos faz acreditar que é mandatória a realização de eletrocardiograma de 12 derivações em pacientes que iniciem o uso dos fármacos suspeitos de desmascarar casos latentes desse tipo de canalopatia, da mesma forma como fazemos com drogas com o poder de prolongar o intervalo QT. Na prática cardiológica, ter esse cuidado quando se prescreve a propafenona, um dos fármacos mais utilizados no tratamento da FA10, torna-se ao nosso ver um cuidado mais do que recomendável, mas indispensável.

## REFERÊNCIAS

1. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: A distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20(6):1391-6. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(92\)90253-J](https://doi.org/10.1016/0735-1097(92)90253-J)
2. Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, et al. HRS/EHRA/APHS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart Rhythm.* 2013;10(12):1932-63. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.05.014>
3. Antzelevitch C, Yan GX, Ackerman MJ, Borggrefe M, Corrado D, Guoe J. et al. J-Wave syndromes expert consensus conference report: emerging concepts and gaps in knowledge: endorsed by the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHS), the European Heart Rhythm Association (EHRA), the Heart Rhythm Society (HRS), and the Latin American Society of Cardiac Pacing and Electrophysiology (Sociedad Latino-Americana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología [SOLAECE]). *Europace* 2017;19(4):665-94. <https://doi.org/10.1016/j.joa.2016.07.002>
4. Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, et al. HRS/EHRA/APHS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart Rhythm.* 2013;10(12):1932-63. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.05.014>
5. Ramalho DD, Freitas J. Drug-induced life-threatening arrhythmias and sudden cardiac death: A clinical perspective of long QT, short QT and Brugada syndromes. *Rev Port Cardiol.* 2018;37(5):435-46. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2017.07.010>
6. Nagayama T, Nagase S, Kamakura T, Wada M, Ishibashi K, Inoue YY, et al. Clinical and Electrocardiographic Differences in Brugada Syndrome with Spontaneous or Drug-Induced Type 1 Electrocardiogram. *Circ J.* 2019;83(3):532-9. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-18-0643>
7. Turker I, Ai T, Itoh H, Horie M. Drug-induced fatal arrhythmias: Acquired long QT and Brugada syndromes. *Pharmacol Ther.* 2017;176:48-59. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.05.001>
8. Li L, Ruan Y, Liu N, Zhao O, Zhang M, Li X, et al. “Pill-in-the-Pocket” Treatment of Propafenone Unmasks ECG Brugada Pattern in an Atrial Fibrillation Patient with a Common SCN5A R193Q Polymorphism. *Front Physiol.* 2019;10(356):1-8. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00353>
9. Delise P, Allocca G, Sitta N, Migliore F, Dagradi F, Spazzolini C, et al. Cardiac arrest and Brugada syndrome: Is drug-induced type 1 ECG pattern always a marker of low risk? *Int J Cardiol.* 2018;254:142-145. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.10.118>
10. Magalhães LP, Figueiredo MJO, Cintra FD, Saad EB, Kuniyishi RR, Teixeira RA, et al. II Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. *Arq Bras Cardiol.* 2016;106(4):1-22.

## AUTORES

Eduardo Rodrigues Bento Costa<sup>1,\*</sup>, Vagner Rossato Pegoraro<sup>1</sup>, Andreza Chaguri Vellenich<sup>1</sup>

Costa ERB  <https://orcid.org/0000-0002-3342-5369>

**1.** CardioRitmo – São José dos Campos/SP – Brasil.

**\*Autor correspondente:** [educosta.cardiol@uol.com.br](mailto:educosta.cardiol@uol.com.br)

# Comparação entre 2 Métodos de Fixação de Marcapasso Provisório Transvenoso: FIX-IT Trial

Comparison of Two Transvenous Temporary Pacemaker Fixation Methods: FIX-IT Trial

Raoni de Castro Galvão<sup>1,2\*</sup>, Bruno Papelbaum<sup>1,2</sup>, Raquel Almeida Lopes Neves<sup>1,2</sup>, Fabricio Mantovani Cezar<sup>1,2</sup>, Luciene Dias de Jesus<sup>1</sup>, Jaqueline Correia Padilha<sup>1</sup>, Carlos Eduardo Duarte<sup>1,2</sup>, Jose Tarcísio Medeiros de Vasconcelos<sup>1,2</sup>, Silas dos Santos Galvão-Filho<sup>1,2</sup>

## ORCID IDs

Galvão RC  <https://orcid.org/0000-0001-5541-2684>

Papelbaum B  <https://orcid.org/0000-0001-7154-7001>

Neves RAL  <https://orcid.org/0000-0003-2619-0036>

Cezar FM  <https://orcid.org/0000-0002-4907-724X>

Jesus LD  <https://orcid.org/0000-0003-0434-2756>

Padilha JC  <https://orcid.org/0000-0002-8761-6013>

Duarte CE  <https://orcid.org/0000-0001-6671-0820>

Vasconcelos JTM  <https://orcid.org/0000-0002-5152-2648>

Galvão-Filho SS  <https://orcid.org/0000-0001-5236-164X>

## RESUMO

**Introdução:** A necessidade de marcapasso provisório (MPP) transita por diversos cenários. Alguns pacientes necessitam do dispositivo para completar um tratamento de infecção, recuperar o ritmo após infarto do miocárdio ou enquanto aguardam liberação do dispositivo definitivo pela operadora de saúde. Independentemente da técnica de passagem do MPP, a boa fixação do eletrodo é fundamental, evitando-se deslocamentos e necessidade de reposicionamento, entre outras complicações. **Objetivo:** Comparar duas formas de fixação de MPP, uma sob fixação direta na pele e outra mantendo-se o introdutor venoso conectado à proteção plástica por todo cabo-eletrodo do marcapasso. **Métodos:** Randomizaram-se 40 pacientes, 20 em cada grupo. Registraram-se dados referentes ao tempo do procedimento, posição do cabo-eletrodo, limiares de comando, sensibilidade e complicações. Consideraram-se como desfecho primário a necessidade de reposicionamento ou troca do MPP transvenoso e secundário qualquer complicação sem a necessidade de reposicioná-lo. **Resultados:** Não houve diferenças significativas na duração total do procedimento entre os grupos na posição inicial do eletrodo e na via de acesso utilizada. O grupo com a proteção plástica apresentou desfecho primário maior (60%) em relação ao grupo de fixação direta (20%;  $p = 0,0098$ ). Não houve diferenças em relação ao desfecho secundário ( $p = 1,0$ ). O grupo com proteção plástica também apresentou mais complicações totais em relação ao outro grupo ( $p = 0,0262$ ). **Conclusão:** A fixação direta do cabo-eletrodo do marcapasso se mostrou mais segura em relação à fixação com proteção plástica, reduzindo complicações como deslocamentos do cabo-eletrodo que necessitem de reposicionamento ou troca desse, sem aumento no tempo do procedimento.

**PALAVRAS-CHAVE:** Marcapasso artificial; Estimulação cardíaca artificial; Sutures.

## ABSTRACT

**Introduction:** the necessity for temporary pacemaker (TP) goes through several scenarios. Some patients require the device to complete an infection treatment, regain the pace after myocardial infarction, or while awaiting the release of the definitive device by the health care provider. Regardless of the TP passage technique, good electrode fixation is essential, avoiding dislocation and the necessity for repositioning, among other complications. **Objective:** to compare two forms of TP fixation, one under direct fixation to the skin and the other keeping the venous introducer connected to the plastic protection through the pacemaker electrode lead. **Methods:** Forty patients were randomized, 20 in each group. Data regarding the procedure time, electrode lead position, command thresholds, sensitivity, and complications were recorded. The primary outcome considered was the necessity for repositioning or exchange of transvenous TP and secondary any complication without the necessity to reposition it. **Results:** There were no significant differences in the total duration of the procedure between the groups in the initial position of the electrode and the access route used. The group with plastic protection had a higher primary outcome (60%) than the direct fixation group (20%;  $p = 0.0098$ ). There were no differences regarding the secondary outcome ( $p = 1.0$ ). The group with plastic protection also had more total complications compared to the other group ( $p = 0.0262$ ). **Conclusion:** Direct fixation of the pacemaker electrode lead was safer concerning the fixation with plastic protection, reducing complications such as electrode dislocation requiring repositioning or replacement without increasing the procedure time.

**KEYWORDS:** Artificial pacemaker; Artificial heart stimulation; Sutures.

1. Centro Avançado de Ritmologia e Eletrofisiologia – São Paulo/SP – Brasil.

2. Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo – São Paulo/SP – Brasil.

\*Autor correspondente: raoni.castrogalvao@yahoo.com.br

Recebido: 04 Mar 2019 | Aceito: 07 Mar 2019

Editor seção: J Tarciso Medeiros de Vasconcelos



## INTRODUÇÃO

A necessidade de marcapasso definitivo transita por diversos cenários, sendo que alguns pacientes precisam permanecer sob o uso de marcapasso provisório (MPP) seja para completar um tratamento de infecção, recuperar o ritmo após infarto do miocárdio ou mesmo aguardando a liberação do dispositivo definitivo pela operadora de saúde.

A taxa de implantes de marcapassos por milhão de habitantes no Brasil é substancialmente inferior à de países vizinhos, apesar do progressivo aumento no total de implantes desses dispositivos na última década<sup>1</sup>. O envelhecimento populacional e as consequentes doenças degenerativas do sistema excito-condutor cardíaco aumentarão a demanda por implante desses dispositivos num futuro próximo. A crise econômica atual e o subfinanciamento crônico do Sistema Único de Saúde (SUS), em contrapartida, prejudicarão o atendimento dessa crescente demanda. Esse cenário culminará em uma maior quantidade de pacientes internados em serviços de urgências aguardando implantes de dispositivos cardíacos eletrônicos. Muitos desses pacientes permanecem dias, semanas e até meses internados, grande parte em uso de MPP transvenosos (TVs). Portanto, técnicas de implantes desses sistemas de maneira prática, garantindo estimulação ventricular com segurança e evitando complicações futuras, tornam-se fundamentais.

Diversas técnicas de implante de MPPs TVs já foram descritas: (i) sob visão direta, com auxílio de radioscopia; (ii) com auxílio de eletrograma intracavitário; (iii) às cegas, com passagem do cabo-eletrodo sob estimulação com máxima energia<sup>2,3</sup>. Há a descrição de implante de marcapassos temporários utilizando eletrodo de fixação ativa e conectados a um gerador de marcapasso definitivo externo a pele; no entanto, o material necessário para essa modalidade de implante não está disponível na grande maioria dos serviços de urgência<sup>4,5</sup>.

Não há definição sobre a melhor forma de implante. Há pouco material em literatura comparando as técnicas<sup>6,7</sup>, cabendo ao médico escolher, de acordo com sua experiência, não apenas a forma de passagem, mas também a maneira de fixação do cabo-eletrodo. Em contrapartida, é importante minimizar possíveis complicações relativas ao procedimento, tais como as relacionadas à punção venosa, infecções, perfurações do miocárdio, arritmias, deslocamento de eletrodo, entre outros<sup>2</sup>.

Neste estudo, comparar-se-ão duas técnicas de fixação de cabos-eletrodos de MPP, avaliando diversas variáveis, incluindo deslocamento e perda de comando.

## MÉTODOS

Realizou-se estudo randomizado unicêntrico, dividindo 40 pacientes que necessitavam de implante de MPP TV em caráter de urgência em dois grupos, sendo 20 em cada braço. Os pacientes eram randomizados tão logo concordassem e assinassem o termo de consentimento. Previamente à randomização, o projeto foi submetido e aprovado pelo comitê de ética da instituição (CAAE: 57695016.4.0000.5483, Número do Parecer: 1.754.718).

O grupo 1 foi submetido à fixação direta do cabo-eletrodo sobre a pele, sem auxílio de introdutor, tampouco de capa de proteção plástica (Fig. 1). No grupo 2, mantiveram-se o cabo-eletrodo com o introdutor vascular conectado à respectiva capa de proteção plástica do material de passagem do MPP (Fig. 2).



Figura 1. Fixação direta.



Figura 2. Fixação com proteção plástica.

A fixação do cabo-eletrodo do grupo 1 foi realizada com fio nylon 3.0. Terminado o posicionamento do eletrodo no coração, retirou-se o introdutor venoso e em seguida realizou-se a fixação inicial na inserção do cabo-eletrodo na pele com um ponto em U seguido por três bailarinas comuns (sem dar ponto na pele) intercaladas com outras três com ponto na pele, onde a extremidade agulhada do fio foi cruzada dando um pequeno ponto na pele por debaixo do eletrodo. Ao término de cada bailarina, bem como no ponto em U inicial, realizou-se um nó duplo seguido de outros dois nós simples. A distância da inserção do cabo-eletrodo até a última bailarina foi sempre inferior a 2 centímetros.

Os pacientes do grupo 2 não tiveram seus cabos eletrodos fixados diretamente à pele, mas mantidos com o respectivo introdutor vascular presente no material disponível para passagem, e esse fora conectado com a proteção plástica ao redor do cabo-eletrodo, fixando o conjunto (cabo-eletrodo e proteção plástica) através de uma trava em sua extremidade oposta ao introdutor. Manteve-se apenas um ponto fixando o introdutor com a pele. Não houve sutura do cabo-eletrodo diretamente à pele, envolvendo a proteção plástica.

O material utilizado até o 20º paciente randomizado foi um cateter de estimulação bipolar temporária da Dispomedica® (Hamburgo, Alemanha) de 6F, sem fixação ativa no miocárdio, dispendo de introdutor vascular não valvulado. A partir do 21º paciente, utilizaram-se uma atualização do mesmo material, disposto, então, de introdutor vascular valvulado. Importante ressaltar que em ambos os grupos o curativo final foi realizado mantendo a porção externa do cabo-eletrodo enrolada e presa com material adesivo (micropore, esparadrapo etc.) de modo a evitar tração acidental direta sobre o ponto de inserção na pele (grupo 1) ou sobre o introdutor (grupo 2).

Utilizaram-se três técnicas de passagem do MPP: a primeira através de visão direta por radioscopia em laboratório de hemodinâmica, a segunda à beira-leito com auxílio de eletrogramas intracavitários e a terceira também à beira-leito, porém às cegas, sem auxílio desses eletrogramas. O modo de passagem do MPP não foi randomizado. Deu-se preferência pela passagem do MPP com auxílio da radioscopia em laboratório de hemodinâmica. No entanto, a critério da equipe e dependendo da urgência e/ou gravidade do caso, realizou-se a passagem à beira-leito com ou sem auxílio dos eletrogramas intracavitários.

Coletaram-se informações referentes à idade dos pacientes, à fonte pagadora, aos dias de internação no hospital até à randomização, à proveniência de outro serviço, ao uso de MPP prévio, ao uso de antibiótico prévio, ao motivo do implante do MPP, ao modo de passagem, à via de acesso, à posição final do eletrodo e ao tempo de procedimento. Ao término da passagem, realizava-se a avaliação inicial quanto à sensibilidade e ao limiar de comando. Essa avaliação foi repetida duas vezes por dia durante todos os dias em que o paciente esteve em uso desse dispositivo. Fixou-se a data limite para uso do MPP em 15 dias. Após esse período, caso o paciente ainda necessitasse de estimulação temporária, um novo MPP seria implantado em substituição ao anterior e o seguimento do paciente no estudo se encerrava (Fig. 3). Todos os pacientes submetidos ao implante do MPP foram encaminhados à unidade de terapia intensiva (UTI) do mesmo hospital e lá permaneceram sob cuidados padronizados enquanto necessitavam da estimulação temporária. Radiografia de tórax foi realizada diariamente para controle do posicionamento do cabo-eletrodo com eletrocardiograma (ECG).

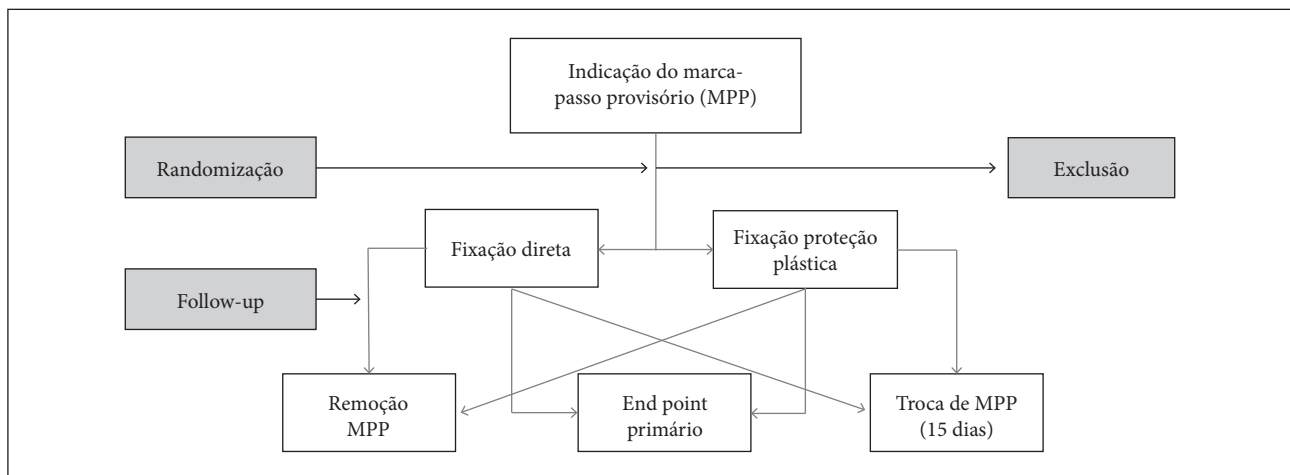


Figura 3. Desenho do estudo.

O desfecho primário foi definido como qualquer complicação em que houvesse necessidade de troca ou reposicionamento do cabo-eletrodo do marcapasso. Definiram-se como desfecho secundário quaisquer complicações em que não houve a necessidade de troca ou reposicionamento.

Os dados coletados foram submetidos à análise estatística com profissional da área. Realizaram-se análises estatísticas por meio do teste qui quadrado e do teste não paramétrico de Mann-Whitney *U*, sendo definidos como resultado estatisticamente significativo aqueles com valor de *p* inferior a 0,05.

## RESULTADOS

Randomizaram-se 40 pacientes entre outubro/2016 e julho/2017 em um único serviço, dividindo 20 pacientes em cada braço (grupo 1: fixação direta; grupo 2: fixação

com proteção plástica). A randomização foi realizada tão logo a passagem de MPP fosse indicada, imediatamente após o consentimento informado dos pacientes. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em relação à idade, sexo, fonte pagadora, tempo de internação no hospital antes da randomização, proveniência de outro serviço, uso de MPP prévio, uso de antibiótico prévio e ritmo de escape (Tabela 1). Mesmo tendo a preferência na passagem do MPP sob visão direta em hemodinâmica, não houve diferenças significativas entre os grupos em relação ao modo de passagem do MPP. Apenas um caso de passagem às cegas à beira-leito foi observado no grupo 2, após o paciente apresentar parada cardiorrespiratória por hipóxia e evoluir com assistolia após reanimação cardiopulmonar.

A via acesso mais utilizada foi a veia subclávia direita, uma preferência do serviço, de modo a manter o lado esquerdo livre para implante do dispositivo definitivo. No entanto, também foram utilizadas as veias subclávia esquerda e as jugulares interna direita e esquerda, a depender da condição

Tabela 1. *Baseline* dos pacientes.

	Fixação direta (grupo 1)	Fixação proteção plástica (grupo 2)	p-valor
Idade (anos)	71,55 (53-90)	74,65 (64-84)	0,34
Sexo	75% (15) masculino 25% (5) feminino	70% (14) masculino 30% (6) feminino	0,7233
Fonte pagadora	55% SUS, 35% saúde suplementar, 5% particular, 5% sócio	70% SUS, 25% saúde suplementar, 5% sócio	0,7411
Tempo de internação até randomização (dias)	3,3 (0-39)	2,45 (0-15)	0,966
Proveniência de outro serviço	8 pacientes (40%)	13 pacientes (65%)	0,1134
MPP prévio	8 pacientes (40%)	7 pacientes (35%)	0,744
Tempo com MPP (dias)	11,33 (2-35)	12 (2-22)	0,52
ATB prévio	7 pacientes (35%)	6 pacientes (30%)	0,7357
Tempo de ATB prévio (dias)	5,71 (0-20)	6,17 (0-13)	0,774
Indicação de passagem de MPP	55% BAVT, 20% BAV 2°G, 15% DNS, 5% assistolia, 5% outros	70% BAVT, 15% BAV 2°G, 5% DNS, 5% pré-operatório, 5% outros	0,7743
Modo de passagem de MPP	70% escopia, 30% EIC	60% escopia, 35% EIC, 5% às cegas	0,7411
Veia de acesso	60% VSCD, 30% VSCE, 10% VJID	75% VSCD, 15% VSCE, 5% VJID, 5% VJIE	0,5013
Posição do eletrodo	40% ápice VD, 30% subtricuspídeo, 15% septo baixo, 10% septo médio, 5% parede lateral VD	40% subtricuspídeo, 25% ápice VD, 10% VSVD, 10% septo baixo, 5% septo médio, 5% parede lateral VD, 5% sem informação	0,7257
Tempo de procedimento (min)	30% 16-30 min, 30% 31-45 min, 15% 46-60 min, 15% 1-15 min, 10% +60 min	35% 16-30 min, 30% 31-45 min, 25% 1-15 min, 10% +60 min,	0,5376

ATB = antibiótico; BAV 2°G = bloqueio atrioventricular de 2° grau; BAVT = bloqueio atrioventricular total; DNS = doença do nó sinusal; EIC = ecocardiograma intracardíaco; MPP = marcapasso provisório; SUS = Sistema Único de Saúde; VD = ventrículo direito; VJID = veia jugular interna direita; VJIE = veia jugular interna esquerda; VSCD = veia subclávia direita; VSCE = veia subclávia esquerda; VSVD = via de saída de VD.



clínica do paciente e da via de acesso disponível no momento do implante. Apesar disso, não foram observadas diferenças significativas em relação à via de acesso utilizada entre os grupos (Tabela 1).

A posição inicial do eletrodo também foi avaliada; nos casos dos MPP implantados à beira-leito, essa avaliação era realizada com radiografia de tórax em três incidências. Apesar da posição inicial predominante no grupo 1 ser o ápice de ventrículo direito (VD) e no grupo 2 a região subtricuspídea, também não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em relação à posição inicial do cabo-eletrodo do MPP (Tabela 1).

Todos os implantes foram realizados por pelo menos dois membros da equipe, sendo um com experiência no procedimento. Apesar do tempo total do procedimento ter sido ligeiramente maior no grupo 1, justificado pelo tempo necessário para fixação direta do cabo-eletrodo à pele, não houve diferenças significativas quanto à duração total do procedimento entre os grupos (Fig. 4, Tabela 1).

A média dos valores de comando iniciais do MPP também foi analisada. O valor foi ligeiramente menor no grupo 2 em relação ao grupo 1: 0,93V vs. 1,53V ( $p = 0,01$ ) (Fig. 5). A análise da sensibilidade inicial foi prejudicada pelas peculiaridades entre cada paciente e ao fato de alguns não apresentarem frequência cardíaca de escape passível de análise da sensibilidade, portanto não se levou em consideração essa variável no estudo.

O desfecho primário, ou seja, qualquer complicação que levou à troca ou reposicionamento do cabo-eletrodo, foi significativamente superior no grupo 2 em relação ao grupo 1 ( $p = 0,0098$ ) (Fig. 6). Em todos os pacientes que apresentaram o desfecho primário, houve deslocamento do eletrodo com perda de captura ventricular em energia máxima. Um paciente do grupo 2 apresentou, além do deslocamento do

cabo-eletrodo com perda de comando ventricular, estimulação frênica em baixas energias, motivando o reposicionamento do MPP (Fig. 7). Não se observaram diferenças significativas entre os grupos em relação à quantidade de dias do implante do dispositivo até o desfecho primário.

Ainda em relação ao desfecho primário, analisou-se o resultado após a atualização do material realizada a partir do 21º paciente, coincidentemente restando 10 pacientes em cada grupo para serem randomizados. Apesar da maior quantidade de pacientes que atingiram o desfecho primário no grupo 2 em relação ao grupo 1 (70 vs. 30%), não foi

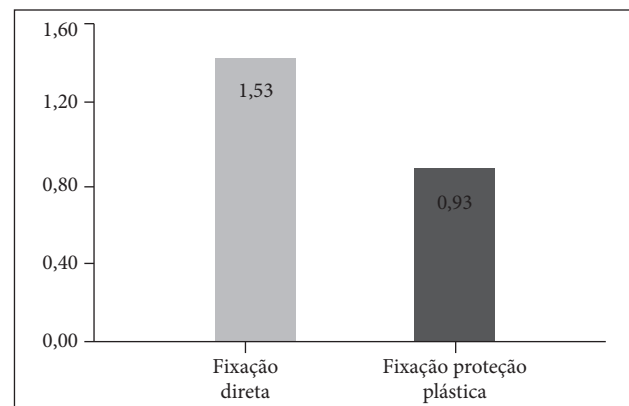


Figura 5. Média do limiar de comando inicial ( $p = 0,01$ ).

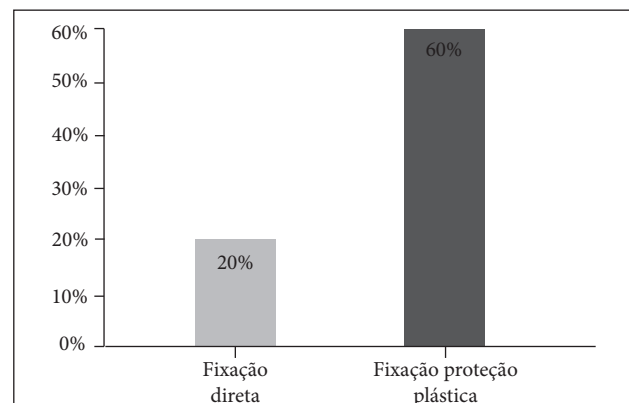


Figura 6. Desfecho primário ( $p = 0,0098$ ).

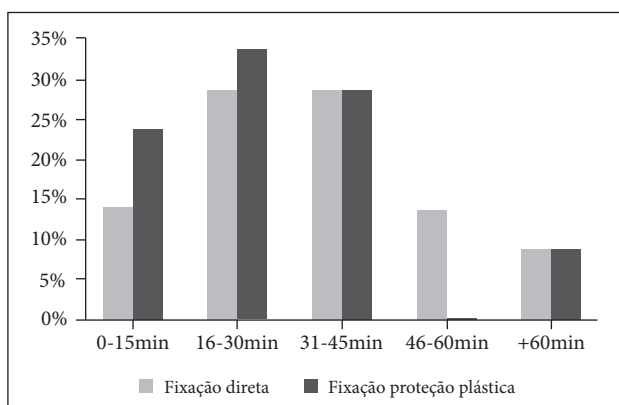


Figura 4. Tempo de procedimento ( $p = 0,5673$ ).

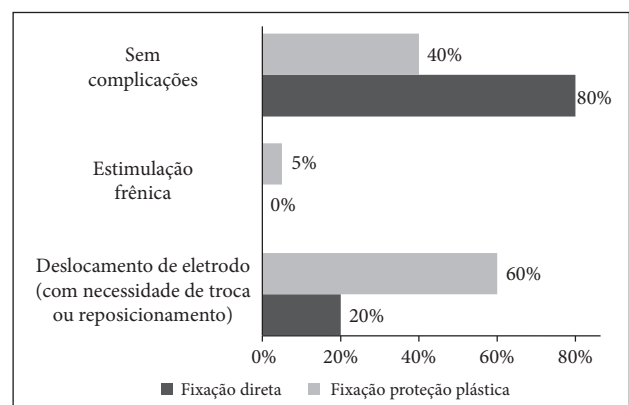


Figura 7. Complicações desfecho primário ( $p = 0,0225$ ).

observada diferença estatisticamente significativa nesse subgrupo ( $p = 0,074$ ) (Fig. 8).

Com relação ao desfecho secundário, não houve diferenças significativas entre os grupos ( $p = 1,0$ ) (Fig. 9). Entretanto, houve diferenças na causa que levou ao desfecho: enquanto no grupo 1 houve dois pacientes com deslocamento de cabo-eletrodo com necessidade de inversão de polaridade de estimulação, um pneumotórax e um hematoma no local de punção, no grupo 2 houve deslocamento de eletrodo em dois pacientes, sendo um com estimulação frênica em altas energias e outro com arritmias ventriculares muito

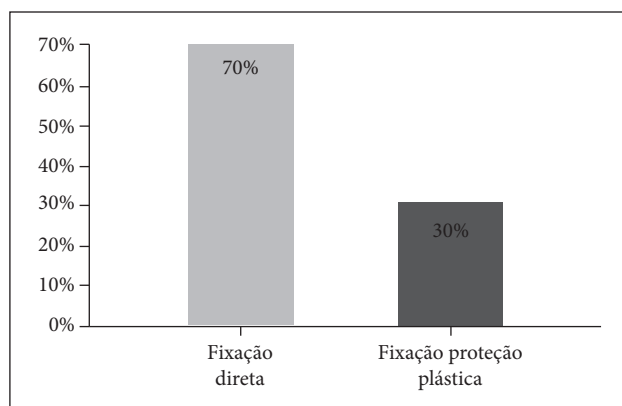


Figura 8. Desfecho primário após 20º paciente ( $p = 0,074$ ).

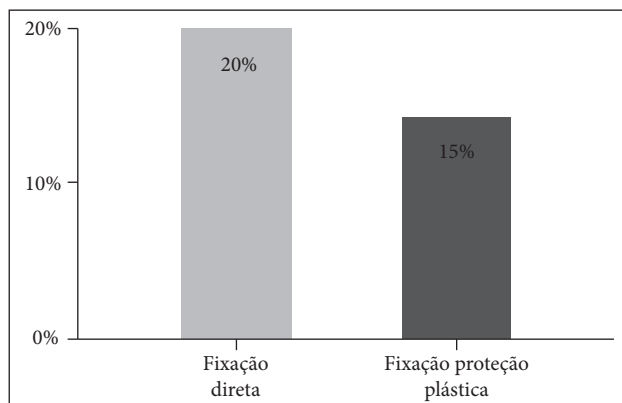


Figura 9. Desfecho secundário ( $p = 1,0$ ).

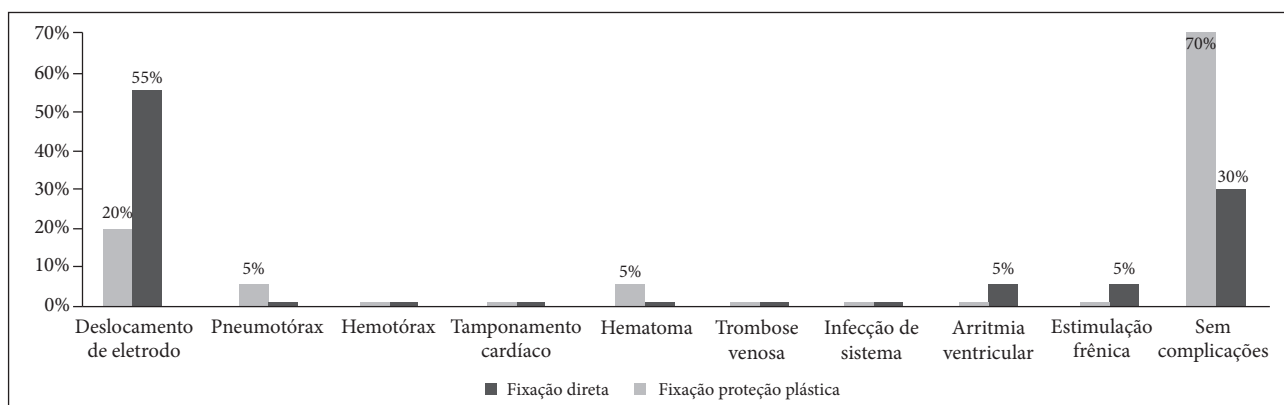


Figura 10. Combinação desfecho primário e secundário ( $p = 0,0262$ ).

frequentes pela presença do cabo-eletrodo. Somando-se todas as complicações que levaram aos desfechos primário e secundário, percebe-se que o deslocamento do cabo-eletrodo aparece como a complicação mais frequente ( $p = 0,0262$ ) (Fig. 10). Não houve pacientes com hemotórax, tamponamento cardíaco, trombose venosa ou infecção do sistema de estimulação temporária no presente estudo.

Houve o total de quatro óbitos durante o seguimento dos pacientes, sendo dois em cada grupo. Nenhum dos óbitos teve relação direta com o procedimento de implante de MPP, tampouco com problemas relacionados à estimulação cardíaca artificial temporária. No grupo 2, ambos os óbitos foram decorrentes de choque séptico secundário à pneumonia nosocomial, assim como um dos óbitos do grupo 1. O outro óbito desse grupo ocorreu devido a complicações decorrentes de choque cardiogênico.

## DISCUSSÃO

O presente estudo revelou que pacientes que tiveram o MPP fixado diretamente na pele apresentaram menor desfecho primário, isto é, qualquer complicação que resultasse na troca ou reposicionamento do cabo-eletrodo em relação ao grupo que teve o MPP fixado com o conjunto proteção plástica e introdutor vascular. Observa-se a quantidade muito maior de deslocamentos de eletrodo no grupo 2 em relação ao grupo 1, comprovando que o método de fixação do MPP com apenas a proteção plástica e o introdutor vascular aumentam o risco para deslocamentos. É importante ressaltar que todos os pacientes que atingiram o desfecho primário apresentaram deslocamento do eletrodo, o que torna essa complicação a mais comum no cenário dos MPPs. Como anteriormente descrito, após o 20º paciente randomizado,

houve atualização do material utilizado, dispondo de um novo introdutor vascular valvulado que, em tese, ajudaria na estabilização do cabo-eletrodo do MPP pelo atrito desse com a borracha da válvula (principalmente nos pacientes do grupo 2). O resultado da análise desse subgrupo mostrou que, apesar da tendência maior de deslocamentos e, conseqüentemente, desfecho primário no grupo 2 após a atualização do material utilizado, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. No entanto, cabe salientar que, nesse subgrupo, utilizou-se apenas uma amostra de 10 pacientes em cada braço do estudo, o que perde seu poder estatístico na análise.

Optou-se por não utilizar cabos eletrodos de fixação ativa neste estudo, uma vez que esses eletrodos não estão disponíveis na grande maioria dos serviços, e sim um eletrodo de fixação passiva de uma marca muito presente no mercado nacional. Assim, procurou-se retratar a realidade disponível na grande maioria dos serviços de terapia intensiva e emergência.

A análise do tempo total de implante do MPP entre os grupos também foi relevante. A hipótese inicial era que a retirada do introdutor vascular seguida dos pontos utilizados para fixação nos pacientes do grupo 1 implicaria em maior tempo de procedimento em relação ao grupo 2; no entanto, os resultados mostram que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação ao tempo total do procedimento (Tabela 2, Fig. 4). Cabe, nesse caso, realçar que os implantes de MPP foram realizados por um mínimo de duas pessoas, sendo no mínimo uma

com vasta experiência nesse procedimento, o que pode ter colaborado para essa similaridade entre os grupos.

Com relação ao limiar de comando inicial, apesar da diferença entre os grupos quanto à sua média (Fig. 5), é importante considerar que os valores, além de próximos, não determinaram o resultado da análise do desfecho primário, até porque o valor médio do grupo 2 foi inferior ao do grupo 1.

Se, por um lado, o trabalho unicêntrico limita a quantidade de pacientes randomizados no estudo, por outro os submete a cuidados padronizados da UTI do serviço, minimizando, assim, eventuais diferenças nos cuidados com o MPP no seguimento.

## CONCLUSÃO

Este é o primeiro trabalho que determina a melhor metodologia de fixação de MPP quando comparadas duas técnicas de fixação amplamente utilizadas. Conclui-se que, ante a necessidade do uso de MPP TV, a fixação direta do cabo-eletrodo à pele após implante endocavitário resulta em taxa significativamente menor de complicações, tais como deslocamentos de cabo-eletrodo, evitando a necessidade de reposicionamento ou troca do dispositivo. Cabe salientar que, para o maior poder estatístico na análise dos grupos (e dos subgrupos), é necessária maior quantidade de pacientes randomizados.

## REFERÊNCIAS

1. Pachón-Mateos JC, Pereira WL, Batista Junior WD, Mateos JCP, Mateo EIP, Vargas RNA, et al. Registro brasileiro de marcapassos, ressinchronizadores e desfibriladores. *Relampa*. 2013;26(1):39-49
2. Pachón-Mateos JC. Marcapasso cardíaco provisório: indicações e procedimentos empregados no controle de doentes graves. *Rev Bras Marcapasso e Arritmia*. 1990;3(3):94-9
3. Shah B, Awan ZA. Temporary pacemakers implantation: do we need fluoroscopy? *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2015;27(2):284-6
4. Maciąg A, Syska P, Oręziak A, Przybylski A, Broy B, Kołsut P, et al. Long-term temporary pacing with an active fixation lead. *Kardiol Pol*. 2015;73(12):1304-9. <https://doi.org/10.5603/KP.a2015.0093>
5. Kawata H, Pretorius V, Phan H, Mulpuru S, Gadiyaram V, Patel J, Steltzner D, et al. Utility and safety of temporary pacing using active fixation leads and externalized reusable permanent pacemakers after lead extraction. *Europace*. 2013;15(9):1287-91. <https://doi.org/10.1093/europace/eut045>
6. Purohit M, Kaarne M. Sutureless fixation of temporary pacing wire. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2004;12(3):270-1. <https://doi.org/10.1177/021849230401200321>
7. Pinneri F, Frea S, Najd K, Panella S, Franco E, Conti V, et al. Echocardiography-guided versus fluoroscopy-guided temporary pacing in the emergency setting: an observational study. *J Cardiovasc Med*. 2013;14(3):242-6. <https://doi.org/10.2459/JCM.0b013e32834eefcb>

# Modulação da Contratilidade Cardíaca

## Modulation of Heart Contractility

Tiago Luiz Silvestrini<sup>1\*</sup>, Rafael de March Ronsoni<sup>1</sup>, Celso Salgado<sup>2</sup>

### ORCID IDs

Silvestrini TL  <https://orcid.org/0000-0002-5714-7308>

Ronsoni RM  <https://orcid.org/0000-0001-7135-9844>

Salgado C  <https://orcid.org/0000-0002-2715-2448>

### RESUMO

Pacientes com insuficiência cardíaca (IC) vêm se beneficiando da terapia elétrica por meio de marcapassos convencionais quando associada à bradicardia e à terapia de ressincronização cardíaca ou com fração de ejeção rebaixada e presença de QRS maior que 150 ms, principalmente na presença de bloqueio de ramo esquerdo. Outros grupos de pacientes com IC apresentam limitações ao tratamento com eletroterapia. No entanto, um conceito antigo tem tomado espaço no tratamento de um grupo de pacientes que fica fora das diretrizes nacionais e internacionais para eletroterapia na IC: a modulação da contração cardíaca. Este artigo tem como objetivo apresentar a revisão das evidências científicas já produzidas e publicadas acerca dessa nova modalidade de tratamento da IC.

**PALAVRAS-CHAVE:** Insuficiência cardíaca; Marcapasso artificial; Terapia por estimulação elétrica.

### ABSTRACT

Patients with heart failure (HF) are being benefited by electric therapy through conventional pacemakers when associated to bradycardia and cardiac resynchronization therapy or with low ejection fraction and presence of QRS longer than 150 ms, mainly in the presence of left branch block. Other groups of patients with HF present limitations regarding electrotherapy. However, an old concept has gained space in the treatment of patients who are outside the national and international guidelines for electrotherapy in HF: the modulation of heart contractility. This article has the purpose of presenting a review of already produced scientific evidence regarding this new modality for HF treatment.

**KEYWORDS:** Heart failure; Artificial pacemaker; Electric stimulation therapy.

1. Instituto de Ritmologia Cardíaca – Itajaí/SC – Brasil.

2. Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Serviço de Marcapasso – Uberaba/MG – Brasil.

\*Autor correspondente: [tsilvestrini@hotmail.com](mailto:tsilvestrini@hotmail.com)

Recebido: 30 Set 2018 | Aceito: 5 Jul 2019

Editor Associado: José Mario Baggio Junior

## INTRODUÇÃO

A eletroterapia vem auxiliando o tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca (IC) desde a década de 1990 e solidificou-se como opção no arsenal terapêutico para esses pacientes. Na década passada, importantes estudos demonstraram o benefício na qualidade de vida, na morbidade e na mortalidade da terapia de ressincronização cardíaca (TRC) e na redução da mortalidade pelo uso dos cardiodesfibriladores implantáveis (CDIs)<sup>1,2</sup>.

Com relação à melhora da qualidade de vida e dos parâmetros clínico, laboratorial e hemodinâmico, a TRC continua sendo a única opção terapêutica a ser utilizada para a maioria dos pacientes, quando houver indicação para implante de algum dispositivo artificial de estimulação cardíaca.

Porém, atualmente, apenas um grupo muito limitado de pacientes pode se beneficiar dessa terapia: aqueles com miocardiopatia dilatada com disfunção grave do ventrículo esquerdo (VE), QRS com duração maior que 130 ms (principalmente maior que 150 ms) e com sintomas associado a IC<sup>2</sup>.

A modulação da contratilidade cardíaca (MCC) por meio do implante de estimulador cardíaco artificial vem apresentando benefícios na qualidade de vida, teste de caminhada de seis minutos e parâmetros hemodinâmicos em um grupo de pacientes no qual a TRC não tem indicação convencional, como aqueles com sintomas incapacitantes, com QRS com duração menor que 130 ms e fração de ejeção (FE) entre 25 e 45%<sup>3</sup>.

## DISPOSITIVO IDEALIZADO PARA MODULAÇÃO DA CONTRATILIDADE

Trata-se de um dispositivo com estrutura semelhante ao de um marcapasso cardíaco convencional. Existem três conexões, uma para o cabo-eletrodo atrial e duas para os cabos-eletrodos ventriculares a serem implantados no septo interventricular do ventrículo direito (VD). Os cabos-eletrodos são os mesmos da estimulação cardíaca convencional. O dispositivo tem um carregador externo de bateria utilizado para recarregá-la em média uma vez a cada três ou quatro semanas e um programador específico (Fig. 1)<sup>3</sup>.

O implante do dispositivo é muito semelhante ao de um marcapasso convencional, com o cabo-eletrodo atrial implantado no apêndice atrial ou parede lateral e os cabos-eletrodos ventriculares no septo interventricular na região

médio-septal, com distância mínima de 2 cm entre as pontas desses cabos-eletrodos. Os testes realizados são os mesmos para avaliação de cabos-eletrodos convencionais, nos quais se busca, como melhor parâmetro, uma boa sensibilidade do sinal ventricular<sup>3</sup> (Figs. 2 e 3).

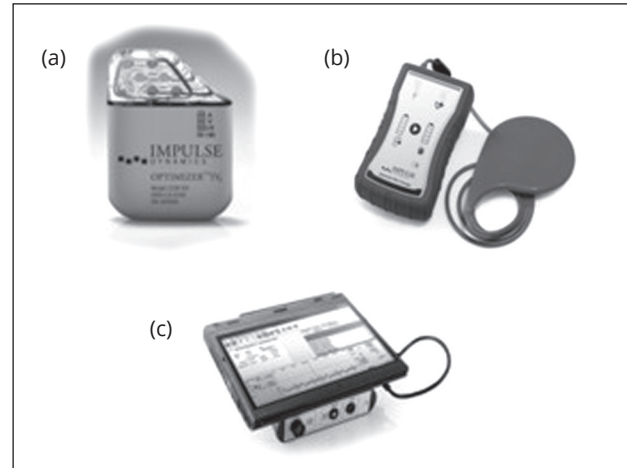


Figura 1. (a) gerador de pulsos Optimizer IVs; (b) Carregador externo utilizado para recarga da bateria e (c) programador do dispositivo.

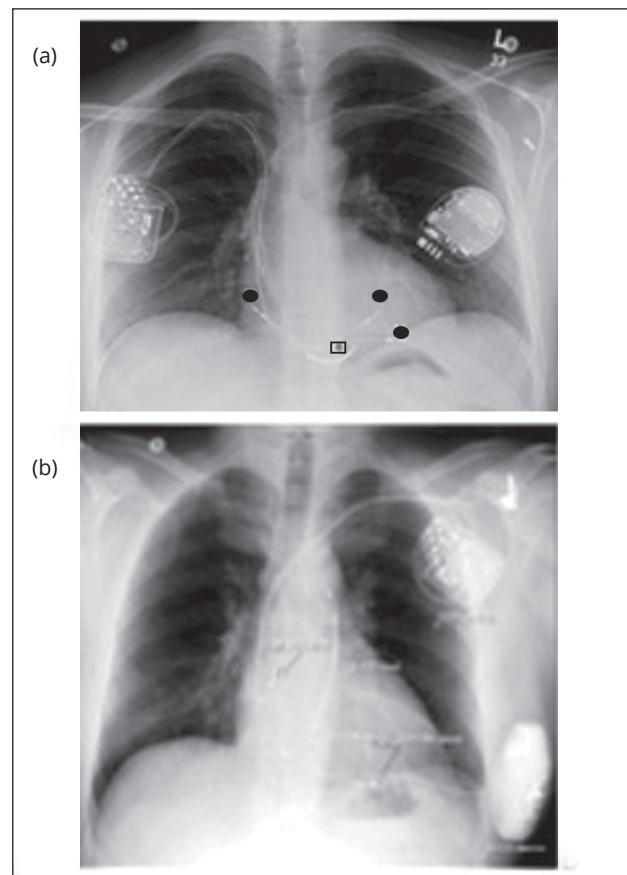
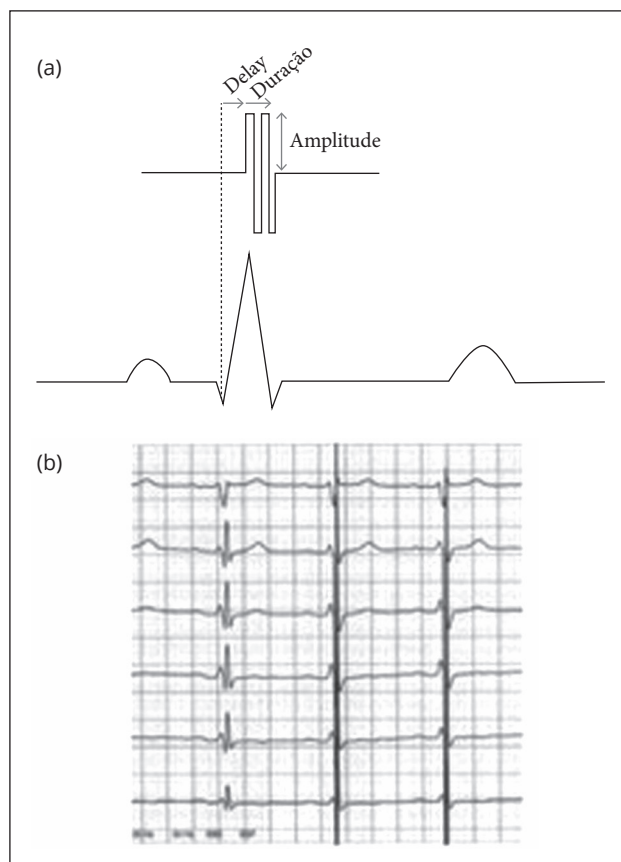


Figura 2. (a) radiografia pós-implante de paciente com CDI unicameral implantado a esquerda e MCC implantado a direita (círculos pretos demonstrando as pontas dos cabos-eletrodos do MCC e quadrado preto demonstrando a ponta do cabo-eletrodo do CDI). (b) radiografia pós implante de CDI subcutâneo e MCC, ambos em hemitórax esquerdo.



**Figura 3.** (a) Desenho demonstrando os sinais bifásicos liberados pelo MCC após atraso pré-estabelecido para deflagrar durante o período refratário ventricular e desta maneira não provocar excitação ventricular. (b) ECG de superfície demonstrando um batimento antes do início da MCC e depois 2 batimentos após aplicação.

A MCC é realizada por meio da liberação de sinal bifásico de alta voltagem de 7,5 v com 22 ms de duração durante o período refratário absoluto<sup>3</sup>.

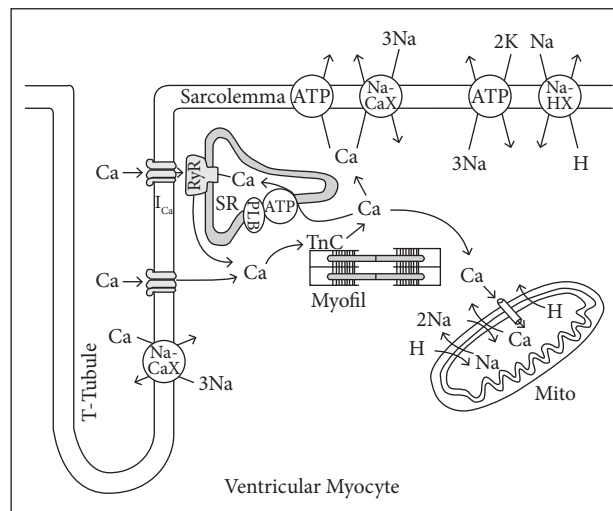
## FISIOLOGIA DO CÁLCIO NO CICLO DE CONTRATILIDADE-RELAXAMENTO CARDÍACO

Para compreender o mecanismo de ação desse novo dispositivo, é importante relembrar o papel do ciclo do cálcio no acoplamento excitação-contratilidade do músculo cardíaco. Isso tem especial importância na fase aguda e subaguda da ação da MCC.

O cálcio tem papel crucial na regulação das fases de contratilidade e relaxamento do músculo cardíaco. A associação entre os fluxos de cálcio e a ligação da contratilidade com a onda de excitação (acoplamento excitação-contração) estão razoavelmente bem compreendidas. A principal

hipótese está relacionada à liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático (RS)<sup>4,5</sup>.

Pequenas quantidades de cálcio entram e saem do cardiomiócito a cada ciclo cardíaco via membrana sarcoplasmática, e maior quantidade de cálcio chega ao citoplasma da célula a partir do RS (Fig. 4).



**Figura 4.** Diagrama esquemático dos fluxos de cálcio dentro do miócito durante o ciclo cardíaco.

Cada onda de despolarização cardíaca que percorre os miócitos pelos túbulos T abrem os canais de cálcio tipo L da membrana citoplasmática, próximos ao RS, ativando, assim, os canais de liberação de cálcio, chamados receptores ryanodine. A despolarização do miócito, portanto, libera relativamente grande quantidade de cálcio dentro do citosol em resposta à pequena entrada no cardiomiócito oriunda da despolarização. Esse processo eleva em 10 vezes a concentração de íon cálcio dentro do citosol. O resultado é o aumento da interação de íons cálcio com troponina C para iniciar o processo de contratilidade<sup>4,5</sup>.

## CANAIS DE LIBERAÇÃO DE CÁLCIO DO RS Receptores Ryanodine

Cada canal de cálcio tipo L do sarcolema controla um grupo de seis a 20 canais de liberação do RS por proximidade anatômica dos canais de cálcio dos túbulos T com os canais liberadores situados no RS. O canal liberador de cálcio é parte de uma complexa estrutura chamada receptor ryanodine<sup>4</sup>.

Os receptores ryanodine têm duas funções: 1) controlar os canais liberadores de cálcio do RS; e 2) atuar como arcabouço que contém uma série de proteínas-chave reguladoras para o complexo juncional. Essas proteínas incluem aquelas que

respondem pela fosforilação por meio da proteína quinase A (PKA) e sua proteína ancoradora AKAP<sup>4</sup>.

A inativação da liberação de cálcio pelo RS após seu aumento dentro do citosol não é bem compreendida e existem várias hipóteses para esse fenômeno: 1) o aumento da concentração de cálcio no citosol inibe o processo de liberação de mais cálcio; 2) o aumento da concentração de cálcio no citosol pode ativar uma bomba de captação de cálcio pelo RS; 3) o RS torna-se depletado de cálcio; e 4) o receptor ryanodine torna-se inativado, ficando resistente à concentração de cálcio. Independentemente do modo que ocorre, a queda da concentração de cálcio no citosol provoca o início da diástole<sup>4</sup>.

## CAPTAÇÃO DE CÁLCIO PELO RS POR MEIO DA CÁLCIO ATPase

Os íons cálcio são recaptados para dentro do RS por uma bomba de cálcio chamada SERCA que tem várias isomorfias, sendo a predominante no coração a SERCA2a<sup>4,5</sup>. Para cada ATP hidrolisado por essa enzima, dois íons cálcio são recaptados para dentro do RS. A fonte de energia é oriunda da geração de ATP do citosol pela glicólise. Importantes ligações entre a SERCA e a contratilidade cardíaca são encontradas. Por exemplo, na IC, a atividade da SERCA está diminuída<sup>4,5</sup>.

Phospholamban é o nome dado para os “receptores de fosfato”, e sua atividade é regida por um estado de fosforilação, processo que altera a configuração molecular da SERCA para promover sua atividade. Duas proteínas kinases maiores estão envolvidas nesse processo: uma é ativada pela PKA em resposta à estimulação beta-adrenérgica e AMP cíclico e outra pelos íons de cálcio e calmodulin que atuam em dois diferentes sítios de fosforilação. Quando a phospholamban responde à estimulação beta-adrenérgica do cardiomiócito por ganho da recaptação de cálcio pela SERCA dentro do retículo RS, aumentando a taxa de relaxamento, a maior ativação é a fosforilação do sítio da PKA. Adicionalmente, o aumento de estoques de cálcio dentro do RS corresponde ao aumento da quantidade de cálcio liberada pelo receptor ryanodine; em resposta, a subsequente onda de despolarização gera aumento na frequência e força de contração<sup>4</sup>.

O cálcio, recaptado para dentro do RS pela bomba de recaptação de cálcio, fica aí estocado antes da próxima liberação. A calceustrina, proteína que estoca o cálcio no

RS, fica na região do RS próximo aos túbulos T. O cálcio estocado pela calceustrina torna-se disponível para o processo de liberação assim que essa descarrega cálcio dentro da entrada interior do seu canal de liberação. Esse processo troca os íons cálcio liberados da entrada externa para dentro do citosol. A calreticulín é outra proteína estocadora de cálcio com estrutura e função similares à calceustrina<sup>4,6</sup>.

## CONTROLE DO SARCOLEMA DOS ÍONS CÁLCIO E SÓDIO Canais de Cálcio

O início do processo de excitação-contração ocorre pela abertura dos canais de cálcio tipo L na membrana sarcoplasmática. Esse canal é altamente seletivo ao cálcio e permite sua transferência para dentro do citosol no seu estado aberto, quando ocorre a despolarização da membrana<sup>4</sup>.

Após ser ativado (aberto) pela despolarização da membrana, o canal de cálcio é inativado (volta a ficar fechado) pelo: 1) aumento da voltagem durante a despolarização em um potencial mais positivo do que durante a ativação; e 2) aumento da concentração interna de cálcio, especialmente o fluxo de cálcio do receptor ryanodine que empurra a concentração desse, presente no espaço subsarcolemal interno, para próximo da entrada dos canais L dos tubos T para ajudar a terminar o fluxo de corrente<sup>4,5</sup>.

## Bombas de Íons e Trocadores de Íons

Para contrabalancear a entrada de cálcio dentro da célula cardíaca a cada ciclo, a mesma quantidade deve sair por um dos dois processos: 1) o cálcio pode ser trocado por sódio pela troca sódio-cálcio; e 2) pela bomba de cálcio por consumo de ATP que o transfere para fora da célula contra um gradiente de concentração<sup>4</sup>.

Na IC, as mudanças no ciclo do cálcio são fundamentais para a piora da contratilidade do músculo cardíaco. Os estoques de cálcio da RS são severamente depletados devido à combinação de efeitos negativos: 1) diminuição da atividade da SERCA; e 2) fuga de cálcio na fase diastólica associada à hiperfosforilação e função anormal do receptor ryanodine. Essas alterações provocam depleção de cálcio no RS, diminuição da liberação no RS, escape diastólico de cálcio e aumento desse no citosol. Além disso, a ação dos canais de cálcio tipo L estão reguladas para baixo<sup>4</sup>.

## MECANISMO DE AÇÃO DO MCC

A ação da MCC está relacionada ao manejo do ciclo do cálcio na fase aguda. Cronicamente, a melhora da contratilidade cardíaca ocorre pelo incremento na fosforilação das vias regulatórias das chaves de cálcio, o que aumenta a contratilidade e restaura o padrão normal, que é o perfil do gene fetal da IC<sup>3</sup>.

### Aumento Agudo da Contratilidade

Estudos em faixas de tecidos de músculos papilares de coelhos e cães com IC produzida por embolização coronariana e músculo trabecular de pacientes com IC demonstram aumento da contratilidade e da FE com início da estimulação com modulador da contratilidade cardíaca<sup>7,8</sup>.

Entre os benefícios do ciclo do cálcio provocado pela MCC estão a regulação para cima dos canais de cálcio tipo L e a melhora da captação do cálcio dentro do RS, provocando aumento do influxo extracelular durante a contratilidade subsequente ao início da modulação e a liberação de cálcio desse retículo<sup>3</sup> (Fig. 5).

## EFEITOS CRÔNICOS NA IC

A modulação demonstrou melhora da FE, no volume sistólico, dP/dT de VE e retardo no aumento do volume diastólico e sistólico final do VE e do VD<sup>9</sup>.

A IC produz mudanças no fenótipo do cardiomiócito para um padrão mais juvenil via reversão para um programa de gene fetal. Dessa forma, há aumento da expressão de BNP (brain natriuretic peptide) e do trocador cálcio-sódio, com diminuição da expressão de SERCA2A, alpha-MHC (major histocompatibility complex) e phospholamban. O uso crônico de MCC em animais com IC causa remodelamento reverso do programa de gene fetal em direção, novamente, ao programa normal adulto<sup>10,11</sup>. Dessa forma, o ciclo do cálcio dentro do cardiomiócito é melhorado.

A regulação para cima da SERCA e a maior fosforilação da phospholamban aumentam a captação de cálcio pelo RS, resultando em maior liberação no batimento subsequente e, portanto, aumentando a contratilidade cardíaca.

Estudos demonstram que essas ações na mudança da expressão dos genes na regulação do cálcio nos cardiomiócitos são vistas duas horas após o início da estimulação, localmente, nos cardiomiócitos próximos à ponta do cabo-eletrodo<sup>14</sup>. Porém, após três meses de MCC, sítios distantes também demonstram os mesmos benefícios. Isso representa uma reversão geral da fisiopatologia da expressão do gene fetal na IC<sup>11,12</sup>.

### Estudos Clínicos

Mais de 3.000 pacientes ao redor do mundo receberam implante dos dispositivos de MCC. Vários estudos clínicos vêm confirmando os bons resultados dos estudos pré-clínicos e

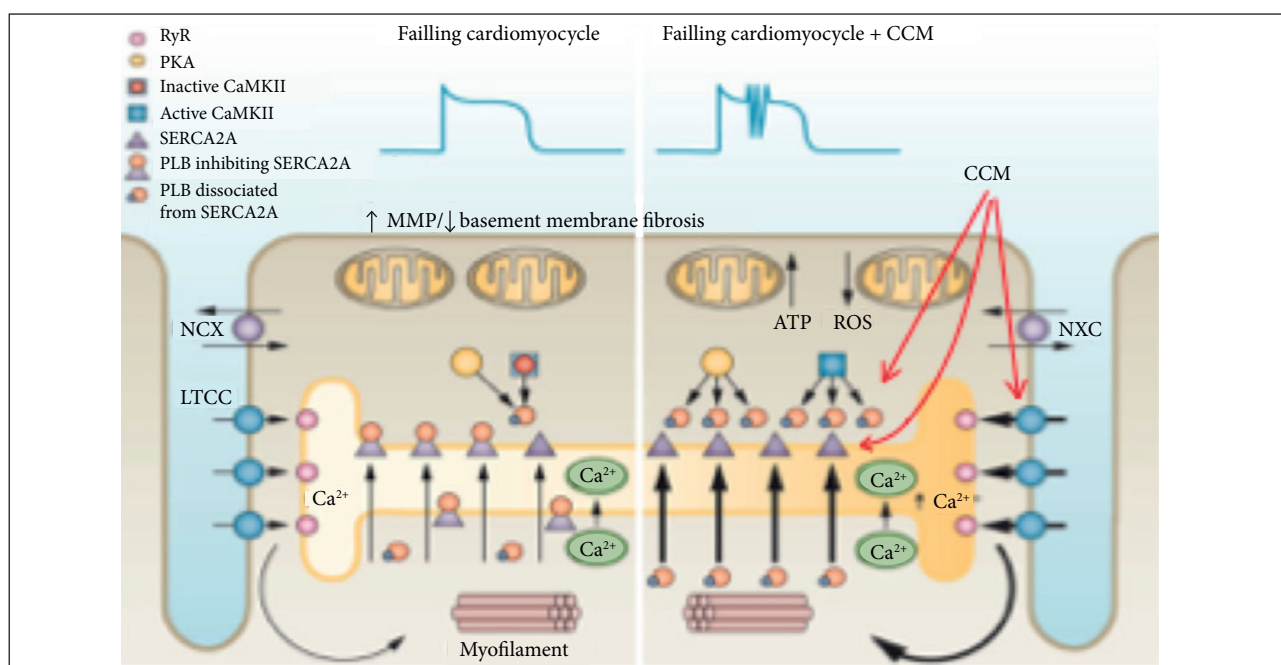


Figura 5. Diagrama esquemático do fluxo de cálcio no miocárdio doente (à direita) e do mecanismo de ação da MCC (à esquerda).



apontando na direção de que a MCC poderá trazer benefício além da terapia médica otimizada para IC<sup>3</sup>.

No primeiro grande estudo clínico em humanos, o FIX-HF-3, publicado em 2004, 25 pacientes, com idade média de 62 anos, submeteram-se ao implante de modulador da contratilidade cardíaca, com IC da classe funcional da *New York Heart Association* (CF NYHA) III, refratários ao tratamento medicamentoso otimizado. Ainda como critérios de inclusão, selecionaram-se pacientes com FE abaixo de 35% e largura de QRS menor ou igual a 130 ms. Doze pacientes tinham como doença de base miocardiopatia idiopática e 13 doença coronariana. A avaliação aguda foi dada pela dP/dT. Após implante, o gerador foi ativado três horas por dia por oito semanas<sup>13</sup>.

Em 23 de 25 pacientes, o dispositivo foi implantado com sucesso. Houve melhora significativa da CF NYHA de III para II em 15 pacientes e para I em 4 pacientes. A FE subiu de 22 para 28% e o escore de qualidade de vida para pacientes com IC de *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire* (MLHFQ) melhorou de 43 pontos para 25 pontos. O teste de caminhada de seis minutos subiu de 411 m para 465 m<sup>13</sup>.

Com relação a eventos adversos, nove pacientes apresentaram algum desconforto intermitente com a estimulação. Houve duas mortes não relacionadas ao dispositivo. Schmidinger et al.<sup>13</sup>, em posse desses resultados, concluíram que a MCC é uma técnica promissora para melhorar a função sistólica e sintomas de pacientes com IC refratária ao tratamento medicamentoso otimizado<sup>13</sup>.

Esses resultados impulsionaram a condução de um estudo clínico maior, o FIX-HF-4, publicado em 2008. Foram incluídos pacientes com IC sintomática (CF NYHA maior ou igual a II), de origem idiopática ou isquêmica, FE < 35% e pico de captação de oxigênio (VO<sub>2max</sub>) entre 10 e 20 mL O<sub>2</sub>/min/Kg. Os pacientes estavam em uso de máxima medicação tolerada para IC. Excluíram-se os pacientes com indicação para TRC convencional, com fibrilação atrial, infarto agudo do miocárdio no período de três meses antes da randomização, outras modalidades de doença coronariana, IC descompensada e arritmias ventriculares frequentes<sup>14</sup>.

Randomizaram-se 164 pacientes em dois grupos (1 e 2) durante dois períodos (fases 1 e 2), por 12 semanas em cada fase<sup>14</sup>.

No final de cada fase, realizou-se o seguinte protocolo: teste de estresse cardiopulmonar (com VO<sub>2max</sub>), MLHFQ, teste de caminhada de seis minutos e avaliação da CF NYHA<sup>14</sup>.

Os *endpoints* primários foram as medidas do VO<sub>2max</sub> e o MLHFQ ao final de cada fase, em cada grupo. *Endpoints* secundários foram mudanças da CF e teste de caminhada de seis minutos<sup>14</sup>.

O grupo 1 foi composto de 80 pacientes que inicialmente receberam o dispositivo ligado, enquanto o grupo 2 foi composto de 84 pacientes com dispositivo desligado. Na fase 2, os grupos receberam o tratamento oposto ao inicial<sup>14</sup>.

Durante a primeira fase, a VO<sub>2max</sub> aumentou similarmente em ambos os grupos; no entanto, na segunda fase, o VO<sub>2max</sub> continuou aumentando no grupo com tratamento ativo e diminuiu no grupo do dispositivo desligado<sup>14</sup>.

O MLHFQ melhorou em ambos os grupos na primeira fase, sendo maior no grupo com tratamento ativo, e continuou melhorando após *cross-over* no grupo em que o aparelho estava ligado, enquanto piorou no grupo em que o aparelho estava desligado<sup>14</sup>.

O teste de caminhada teve comportamento semelhante ao resultado do VO<sub>2max</sub> e a avaliação da CF teve melhora em ambos os grupos durante as duas fases<sup>17</sup> (Fig. 6).

Os autores concluíram que houve melhora consistente na tolerância ao exercício e qualidade de vida com MCC.

O estudo FIX-HF-5 foi o maior estudo realizado para avaliar a extensão da eficácia e a segurança do MCC. Foi realizado em 50 centros nos Estados Unidos da América e incluiu 428 pacientes CF NYHA III/IV, com QRS estreito e FE ≤ a 35% que foram randomizados para receber tratamento médico otimizado (TMO) (213 pacientes) versus TMO+MCC (215 pacientes). O *endpoint* primário de eficácia foi o limiar de ventilação anaeróbico e os secundários foram VO<sub>2max</sub> e MLHFQ após seis meses. O *endpoint* primário de segurança foi o teste de não inferioridade entre os grupos em 12 meses para o composto de todas as causas de mortalidade e hospitalização<sup>15</sup>.

Com relação ao *endpoint* composto de segurança, o grupo TMO apresentou 103 eventos nos 213 pacientes (48,4%) e o grupo TMO+MCC 112 eventos dentre os 215 pacientes (52,1%). Essa diferença ficou dentro do limite preestabelecido, encontrando, assim, *endpoint* de segurança para o tratamento com MCC<sup>15</sup>.

Quanto aos resultados de eficácia, o limiar de ventilação anaeróbico (*endpoint* primário de eficácia) diminuiu em ambos os grupos em 0,14 mL/kg.min após 24 semanas. O VO<sub>2max</sub> aumentou no grupo TMO+MCC e diminuiu no grupo TMO, com diferença encontrando significância estatística. O MLHFQ e NYHA melhoram mais significativamente no grupo TMO+MCC do que no grupo TMO. Houve

também melhora não significativa no teste de caminhada de seis minutos no grupo TMO+MCC<sup>15</sup>.

Esse estudo conseguiu encontrar o *endpoint* primário de segurança, porém não atingiu o *endpoint* primário de eficácia, que era a melhora no limiar de ventilação anaeróbico. Entretanto, houve melhora no  $VO_{2max}$  e na MLHFQ, assim

como na CF da NYHA. Esses dois últimos achados foram semelhantes aos encontrados em estudo que validou a utilização do uso dos dispositivos de TRC<sup>15</sup>.

Na análise de subgrupos, percebeu-se que pacientes em NYHA III e FE acima de 25% obtiveram os melhores resultados<sup>15</sup> (Fig. 7).

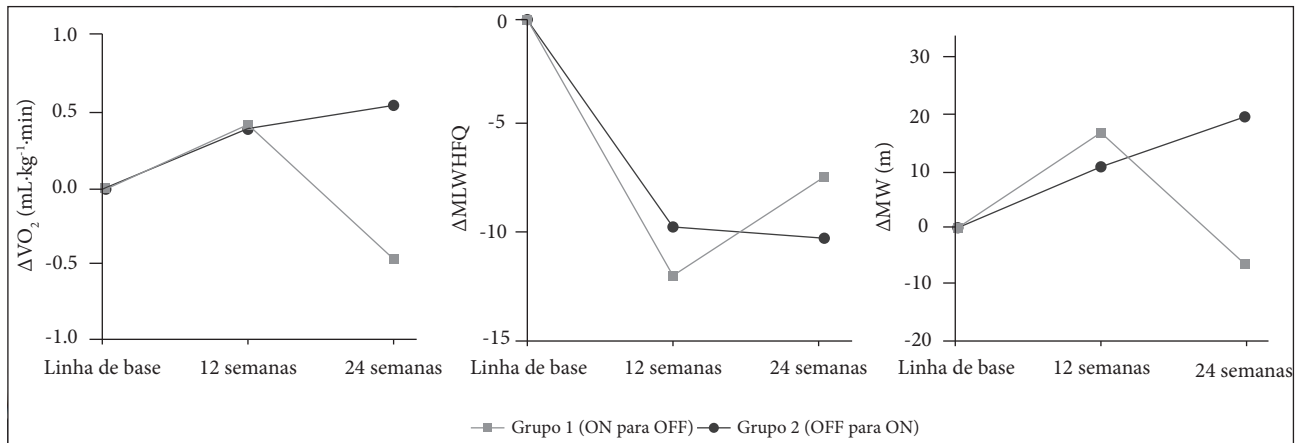


Figura 6. (a) Mudanças no  $VO_{2max}$  em cada grupo em comparação com seus respectivos valores de linha de base. Os resultados apresentados para os casos com dados completos; esses resultados concordam substancialmente com aqueles baseados em múltiplas atribuições. (b) Mudanças no *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire* em cada grupo em comparação com seus respectivos valores basais. Resultados apresentados para os casos com dados completos; esses resultados concordam substancialmente com aqueles baseados em múltiplas atribuições. (c) Mudanças no teste de caminhada de 6 minutos em cada grupo em comparação com seus respectivos valores basais<sup>17</sup>.

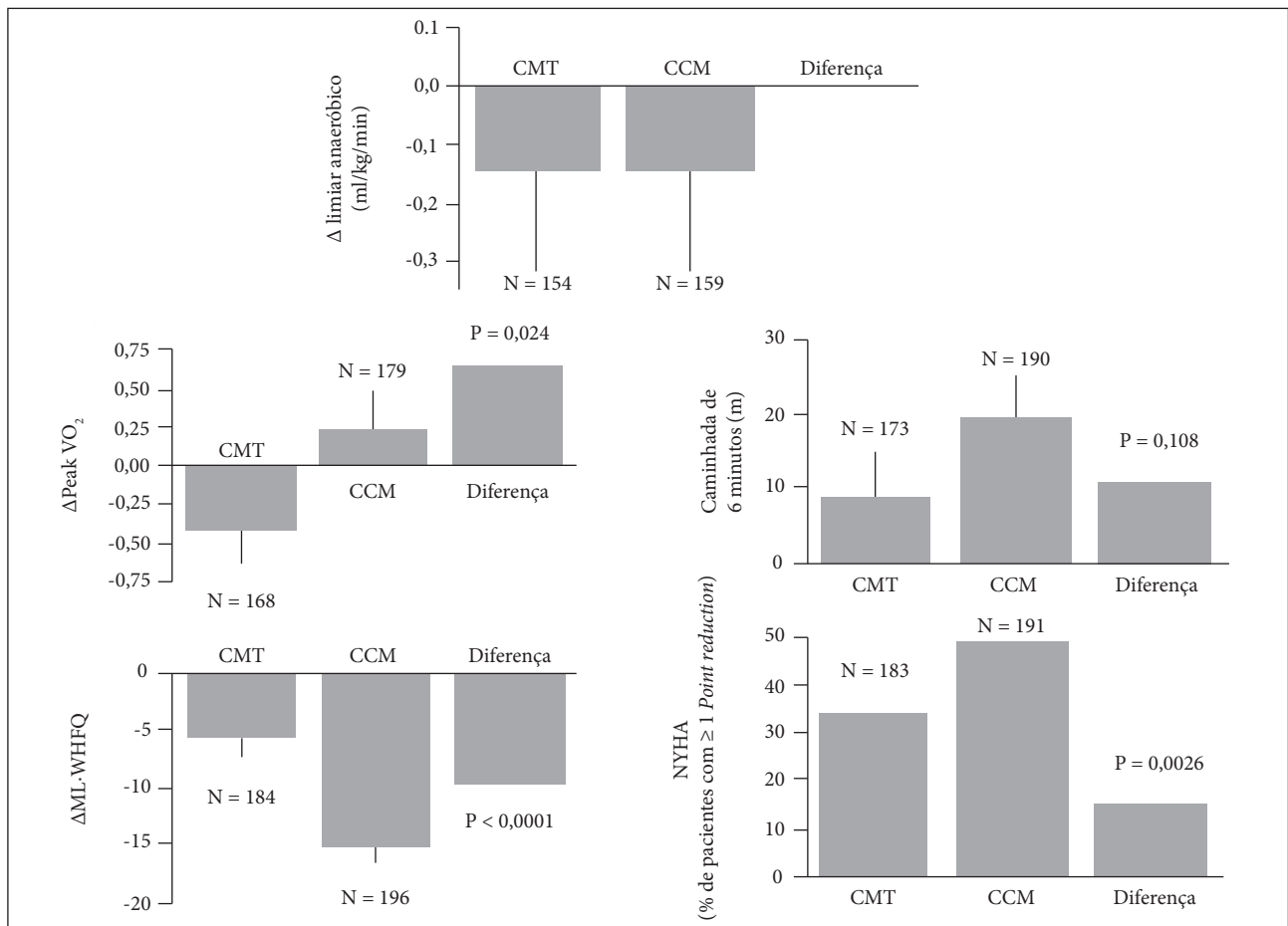


Figura 7. Gráficos com o resumo dos resultados do estudo FUX-HF-5.

A utilização desse *endpoint* primário (limiar de ventilação anaeróbio) para este estudo foi requerida pelo Food and Drug Administration (FDA), visto que se tratava de estudo não cego e medidas como qualidade de vida e tolerância aos exercícios são parâmetros subjetivos, sucessíveis ao efeito placebo<sup>15</sup>.

Os autores criticaram, dentre outros aspectos, esse fato e alegaram que, embora o limiar de ventilação anaeróbio seja um parâmetro objetivo de avaliação, não tem sido validado como *endpoint* em estudos de IC<sup>15</sup>.

Duas meta-análises sobre o tema foram publicadas. Em 2012, Cheuk-Man et al<sup>16</sup>, publicaram uma meta-análise sobre estudos controlados registrados no Cochrane, MEDLINE e EMBASE, comparando MCC com TMO ou tratamento *sham*. Os resultados de interesse foram todas as causas de mortalidade, todas as causas de hospitalização e efeitos adversos. Três estudos randomizaram 641 pacientes e a análise dessa população demonstrou que, comparado com controle, a MCC não diminuiu de forma estatisticamente significativa a mortalidade e a hospitalização e, em contrapartida, também não aumentou a risco de efeitos adversos<sup>16</sup>.

Outra meta-análise, publicada em 2014 por Giallauria et al.<sup>17</sup>, tendo como base de dados a mesma população da publicação anterior, utilizaram os *endpoints* primários de VO<sub>2max</sub>, teste de caminhada de seis minutos e qualidade de vida aferida pelo questionário MLHFQ. Essa análise conclui que, comparada ao tratamento padrão para IC, a MCC melhorou significativamente o VO<sub>2max</sub>, a distância percorrida no teste de seis minutos e a qualidade de vida aferida pelo MLHFQ (Fig. 8).

### Resultados em Longo Prazo

Quatro publicações apresentaram resultados em longo prazo na mortalidade dos pacientes tratados com MCC. Schau et al.<sup>21</sup> avaliaram retrospectivamente 54 pacientes submetidos a implante de MCC entre 2003 e 2010. Os pacientes apresentavam disfunção ventricular moderada a severa, NYHA III/IV e FE média de 23%. Em seguimento de três anos, 24 pacientes faleceram (18,4% por ano). A mortalidade foi equivalente à previsão esperada para essa população pelo modelo de predição de mortalidade para IC de Seattle Heart Failure Model (*SHFM*).

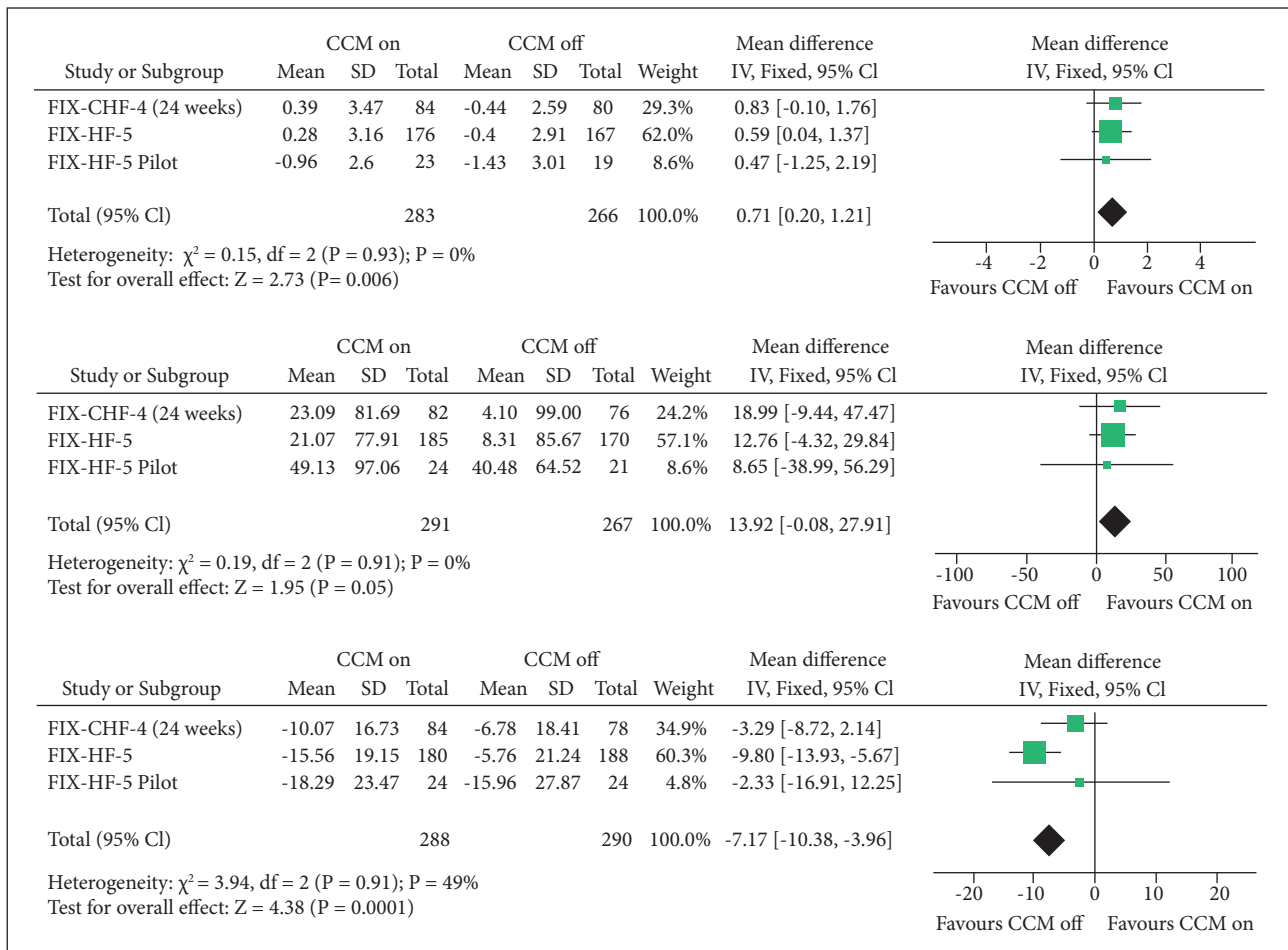


Figura 8. Tabelas dos resultados das mudanças no VO<sub>2max</sub> (tabela superior).

Em outro estudo, publicado por Kuschyk et al.<sup>19</sup> e conduzido em um único centro, 81 pacientes foram acompanhados por três anos, entre 2004 e 2012. Essa população tinha FE média de 23% e a maioria apresentava classe NYHA III/IV. Os autores encontraram melhora em longo prazo na qualidade de vida, NYHA, FE e medidas de pró-BNP no seguimento desses pacientes. A curva de sobrevida apresentou diminuição expressiva da mortalidade quando comparada ao modelo de predição de mortalidade na IC pela *Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC)* – 13,1% versus 18,4% no primeiro ano e 32,1% versus 40% no terceiro ano.

Recente estudo, conduzido por Liu et al.<sup>20</sup>, avaliou os efeitos dessa terapia em 41 pacientes com FE < 40%. O seguimento foi de seis anos e os casos foram comparados 1:1 com controles, com perfil semelhante de idade, FE, medicação e causa da ICC. O *endpoint* primário foi todas as causas de mortalidade e os *endpoints* secundários incluíram internação por IC e morte cardiovascular. A FE foi de 28% e todas as causas de mortalidade foram inferiores no grupo MCC. Quando estratificado pela FE, pacientes com abaixo de 25% não demonstraram melhora significativa na mortalidade. No entanto, na população com FE entre 25 e 40%, a diminuição da mortalidade foi expressiva no grupo MCC. Melhora similar foi encontrada nos *endpoints* secundários.

Kloppe et al.<sup>21</sup> acompanharam, por 4,5 anos, 68 pacientes submetidos a implante de MCC e com FE média de 26% em dois centros na Alemanha. Demonstrou-se a diminuição da mortalidade no ano 1, 2 e 5 no grupo MCC comparado a modelo de previsão de mortalidade de *SHFM*.

## Perspectivas Futuras

Não obstante o grande potencial relacionado a essa nova terapia, uma série de desafios ainda devem ser superados para que se possa adicioná-la ao atual arsenal terapêutico na ICC.

Grande parte dos pacientes com indicação para MCC, atual, baseada nas diretrizes europeias<sup>22</sup> e estudos clínicos, já o é com dispositivos cardíacos como TRC e CDI. Isso significa que esses já têm um, dois, três ou mais cabos-eletrodos dentro do coração. Como essa terapia, no estado da arte atual, requer o implante de no mínimo três cabos-eletrodos, muitos problemas relacionados ao excesso de cabos, como trombose e aumento de risco de infecção, podem surgir. Há estudos de aprimoramento dessa terapia, como, por exemplo, acoplamento de um cardiodesfibrilador ao mesmo dispositivo do MCC.

Outra limitação atual é a necessidade de detecção de onda P para liberação do impulso pelo MCC que impede que pacientes com fibrilação atrial e ectopias frequentes se candidatem ao uso desse dispositivo. Melhorias no algoritmo, evitando a necessidade da sincronização com a onda P, permitiria que esses pacientes também pudessem fazer uso dessa terapia, assim como evitaria a utilização de um cabo-eletrodo no átrio.

Embora a melhora em parâmetros de qualidade de vida e capacidade funcional seja importante, ainda falta demonstrar, com grandes estudos randomizados, duplo-cegos e multicêntricos, o impacto sobre a sobrevida e a melhora da mortalidade desses pacientes para mudar paradigmas em relação a essa nova terapia.

Atualmente, as diretrizes europeias para tratamento de pacientes com IC consideram aqueles com disfunção ventricular, CF II-III e QRS <120 ms possíveis candidatos ao uso dessa nova tecnologia<sup>22</sup>.

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Conceitualização, Salgado C; Investigação, Silvestrini TL; Redação, Silvestrini TL; Revisão, Ronsoni; Supervisão, Salgado C.

## REFERÊNCIAS

1. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NAM, Freedman RA, Gettes LS, et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmic Devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(21):e1-62. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.02.032>
2. Wilcox JE, Fonarow GC, Zhang Y, Albert NM, Curtis AB, Yancy CW et al. Clinical effectiveness of cardiac resynchronization and implantable cardioverter-defibrillator therapy in men and women with heart failure: findings from IMPROVE HF. *Circ Heart Fail*. 2014;7(1):146-53. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000789>

3. Abi-Samar F, Gutterman D. Cardiac contractility modulation: a novel approach for the treatment of heart failure. *Heart Fail Rev.* 2016;21(6):645-60. <https://doi.org/10.1007/s10741-016-9571-6>
4. Braunwald E, Zipes DP, Libby P, Bonow RO. Braunwald's heart disease: a text book of cardiovascular medicine. 7a ed. 2015.
5. Dibb KM, Graham HK, Venetucci LA, Eisner DA, Trafford AW. Analysis of cellular calcium fluxes in cardiac muscle to understand calcium homeostasis in the heart. *Cell Calcium.* 2007;42(4-5):503-512. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2007.04.002>
6. Bears DM. Cardiac excitation-contraction coupling. *Nature.* 2002;415(6868):198-205. <https://doi.org/10.1038/415198a>
7. Burkhoff D, Shemer I, Felzen B, Shimizu J, Mika Y, Dickstein M, et al. Electric currents applied during the refractory period can modulate cardiac contractility in vitro and in vivo. *Heart Fail Rev.* 2001;6(1):27-34.
8. Morita H, Suzuki G, Haddad W, Mika Y, Tanhehco EJ, Sharov VG, et al. Cardiac contractility modulation with nonexcitatory electric signals improves left ventricular function in dogs with chronic heart failure. *J Card Fail.* 2003;9(1):69-75. <https://doi.org/10.1054/jcaf.2003.8>
9. Morita H, Suzuki G, Haddad W, Mika Y, Tanhehco EJ, Goldstein S, et al. Long-term effects of non-excitatory cardiac contractility modulation electric signals on the progression of heart failure in dogs. *Eur J Heart Fail.* 2004;6(2):145-150 <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2003.11.001>
10. Butter C, Rastogi S, Minden HH, Meyhofer J, Burkhoff D, Sabbah HN. Cardiac contractility modulation electrical signals improve myocardial gene expression in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(18):1784-9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.01.036>
11. Imai M, Rastogi S, Gupta RC, Mishra S, Sharov VG, Stanley WC, et al. Therapy with cardiac contractility modulation electrical signals improves left ventricular function and remodeling in dogs with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(21):2120-8. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.10.082>
12. Lyon AR, Samara MA, Feldman DS. Cardiac contractility modulation therapy in advanced systolic heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2013;10(10):584-98. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2013.114>
13. Stix G, Borggreffe M, Wolpert C, Hindricks G, Kottkamp H, Bocker D, et al. Chronic electrical stimulation during the absolute refractory period of the myocardium improves severe heart failure. *Eur Heart J.* 2004;25(8):650-5. <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2004.02.027>
14. Borggreffe MM, Lawo T, Butter C, Schmidinger H, Lunati M, Pieske B, et al. Randomized, double blind study of non-excitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses for symptomatic heart failure. *Eur Heart J.* 2008;29(8):1019-28. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn020>
15. Kadish A, Nademanee K, Volosin K, Krueger S, Neelagaru S, Raval N, et al. A randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. *Am Heart J.* 2011;161(2):329-37. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.10.025>
16. Kwong JS, Sanderson JE, Yu CM. Cardiac contractility modulation for heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pacing Clin electrophysiol.* 2012;35(9):1111-8. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2012.03449.x>
17. Giallauria F, Vigorito C, Piepoli MF, Stewart Coats AJ. Effects of cardiac contractility modulation by non-excitatory electrical stimulation on exercise capacity and quality of life: an individual patient's data meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol.* 2014;175(2):352-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.06.005>
18. Schau T, Seifert M, Meyhofer J, Neuss M, Butter C. Long-term outcome of cardiac contractility modulation in patients with severe congestive heart failure. *Europace.* 2011;13(10):1436-44. <https://doi.org/10.1093/europace/eur153>
19. Kuschyk J, Roeger S, Schneider R, Streitner F, Stach K, Rudic B, et al. Efficacy and survival in patients with cardiac contractility modulation: long-term single center experience in 81 patients. *Int J Cardiol.* 2015;183(15):76-81. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.12.178>
20. Liu M, Fang F, Luo XX, Shlomo BH, Burkhoff D, Chan JY, et al. Improvement of long-term survival by cardiac contractility modulation in heart failure patients: a case-control study. *Int J Cardiol.* 2016;206(1):122-6. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.01.071>
21. Kloppe A, Lawo T, Mijic D, Schiedat F, Muegge A, Lemke B. Long-term survival with cardiac contractility modulation in patients with NYHA II or III. *Int J Cardiol.* 2016; 209 (15):291-295 <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.02.001>
22. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-2200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>

# Morte Súbita por Taquicardia Ventricular Polimórfica Catecolaminérgica em Criança

## Sudden Death by Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia in Children

Isabella João Milan<sup>1,\*</sup>, Fernando Mello Porto<sup>2</sup>, Halim Cury Filho<sup>2</sup>, Adão Bento de Lucena Neto<sup>2</sup>, Jose Marco Nogueira Lima<sup>2</sup>

### ORCID IDs

Milan IJ  <https://orcid.org/0000-0003-3497-3049>

Porto FM  <https://orcid.org/0000-0003-1503-4273>

Cury Filho H  <https://orcid.org/0000-0003-0102-4082>

Lucena Neto AB  <https://orcid.org/0000-0001-6946-1217>

Lima JMN  <https://orcid.org/0000-0002-9377-7649>

### RESUMO

A taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC) é uma doença cardíaca arritmogênica grave, hereditária, que acomete crianças e adultos jovens com coração estruturalmente normal. Sua prevalência é de um caso em 10 mil habitantes. É uma doença potencialmente fatal, que faz parte dos diagnósticos diferenciais de síncope em criança. O presente trabalho tem como objetivo relatar o caso de uma criança que, durante investigação de síncope convulsiva, apresentou morte súbita abortada devido à TVPC e abordar as dificuldades diagnósticas do caso, comparando com dados da literatura.

**PALAVRAS-CHAVE:** Taquicardia ventricular; Morte súbita cardíaca; Taquicardia.

### ABSTRACT

Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia (CPVT) is a severe cardiac arrhythmogenic hereditary illness, which affects children and young adults with a structurally healthy heart. Its prevalence is of one case in 10 thousand inhabitants. It is a potentially fatal illness, part of the differential diagnosis of syncope in children. The present study has the purpose of relating the case of a child that, during the investigation of convulsive syncope, presented sudden death aborted due to CPVT and to describe the diagnosis difficulties of the case, comparing with data from the literature.

**KEYWORDS:** Ventricular tachycardia; Cardiac sudden death; Tachycardia.

1.Hospital Municipal Dr. Mário Gatti – Clínica Médica – Campinas/SP – Brasil.

2.Grupo de Arritmia de Campinas – Campinas/SP – Brasil.

\*Autor correspondente: isa\_milan11@hotmail.com

Recebido: 18 Mar 2018 | Aceito: 5 Jul 2019

Editor Associado: José Mario Baggio Junior

## INTRODUÇÃO

A taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC) é uma doença cardíaca arritmogênica grave, hereditária, que acomete crianças e adultos jovens com o coração estruturalmente normal. Apresenta-se clinicamente como síncope, síncope convulsiva ou, em até 30% dos casos, morte súbita, em situações de esforço físico ou emoções fortes<sup>1,2</sup>.

Deve-se aventar a suspeita clínica de TVPC quando há taquicardia ventricular polimórfica induzida adrenergicamente na ausência de qualquer outra anormalidade cardíaca estrutural ou elétrica<sup>3,4</sup>. Exames como o *holter* e, principalmente, o teste ergométrico podem consolidar a hipótese diagnóstica, pois, ao realizar o esforço físico ou passar por situações de estresse emocional, o eletrocardiograma pode evidenciar extrassístoles ventriculares polimórficas ou mesmo evocar a taquicardia ventricular<sup>5,6</sup>.

A confirmação diagnóstica se dá mediante estudo genético. O principal gene acometido é o autossômico dominante *RyR2*, receptor da rianodina cardíaca, em aproximadamente 60% dos casos<sup>3,6-8</sup>. Porém, outros genes, como o autossômico recessivo *CASQ2*, que codifica a calsequestrina cardíaca, entre outros menos comuns, já foram confirmados como causadores da doença<sup>4</sup>.

A prevalência da TVPC é de um caso em 10 mil habitantes e, apesar de não tão rara, é uma doença subdiagnosticada por diversos fatores<sup>4</sup>. Uma das causas do subdiagnóstico é sua apresentação como síncope ou síncope convulsiva, o que leva, muitas vezes, a um primodiagnóstico errôneo de síncope vasovagal ou epilepsia<sup>8</sup>; outra causa do subdiagnóstico é devido ao coração estruturalmente normal que, somada ao desconhecimento da doença, faz com que patologias cardíacas sejam descartadas no início da investigação. Ainda, o estudo genético para confirmação diagnóstica muitas vezes não é acessível<sup>3</sup>.

O tratamento da TVPC é realizado com medidas comportamentais, como restringir atividades físicas intensas e evitar situações de emoções fortes, além de terapia medicamentosa com betabloqueadores como primeira opção de tratamento farmacológico, com controle de doença em cerca de dois terços dos casos<sup>2,4</sup>, e flecainida, antiarrítmico da classe I-C não comercializado no Brasil, para os não respondedores ou intolerantes ao betabloqueio<sup>9</sup>. Para pacientes refratários à terapia medicamentosa, há ainda a opção de denervação simpática cardíaca esquerda para diminuição das

TVPC e cardiodesfibriladores implantáveis para prevenção de morte súbita<sup>5</sup>.

Sendo assim, este trabalho tem como propósito contribuir para a literatura médica ao relatar um caso de morte súbita abortada por VPC em criança, com diagnóstico dificultado devido aos exames de maior acurácia diagnóstica estarem normais, objetivando o melhor entendimento sobre o tema.

## RELATO DE CASO

Paciente GNA, sexo masculino, caucasiano, trazido pela mãe para primeira consulta há quatro anos, aos nove anos de idade, queixando-se de síncope convulsiva em situações de emoções fortes, exercícios físicos ou dor. Já havia passado por neuropediatra que, após investigação, encaminhou para a cardiologia. Negava demais queixas ou comorbidades e não havia dados positivos na história familiar.

Para investigação inicial do quadro, realizaram-se eletrocardiograma, ecocardiograma, *holter* de 24 horas, *tilt-table-test* e teste ergométrico máximo. Todos os exames se apresentaram conforme a normalidade, porém o paciente continuava sintomático. Submetido, então, à colocação de um *looper* implantável que evidenciou um episódio de pausa sinusal durante a síncope, em situação de estresse por dor traumática.

O diagnóstico inicial com o achado foi de síncope vasovagal, apesar de o *tilt-table-test* ter sido normal. Optou-se por manter o *looper* implantável frente à clínica exuberante do paciente, que apresentou quadro de parada cardiorrespiratória (PCR) enquanto fazia atividade física. Foi reanimado, com reversão da morte súbita, e o *looper* implantável identificou ritmo de taquicardia ventricular polimórfica.

Realizados, então, estudo eletrofisiológico invasivo com isoprenalina endovenosa e estimulação ventricular progressiva, porém não induzida nenhuma taquiarritmia. Após esse episódio de PCR, como prevenção secundária de morte súbita, foi implantado um cardiodesfibrilador implantável (CDI) unicameral ventricular.

Realizado estudo genético que identificou mutação no gene *RyR2*, confirmando o diagnóstico de VPC, sendo iniciado tratamento clínico com betabloqueador, propranolol na dose de 40 mg duas vezes ao dia, não tolerando doses maiores por hipotensão sintomática.

Devido ao quadro de ansiedade intensa do paciente, fazia muitos episódios de TVPC seguidos de choques

apropriados do CDI, mesmo em uso de betabloqueador. Revisando a literatura, constatou-se que alguns casos de TVPC são refratários ao uso de betabloqueador, tendo indicação de associar ou introduzir flecainida para controle da doença. Entretanto, o antiarrítmico não é comercializado no Brasil e, após liberação judicial, o paciente passou a fazer uso contínuo de flecainida 50 mg duas vezes ao dia e foi suspenso o propranolol, havendo controle clínico das terapias apropriadas do CDI, permanecendo atualmente há 24 meses sem episódios de TVPC.

## DISCUSSÃO

A VPC é uma doença arritmogênica hereditária potencialmente letal, com mortalidade de 30 a 50% até os 30 anos de idade nos doentes não tratados, salientando a necessidade de diagnóstico precoce<sup>1,3,5,10</sup>. Devido à idade adiantada de sua apresentação, normalmente entre sete e 12 anos de idade, e ao fato de os pacientes terem coração sem alterações estruturais, muitos recebem diagnóstico errôneo de desregulação ortostática ou epilepsia, retardando, assim, o tratamento da TVPC<sup>5,11,12</sup>.

Após suspeita clínica de TVPC, são realizados exames não invasivos para solidificar a hipótese diagnóstica. O eletrocardiograma de repouso é normal, assim como o ecocardiograma. Na maioria dos casos, durante o teste de *holter* ou, principalmente, com o esforço no decorrer do teste ergométrico, pode-se evidenciar taquicardia ventricular polimórfica ou bidirecional, quando o paciente passa por situação de estresse físico ou emocional, ratificando a hipótese diagnóstica da TVPC. Quando o teste de esforço é descontinuado, as arritmias desaparecem gradualmente<sup>5,10,11,13</sup>.

Na minoria dos casos em que os exames não invasivos não revelam alterações, pode-se realizar o estudo eletrofisiológico invasivo como complemento diagnóstico que evidencia taquicardia ventricular à estimulação com isoproterenol, medicação simpaticomimética que atua predominantemente como beta-agonista, em cerca de 30 a 75% dos casos<sup>11</sup>.

A confirmação diagnóstica é feita por meio de estudo genético. Mutações no gene que codifica o receptor cardíaco de rianodina, *RyR2*, são as alterações mais frequentes na TVPC, presentes em aproximadamente 60% dos casos. Essas mutações aumentam a liberação diastólica espontânea de cálcio do retículo sarcoplasmático, principalmente na presença de catecolaminas, predispondo, assim, às taquicardias

ventriculares. Em situações fisiológicas, o cálcio deveria ser removido do meio intracelular na diástole por meio da troca de sódio por cálcio à custa de bomba de adenosina trifosfato (bomba de ATP)<sup>2-4,6-8,13</sup>.

Além das alterações no gene autossômico dominante *RyR2*, a TVPC também pode ter mutações genéticas mais raras, como no gene *CASQ2*, que codifica a calsequestrina cardíaca e é de herança autossômica recessiva. É a segunda variante genética da doença, responsável por menos de 5% dos casos. O gene *CASQ2* é responsável pela recaptação de cálcio para o retículo sarcoplasmático durante a diástole. Mutações no gene diminuem a recaptação do cálcio, particularmente sob estresse adrenérgico, o que predetermina a TVPC. Raros casos de TVPC podem ainda ser esporádicos<sup>1,4,6,9</sup>.

O tratamento inicial da TVPC consiste em medidas comportamentais, como restringir atividades físicas intensas e situações que podem gerar grande estresse emocional, e terapia farmacológica com uso de betabloqueadores na dose máxima tolerada, pois, ao bloquear os receptores beta, há inibição da estimulação simpática, com boa resposta ao tratamento em cerca de dois terços dos casos<sup>1,3-6,9,12</sup>.

Para um terço dos pacientes refratários ou intolerantes aos betabloqueadores e que continuam apresentando eventos cardíacos arrítmicos, pode-se associar ou substituir o betabloqueador por flecainida, agente antiarrítmico da classe IC que, além de bloquear os canais cardíacos de sódio, inibe diretamente o gene *RyR2*, diminuindo ainda mais a porcentagem de pacientes que mantém sintomas e eventos arrítmicos<sup>1-6</sup>.

Para pacientes refratários ao tratamento farmacológico máximo, há ainda outras opções terapêuticas, como o implante de CDI, indicado para todos como prevenção secundária de morte súbita e também para aqueles com TVPC muito sintomática, apesar da farmacoterapia. Há ainda a opção de denervação simpática cardíaca esquerda para os pacientes que habitualmente apresentam síncope ou TV polimórfica<sup>1,4,9,11</sup>.

O paciente deste estudo apresentava quadro clínico clássico, com início das síncope convulsivas aos nove anos de idade, em situações de esforço físico ou estresse emocional. Porém, o diagnóstico foi dificultado, já que todos os exames não invasivos se apresentaram no padrão da normalidade, tendo o diagnóstico de TVPC firmado apenas após um episódio de morte súbita abortada, situação em que o loop implantável demonstrou a taquicardia ventricular



polimórfica e o paciente foi então submetido à estudo genético que demonstrou a alteração típica da doença, a mutação no gene *RyR2*.

O tratamento do paciente também foi obstaculizado, já que, devido à sintomatologia intensa, o paciente sofreu *bullying* na escola, aumentando ainda mais o estresse emocional e, conseqüentemente, as síncope convulsivas. Além disso, apresentou intolerância à terapia farmacológica de primeira linha, o betabloqueador, por apresentar hipotensão sintomática. Então, a próxima adversidade foi obter a flecainida, uma vez que a droga não é comercializada no Brasil, necessitando de ordem judicial para liberação.

No entanto, após uso da flecainida, o paciente obteve resposta completa ao tratamento, mantendo-se assintomático há 24 meses, sem necessidade de terapias adicionais. Faz uso do CDI como prevenção secundária à morte súbita, porém não faz terapias desde a introdução da flecainida.

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Conceitualização, Milan I.J. e Porto F.M.; Metodologia, Milan I.J.; Investigação, Filho H.C, Neto A.B.L, Lima J.M.N.; Redação – Primeira versão, Milan I.J.; Redação – Revisão & Edição, Milan I.J. e Porto F.M.; Supervisão, Porto F.M.

## REFERÊNCIAS

- Atik SU, Alp FE, Dedeoğlu R, Koka A, Öztunç F, Eroğlu AG. A rare cause of sudden cardiac arrest: catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Turk Pediatri Ars*. 2018;53(2):124-8. <https://doi.org/10.5152/TurkPediatriArs.2017.3899>.
- Pérez FW, Afonso JSH, Marco MVG, Dorta EC, Acosta LA, Larrea OC, et al. Flecainide reduces ventricular arrhythmias in patients with genotype RyR2-positive catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Rev Esp Cardiol*. 2018;71(3):185-91. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2017.04.032>
- Duan H, Lu Y, Qiao L, Hua Y, Li Y, Zhou K, et al. A delayed diagnosis of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia with a mutant of RYR2 at c.7580T>G for 6 years in a 9-year-old child. *Medicine*. 2018;97(16):1-5. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010368>
- Velcea AE, Siliste C, Vinereanu D. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia – Looking to the future. *Maedica (Buchar)*. 2017;12(4):306-10.
- Napolitano C, Priori SG, Bloise R. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Gene Reviews*. 2004; 633-39. <https://doi.org/10.1016/B0-7216-0323-8/50071-3>
- Pölonen RP, Penttinen K, Swan H, Aalto-Setälä K. Antiarrhythmic effects of carvedilol and flecainide in cardiomyocytes derived from catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia patients. *Stem Cells Int*. 2018; <https://doi.org/10.1155/2018/9109503>
- Lieve KVV, Verhagen JMA, Wei J, Bos JM, Werd C, Nogueir FR, et al. Linking the heart and the brain: neurodevelopmental disorders in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm*. 2018;32(18):30826-9. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.08.025>
- Pan X, Phillippen L, Lahiri SK, Lee C, Park SH, Word TA, et al. In vivo Ryr2 editing corrects catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ Res*. 2018;123(8):953-63. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313369>
- Seidlmayer LK, Riediger F, Pagonas N, Nordbeck P, Ritter O, Sasko B. Description of a novel RyR2 mutation in a juvenile patient with symptomatic catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in sleep and during exercise: a case report. *J Med Case Rep*. 2018;12(1). <https://doi.org/10.1186/s13256-018-1825-6>
- Ylänen K, Poutanen T, Hiippala A, Swan H, Korppi M. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Eur J Pediatr*. 2010;169(5):535-42. <https://doi.org/10.1007/s00431-010-1154-2>
- Velasco A. Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica. *Rev Colomb Cardiol*. 2009;16(2):71-5.
- Fujita S, Nishida K, Nakagawa R, Futatani T, Igarashi N, Usuda K, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia managed as orthostatic dysregulation and epilepsy in 11- and 15-year-old sisters. *Pediatr Int*. 2018;60(11):998-1001. <https://doi.org/10.1111/ped.13688>
- Domingo, AM. Genética de la taquicardia ventricular polimorfa catecolaminérgica; conceptos básicos. *Arch Cardiol Méx*. 2008;79(2):13-7.
- Leite LR, Pereira KRP, Alessi SRB, Paola AAV. Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica. um importante diagnóstico em crianças com síncope e coração estruturalmente normal. *Arq Bras Cardiol*. 2001;76(1):63-8.
- Oliveira ARF, Santiago GSL, Júnior EFX, Moser LRDN, Mourato FA, Mattos SS. Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica com morte súbita abortada. *Rev Bras Cardiol*. 2014;27(5):382-4.

# Orientações para Realização de Exames de Ressonância Magnética Nuclear em Pacientes com Dispositivos Eletrônicos Cardíacos

## Guidelines for Performing Nuclear Magnetic Resonance Imaging Examinations in Patients with Cardiac Electronic Devices

Antonio Vitor Moraes Junior<sup>1,2</sup>, Bruno Pereira Valdigem<sup>1,2\*</sup>, Cecilia Monteiro Boya Barcelos<sup>1,2</sup>, Celso Salgado de Melo<sup>1,2</sup>, Wilson Lopes Pereira<sup>1,2</sup>, Hilton Muniz Leão Filho<sup>3</sup>, Marco Antônio Rocha Mello<sup>3</sup>, Cyro Antônio Fonseca Junior<sup>3</sup>, Fernando Eduardo Nunes Mariz<sup>3</sup>, Marcelo Rodrigues de Abreu<sup>3</sup>, Patrícia Prando Cardia<sup>3</sup>, Paulo Roberto Vieira de Andrade<sup>3</sup>, Simone Kodlulovich Renha<sup>3</sup>, Alexander dal Forno<sup>4</sup>, Andre Luiz Buchele D´Avila<sup>4</sup>, Ricardo Alkmin Teixeira<sup>4</sup>, Veridiana Silva de Andrade<sup>4</sup>

## INTRODUÇÃO

Estima-se que até 75% dos pacientes com dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis (DCEIs) terão indicação de exame de ressonância nuclear magnética (RNM) ao longo da vida. Pelas características dos dispositivos, esses foram excluídos historicamente do rol de pacientes considerados elegíveis ao exame.

O DCEI é composto por cabo-eletrodos e gerador. Cada cabo-eletrodo é um conector metálico multifilamentar espiral que liga o gerador ao músculo cardíaco. O gerador, por sua vez, é composto de bateria, circuitos e conector para os cabo-eletrodos. A função dos cabo-eletrodos é conduzir impulsos elétricos com energia mínima suficiente para iniciar um impulso elétrico cardíaco (onda p ou QRS). Outra função essencial dos cabo-eletrodos é transmitir informação elétrica adquirida no miocárdio (eletrograma intracavitário) até o gerador, ou seja, sentir o ritmo elétrico nativo do paciente, evitando estimulação desnecessária.

O gerador fica localizado geralmente em espaço infraclavicular direito ou esquerdo (ou menos frequentemente na região lateral do tórax ou abdome). Tem a função de interpretar os estímulos oriundos dos cabo-eletrodos e gerar impulso elétrico por meio de corrente elétrica entre o miocárdio e o gerador (utilizando os cabo-eletrodos como condutor). Nesse residem a bateria necessária para o impulso (com durabilidade geralmente entre sete e 15 anos) e os circuitos programáveis que permitem frequência mínima, elevação de frequência dependente de movimento, integração entre cabo-eletrodos localizados em diversas câmaras cardíacas, entre outros. Em casos excepcionais, como em crianças, o gerador pode ser posicionado no abdome e cabos-eletrodos geralmente transvenosos e, eventualmente, epimiocárdicos. Sistemas com gerador implantado diretamente dentro do coração – *leadless pacemaker* ou com desfibrilador implantável (CDI) subcutâneo estão disponíveis para uso em casos selecionados. O campo magnético gerado pela RNM pode ser interpretado pelo DCEI como sinal elétrico cardíaco anormal (QRS ou onda p) e criar interferência que cause um dos seguintes comportamentos:

1. Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular – Departamento de Estimulação Cardíaca Artificial – São Paulo/SP – Brasil

2. Associação Brasileira de Arritmia, Eletrofisiologia e Estimulação Cardíaca Artificial – São Paulo/SP – Brasil

3. Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem – São Paulo/SP-Brasil

4. Sociedade Brasileira de Arritmias Cardíacas – São Paulo/SP-Brasil

\*Autor correspondente: valdigem@gmail.com

ORCID: Valdigem BP  <https://orcid.org/0000-0003-0676-2033>

- Deflagrar estímulos cardíacos artificiais com frequência elevada;
- Inibição dos estímulos cardíacos;
- Dano aos cabo-eletrodos, ao gerador ou aquecimento do sistema;
- Modificação de parâmetros de estimulação forçada (*reset*);
- Deflagração de choques inapropriados (quando se tratar do cardiodesfibrilador interno).

Apesar do receio inicial, a movimentação do dispositivo e a torção dos cabo-eletrodos não se mostraram evidentes pela aderência dos tecidos ao subcutâneo.

O aquecimento do sistema (causando dano aos componentes e lesão ao miocárdio em volta do cabo-eletrodo) foi comprovado para cabo-eletrodos não condicionais. Esse aquecimento pode levar a aumento do limiar necessário para a estimulação miocárdica e desconforto do paciente.

Todos os DCEI a serem submetidos à RNM devem ser reprogramados antes e após o exame. Alguns dispositivos mais recentes têm capacidade de detecção do campo magnético da RNM quando ativados por um período predeterminado que tornam a programação adequada quando o paciente se encontra dentro da sala do aparelho (zona 4). A maioria, no entanto, deve ser reprogramada para o modo assíncrono ou modo adequado o mais tardiamente possível e retornar à programação original após o término do exame no menor espaço de tempo julgado adequado pelo médico responsável pelo acompanhamento do paciente com DCEI. Essa orientação se fundamenta no risco potencial de estimulação assíncrona, competindo com o ritmo próprio do paciente e sendo potencialmente arritmogênica em marcapassos. Pacientes com cardiodesfibriladores não devem sair de ambiente supervisionado sem a adequada proteção de terapias antitaquicardia.

## DEFINIÇÕES DE DISPOSITIVOS

- Marcapassos: dispositivo que tem função de estimulação e sensibilidade. O marcapasso permite garantir a frequência mínima estimulada do paciente. A programação é descrita por letras (Tabela 1).
- Ressonanzadores: também chamados marcapassos ou estimuladores multissítio, são dispositivos que permitem estimulação simultânea de ventrículo esquerdo (VE) através de cabo-eletrodo posicionado em veia epicárdica tributária do seio coronariano venoso. Pode ou não estar associado à função desfibriladora e, em caso positivo, é chamado desfibrilador multissítio. Os pacientes com ressonanzadores cardíacos têm doença cardíaca estrutural importante e fração de ejeção de VE comprometida (geralmente inferior a 35%). O cabo-eletrodo de VE é posicionado em veia epicárdica tributária do seio coronariano venoso. Eventualmente o cabo-eletrodo do VE pode ser implantado por acesso epimiocárdico.
- Cardiodesfibriladores (CDI): DCEI com função de estimulação idêntica ao marcapasso. Também tem capacitor que permite ao dispositivo liberação de choques com energia alta. A função desses é controlar taquicardias ventriculares ou fibrilação ventricular e geralmente estão implantados em pacientes com graus diferentes de disfunção ventricular ou em risco maior de parada cardiorrespiratória.
- Monitores de eventos: Dispositivos entre 3 e 6 cm posicionados no tórax anterior, subcutâneos. Sua função é monitoramento prolongado de arritmias cardíacas. Todos os monitores de eventos disponíveis atualmente são compatíveis com RNM. Recomenda-se, a critério do médico, a avaliação dos dados antes do exame, pelo risco de perda das informações coletadas até o momento ou mesmo a supressão dessas pela aquisição dos artefatos do campo magnético.
- Dispositivos condicionais: são DCEI aos quais a exposição ao campo magnético não apresenta risco ao paciente. Esses são DCEI que contêm apenas cabo-eletrodos descritos pelo fabricante como condicionais, conectados a geradores também descritos pelo fabricante como condicionais e que não preenchem os critérios de exclusão. Os cabo-eletrodos e geradores devem ser do mesmo fabricante. A utilização de cabo-eletrodos e geradores de fabricantes diferentes pode não ter a garantia em caso de dano ao sistema.
- Dispositivos não condicionais: aqueles que não foram testados de forma ampla e/ou que não têm a garantia do fabricante contra danos potenciais causados pelo ambiente da RNM (Tabela 2).

**Tabela 1.** Modos de programação de marcapasso para a realização de ressonância magnética nuclear.

Câmara estimulada	Câmara sentida	Resposta ao evento sentido	Frequência adaptativa
O = Nenhuma	O = Nenhuma	O = Nenhuma	
A = Átrio	A = Átrio	I = Inibido	R = Resposta de
V = Ventrículo	V = Ventrículo	T = Deflagrado	frequência ligada
D = Átrio e ventrículo	D = Átrio e ventrículo	D = As duas	

**Tabela 2.** Checklist para a realização de ressonância nuclear magnética (RNM) em pacientes com dispositivos eletrônicos cardíacos.

Antes do exame
<p>Autorização do médico estimulista informando (necessária a checagem da equipe responsável pela RNM):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se o dispositivo é condicional;</li> <li>• Se está com as funções auto detect ou similares programada;</li> <li>• Se a programação será feita por membro de sua equipe/por membro do serviço de radiologia imediatamente antes da RNM e após o término do exame;</li> <li>• Se o paciente está apto a realizar o procedimento sem a necessidade de reprogramação.</li> <li>• Caso atenda aos protocolos institucionais</li> <li>• Checar se há profissional disponível no local para reprogramação, quando necessário (não condicionais ou não programados);</li> <li>• Checar se há equipe apta a atendimento de parada cardiorrespiratória (PCR);</li> <li>• Checar se há material disponível para atendimento de PCR.</li> </ul>
Durante o exame
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Checar se há monitorização de ritmo e saturação eficaz.</li> <li>• Após o exame</li> <li>• Checar sinais vitais do paciente;</li> <li>• Checar se o dispositivo foi reprogramado com o aval do médico responsável pelo procedimento;</li> <li>• Confirmar com médico responsável a segurança da alta do paciente.</li> </ul>

## PARÂMETROS MÍNIMOS DE SEGURANÇA

Os parâmetros mínimos de segurança para pacientes com DCEI na sala de RNM são:

1. Monitorização de ritmo cardíaco (preferencialmente por eletrocardiograma) e saturação em tempo real durante todo o exame;
2. Presença de médico e equipe aptos a atendimento de parada cardiorrespiratória (PCR) na seção de radiologia (imediatamente fora da zona 4, também conhecida como sala de RNM);
3. Disponibilidade de material para atendimento de PCR imediatamente fora da zona 4, de acordo com as diretrizes vigentes de *Advanced Cardiovascular Life Support (ACLS)*;
4. Sugere-se a realização desses procedimentos em âmbito hospitalar ou em clínica que tenha os parâmetros 1, 2 e 3 e capacidade de remoção do paciente com segurança para unidade de terapia intensiva em caso de necessidade;
5. Dispor de protocolo operacional padrão institucional de fácil acesso a todos os membros do laboratório.

## ORIENTAÇÕES ESPECÍFICAS PARA OS DIFERENTES DISPOSITIVOS Estimuladores Condicionais

Os dispositivos implantáveis condicionais chegaram ao Brasil em 2012. Os fabricantes desenvolveram cabo-eletrodos e geradores que permitem a realização de exames de ressonância magnética inicialmente com zona de exclusão (evitando

tórax, região cervical e abdome superior), sendo posteriormente autorizados para todo o corpo. Outros modelos foram desenvolvidos com tecnologias semelhantes.

A carteira do paciente com marcapasso contém o modelo dos cabo-eletrodos e do gerador do paciente com informações sobre compatibilidade com ressonância. A lista completa atualizada de cabo-eletrodos e geradores condicionais está disponível no site da Associação Brasileira de Arritmia, Eletrofisiologia e Estimulação Cardíaca Artificial (ABEC) (<https://abecdeca.org.br/medico>).

Os DCEI precisam, no entanto, ser reprogramados previamente à exposição ao campo magnético. O objetivo dessa reprogramação é tornar o DCEI indiferente ao campo magnético (modo assíncrono) e realizar outras modificações, como elevação da energia de estimulação. A reprogramação também deve avaliar limiares de comando e carga restante da bateria para aferir a segurança da exposição do paciente ao campo magnético. Idealmente a bateria não deve ter menos de 30% da carga e os limiares de comando não devem ser elevados previamente ao exame, apesar de não serem contraindicações absolutas ao procedimento.

Os parâmetros de 1,5 T, gradiente slew rate  $< \text{ou} = 200 \text{ T/m/s}$  e SAR máximo  $< \text{ou} = 2 \text{ W/kg}$  permitem segurança em todos os dispositivos condicionais independentemente da região de interesse. Alguns dispositivos já permitem 3 T e isso pode ser verificado caso seja do interesse do paciente e do médico responsável pela aquisição das imagens.

## Cardiodesfibriladores Condicionais

Os cardiodesfibriladores condicionais também demonstram segurança comprovada à exposição do paciente ao ambiente magnético, assim como necessitam de reprogramação prévia ao exame e de retorno aos parâmetros originais após seu término desse. Além da indiferença ao campo magnético (modo assíncrono), a reprogramação visa inibir sua detecção inapropriada e sua interpretação como taquicardia ou arritmia ventricular.

Isso remove a proteção antitaquicardia inerente ao dispositivo durante a programação específica para ressonância. A inibição da detecção de taquicardias impede que o paciente receba choques durante o exame.

Assim, nesse contexto, se o paciente apresentar espontaneamente taquicardia ventricular sustentada, o tratamento deverá ser idêntico ao de pacientes que não têm CDI, de acordo com as diretrizes vigentes do ACLS.

## Dispositivos Não Condicionais

Existe ampla literatura sobre séries de casos de pacientes com DCEI não condicionais submetidos à RNM sem eventos adversos. Diversos estudos estão em andamento para validar o uso de RNM nesses dispositivos como rotina.

Sempre que a RNM for o método diagnóstico essencial não substituível ou necessário em caráter emergencial, a realização do exame não deve ser evitada pela presença do DCEI. Idealmente deveria ser realizada em ambiente que atenda às condições mínimas sugeridas neste documento. A maioria dos dispositivos submetidos à RNM com 1,5 T tolerou o procedimento, bem como exames com duração inferior a 40 minutos. Apesar da ausência de estudos randomizados, sugere-se a manutenção de parâmetros de segurança com exames de curta duração e campo igual ou inferior a 1,5 T.

A reprogramação da funcionalidade do DCEI não condicional para os parâmetros “compatíveis com a ressonância” pode ser realizada em qualquer DCEI ainda que o fabricante não garanta a segurança dos componentes em caso de danos, tais como: redução ou supressão da estimulação cardíaca, mudança súbita de modo, aquecimento dos circuitos e cabo-eletrodos, além de falha na captura durante o procedimento ou tardiamente.

Em caso de necessidade de realização de RNM em DCEI não condicional, sugere-se a presença de médico apto para avaliação do funcionamento e reprogramação do dispositivo no ambiente da radiologia, com reavaliação da funcionalidade do DCEI ao término do procedimento e antes da alta do ambiente supervisionado. Também deve ser prevista a necessidade de estimulação cardíaca temporária em caso de disfunção do dispositivo.

## CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Os critérios de exclusão devem ser considerados e discutidos com o médico assistente. Em caso de pacientes com necessidade absoluta do exame na vigência de critérios de exclusão, o risco de eventos potencialmente fatais deve ser discutido

com o médico assistente e com o paciente. O DCEI deve ser considerado não condicional e tratado como tal quando (ver a descrição em dispositivos não condicionais):

- Presença de cabo-eletrodos abandonados ou não condicionais;
- Presença de cabo-eletrodos epicárdicos;
- Implante há menos de seis semanas;
- Implantes não torácicos;
- Crianças.

## LITERATURA ADICIONAL SUGERIDA

Indik JH, Gimbel JR, Abe H, et al. HRS expert consensus statement on magnetic resonance imaging and radiation exposure in patients with cardiovascular implantable electronic devices *Heart Rhythm*. 2017;14(7):e97-e153. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.04.025>

Mayo Foundation for Medical Education and Research. New protocols allow for MRI in selected patients with pacemakers [Internet]. Mayo Clinic; Disponível em: <https://www.mayoclinic.org/medical-professionals/clinical-updates/cardiovascular/new-protocols-allow-mri-selected-pacemaker-patients>

Mattei E, Gentili G, Censi F, et al. Impact of capped and uncapped abandoned leads on the heating of an MR-conditional pacemaker implant. *Magn Reson Med*. 2015;73(1):390-400. <https://doi.org/10.1002/mrm.25106>

Boilson BA, Wokhlu A, Acker NG, et al. Safety of magnetic resonance imaging in patients with permanent pacemakers: a collaborative clinical approach. *J Interv Card Electrophysiol*. 2012;33(1):59-67. <https://doi.org/10.1007/s10840-011-9615-8>

Burke PT, Ghanbari H, Alexander PB, et al. A protocol for patients with cardiovascular implantable devices undergoing magnetic resonance imaging (MRI): should defibrillation threshold testing be performed post-(MRI). *J Interv Card Electrophysiol*. 2010;28(1):59-66. <https://doi.org/10.1007/s10840-009-9463-y>

# Qual o Diagnóstico?

## APRESENTAÇÃO DO CASO

Paciente OG, 62 anos, com cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito e taquicardia ventricular sustentada mal tolerada, portador de cardioversor desfibrilador implantável (CDI) de câmara única ventricular, retornou assintomático para avaliação de rotina. Não havia registro de arritmias sustentadas, e os limiares de estimulação e sensibilidade foram checados e estavam adequados (Fig. 1). No entanto, diante da telemetria do dispositivo, foi identificada uma falha de sensibilidade de uma extra-sístole ventricular (Fig. 2).

Desse modo, diante da possibilidade de que essa falha pudesse gerar falha de detecção de uma taquicardia ventricular lenta (Fig. 3), o autoganho de sensibilidade do CDI foi modificado, com correção da falha de sensibilidade intermitente da extra-sístole.

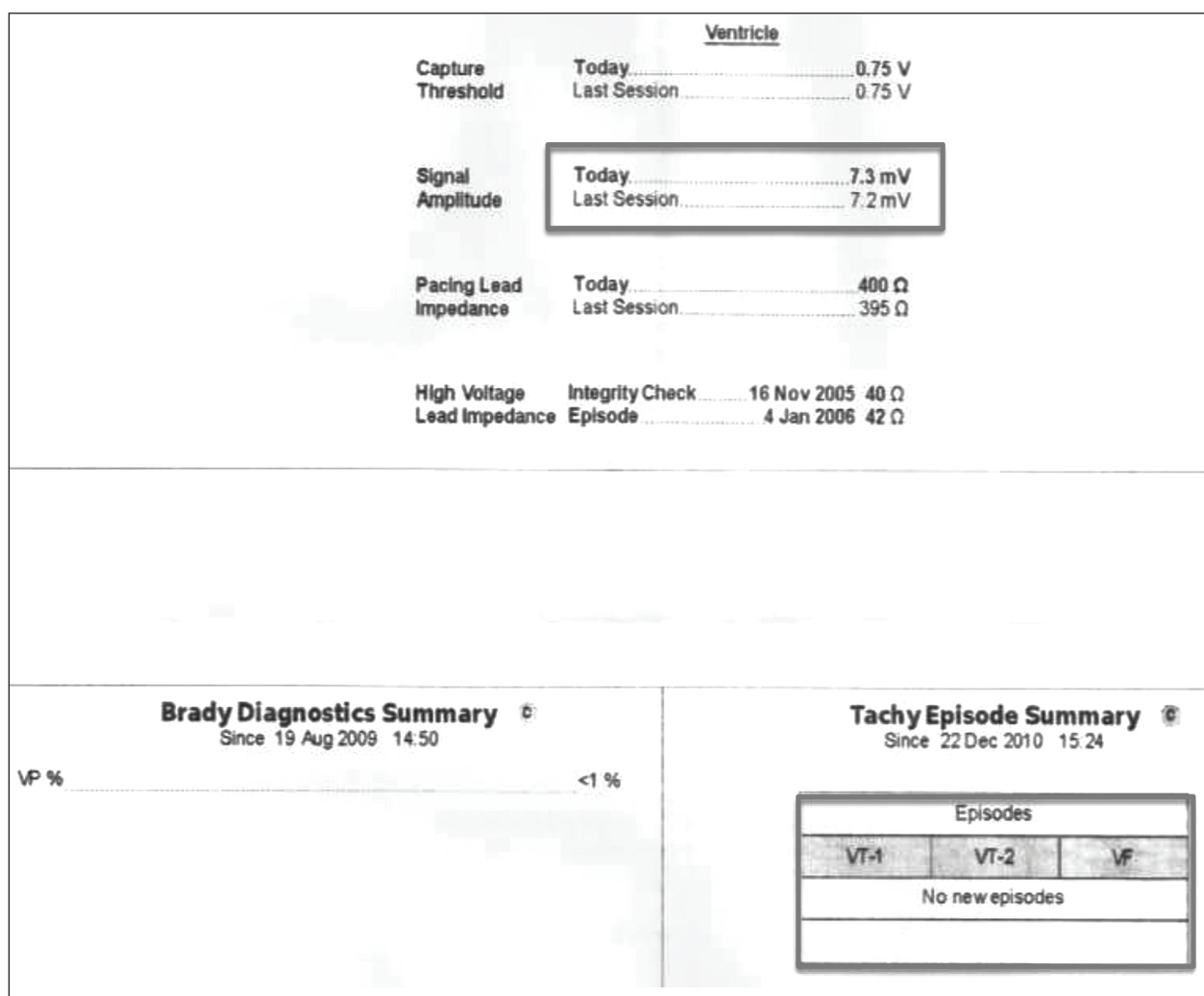


Figura 1. Medidas eletrofisiológicas do cardioversor-desfibrilador na avaliação inicial e ausência de arritmias ventriculares documentadas.

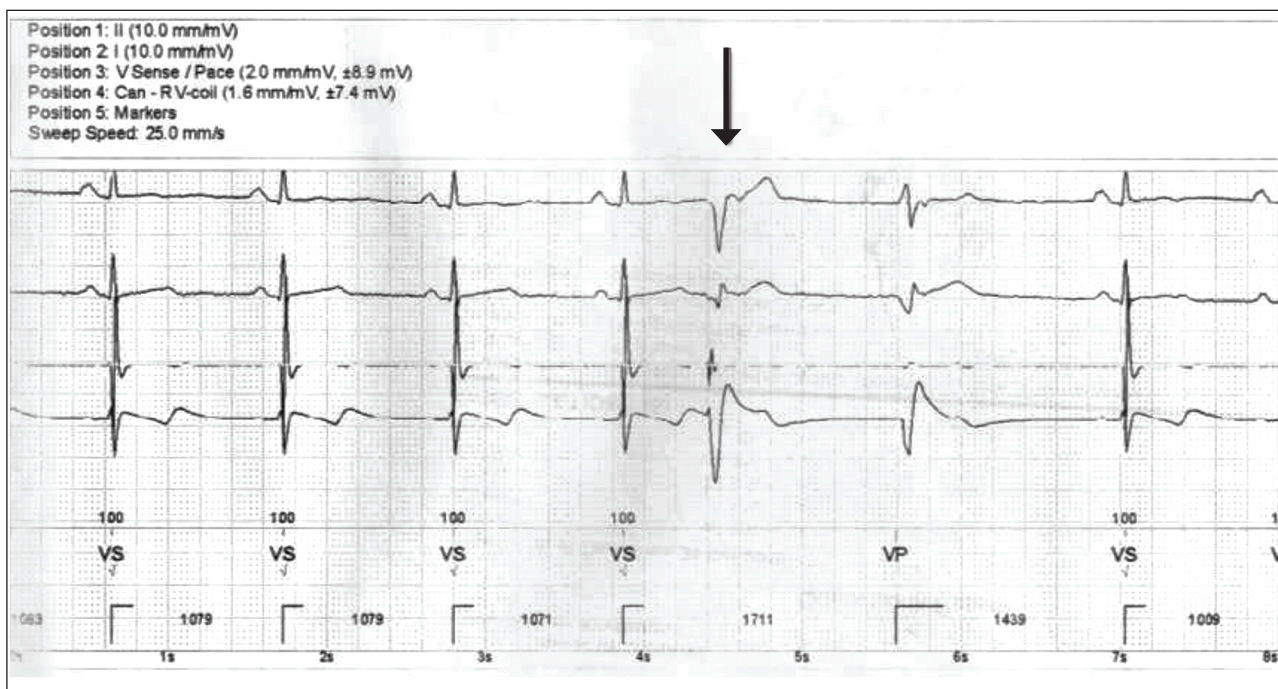


Figura 2. Falha de sensibilidade de extra-sístole ventricular durante a telemetria.

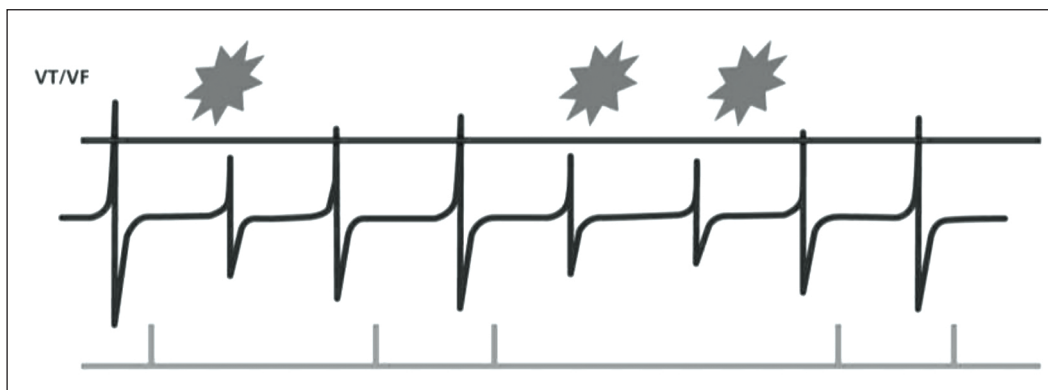


Figura 3. Possível falha de detecção de uma taquicardia ventricular lenta caso a falha de sensibilidade identificada não fosse corrigida.

## DISCUSSÃO

Os CDIs, diferentemente dos marcapassos que possuem sensibilidade programada fixa, possuem um autoganho de sensibilidade, chamado *SenseAbility™* (Fig. 4) nos geradores da Abbott, cujo objetivo é evitar falha de sensibilidade de eventos ventriculares rápidos e de baixa amplitude. O início da curva de autoganho, chamada *decay delay* (Fig. 5) nos geradores da Abbott, e a velocidade de aumento de sensibilidade, chamada de *threshold start* (Fig. 6) nos geradores da Abbott, têm como objetivo evitar a sensibilidade excessiva de ondas T, o que promoveria a detecção inapropriada de uma falsa taquicardia ventricular. No entanto, especificamente neste caso, o autoganho de sensibilidade programado estava promovendo uma falha de sensibilidade ventricular, que foi corrigida com a modificação do *threshold start* para 50% e do *decay delay* para 0 ms (Fig. 7).



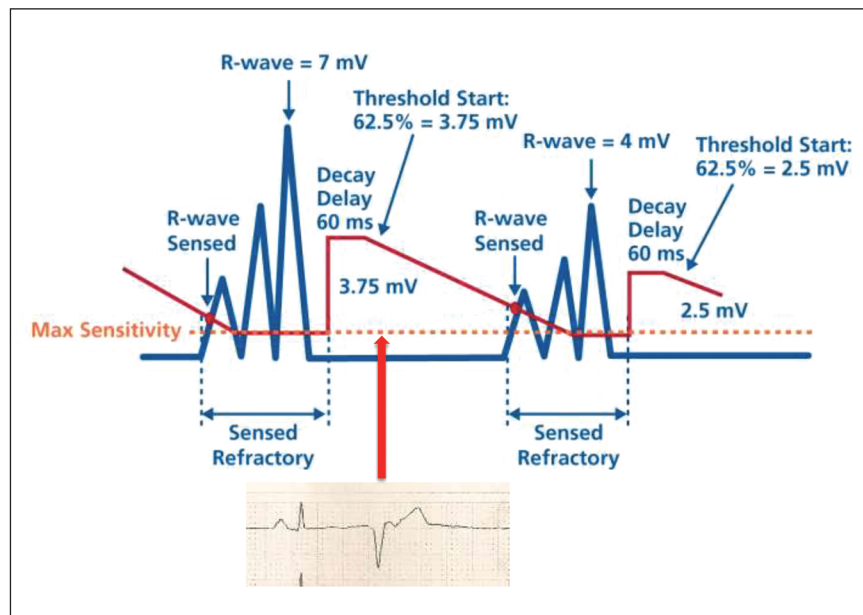


Figura 4. Auto ganho de sensibilidade dos cardioversores-desfibriladores da Abbot – St Jude Medical (SenseAbility™) e o momento em que a extra-sístole do paciente estava ocorrendo, explicando a sua não detecção

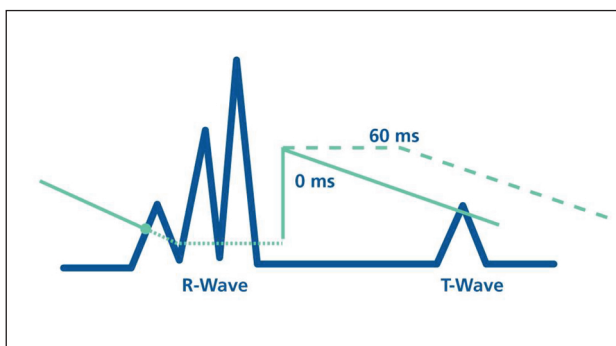


Figura 5. Sensibilidade dos CDIs Abbot – St Jude Medical (SenseAbility™): “Decay Delay”; Momento após o complexo QRS sentido ou estimulado em que o auto ganho de sensibilidade se inicia.

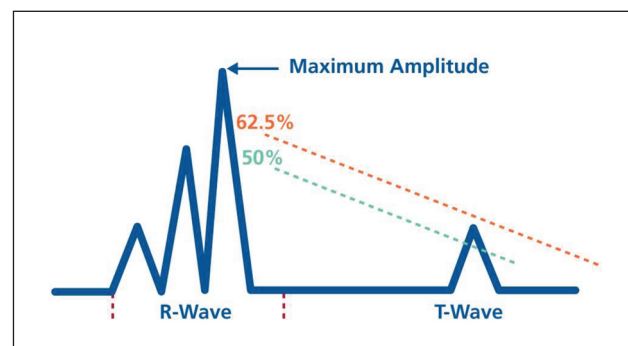


Figura 6. Sensibilidade dos CDIs Abbot – St Jude Medical (SenseAbility™): “Threshold Start”; Amplitude após o complexo QRS sentido ou estimulado em que o auto ganho de sensibilidade se inicia.

Mode		Sensor	
Mode	VM	Sensor	Passive
<b>Pacing Rates and Delays</b>			
Base Rate	40 bpm	<b>Pacing Output &amp; Refractory</b>	
Hysteresis Rate	35 bpm	V Output	2.5 V, 0.5 ms
Rate Hysteresis Search	On	Pace Refractory	V: 310 ms
Rest Rate	35 bpm	<b>Post-Shock Pacing</b>	
<b>Sensor</b>			
Max Sensor Rate	110 bpm	Post Shock	VM (Base Rate: 60 bpm)
Threshold	Auto (+0.0)	Post-Shock Pause Duration	3 sec / 30 sec
Measured Average Sensor	2.3	Post-Shock V. Output	7.5 V, 1.0 ms
Reaction Time	Slow	<b>Special Sensing</b>	
Recovery Time	Very Slow	V. Sensitivity	Automatic, Max 0.3 mV
Slope	8	V. Post-Sensed Threshold Start	62.5% → 50%
<b>Extended Parameters</b>			
Ventricular Noise Reversion Mode	Pacing Off	V. Post-Sensed Decay Delay	60 ms → 0 ms
<b>Special Functions</b>			
		Capacitor Maintenance Charge Interval	3 months (830 V)

Figura 7. Parâmetros relacionados a programação do auto ganho de sensibilidade neste cardioversor-desfibrilador e modificações realizadas para corrigir a falha de sensibilidade identificada em avaliação de rotina

## RESPOSTA

A programação da sensibilidade dos CDIs é fundamental, pois, se uma arritmia ventricular não for detectada, não será tratada. Sempre que os parâmetros de um CDI forem modificados para promover maior sensibilidade, deve-se avaliar a possibilidade de sensibilidade excessiva de onda T ou de eventos não cardíacos (por exemplo, miopotenciais do músculo diafragma em eletrodos bipolares integrados, sensibilidade cruzada de ondas P). Sempre que os parâmetros de um CDI forem modificados para promover menor sensibilidade, deve-se avaliar a possibilidade de indução da arritmia clínica do paciente, a fim de se averiguar se há detecção apropriada do evento.

## REFERÊNCIAS

---

1. Ellenbogen KA, Wilkoff BL, Kay GN, Lau CP, Auricchio A. Clinical cardiac pacing defibrillation, and resynchronization therapy. 5a ed. Philadelphia: Elsevier; 2017. <https://doi.org/10.1016/c2014-0-01314-7>
2. Barold SS, Stroobandt X, Sinnaeve AF. Cardiac pacemakers step by step. Chichester: Wiley-Blackwell; 2004.

## AUTORES

---

Jose Mario Baggio Junior, Joubert Ariel Pereira Mosquera, Ewandro Luiz Rey Moura, Luis Gustavo Ferreira Gomes, Wagner Luis Gali, Alvaro Valentim Lima Sarabanda

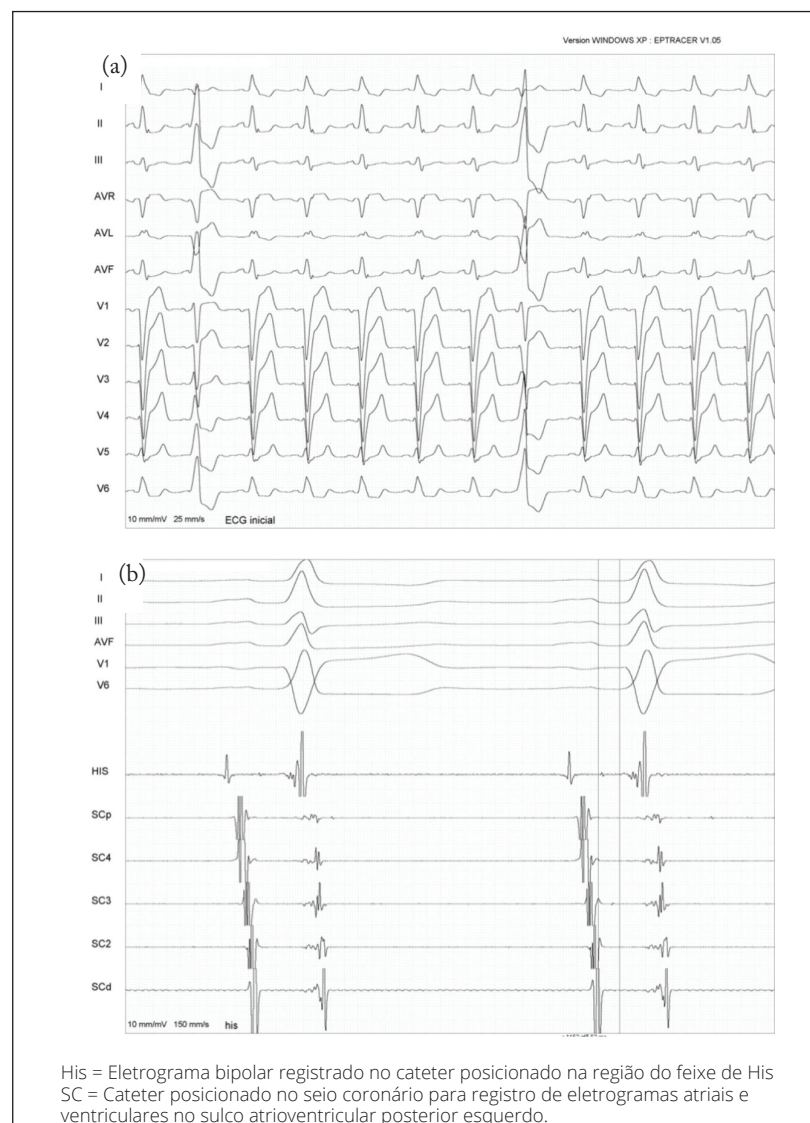
1. Instituto de Cardiologia do Distrito Federal – Brasília/DF – Brasil.

\*Autor correspondente: [jmbaggio@cardiol.br](mailto:jmbaggio@cardiol.br)

# Qual o Diagnóstico?

## APRESENTAÇÃO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 60 anos, referenciado para ablação de arritmia ventricular sintomática apesar da terapia com amiodarona. Portador de miocardiopatia dilatada crônica pós-miocardite com terapia otimizada e classe funcional II. Estudo eletrofisiológico prévio demonstrou ritmo sinusal com padrão de bloqueio de ramo esquerdo (BRE) (QRS = 150 ms), intervalo HV de 50 ms e ausência de indução de taquiarritmia ventricular. Pela extrassístolia ventricular (20% Holter 24 h), foi submetido à ablação. Registro inicial do eletrocardiograma (ECG) e do intervalo HV demonstrados na Fig. 1. Durante o mapeamento, verificou-se o achado apresentado na Fig. 2. Como isso se explica?



**Figura 1.** Registro eletrocardiográfico inicial de ritmo sinusal, BRE e extrassístoles ventriculares isoladas. Na imagem inferior (b), visualiza-se o registro intracavitário do feixe de His com intervalo HV de 50 ms.

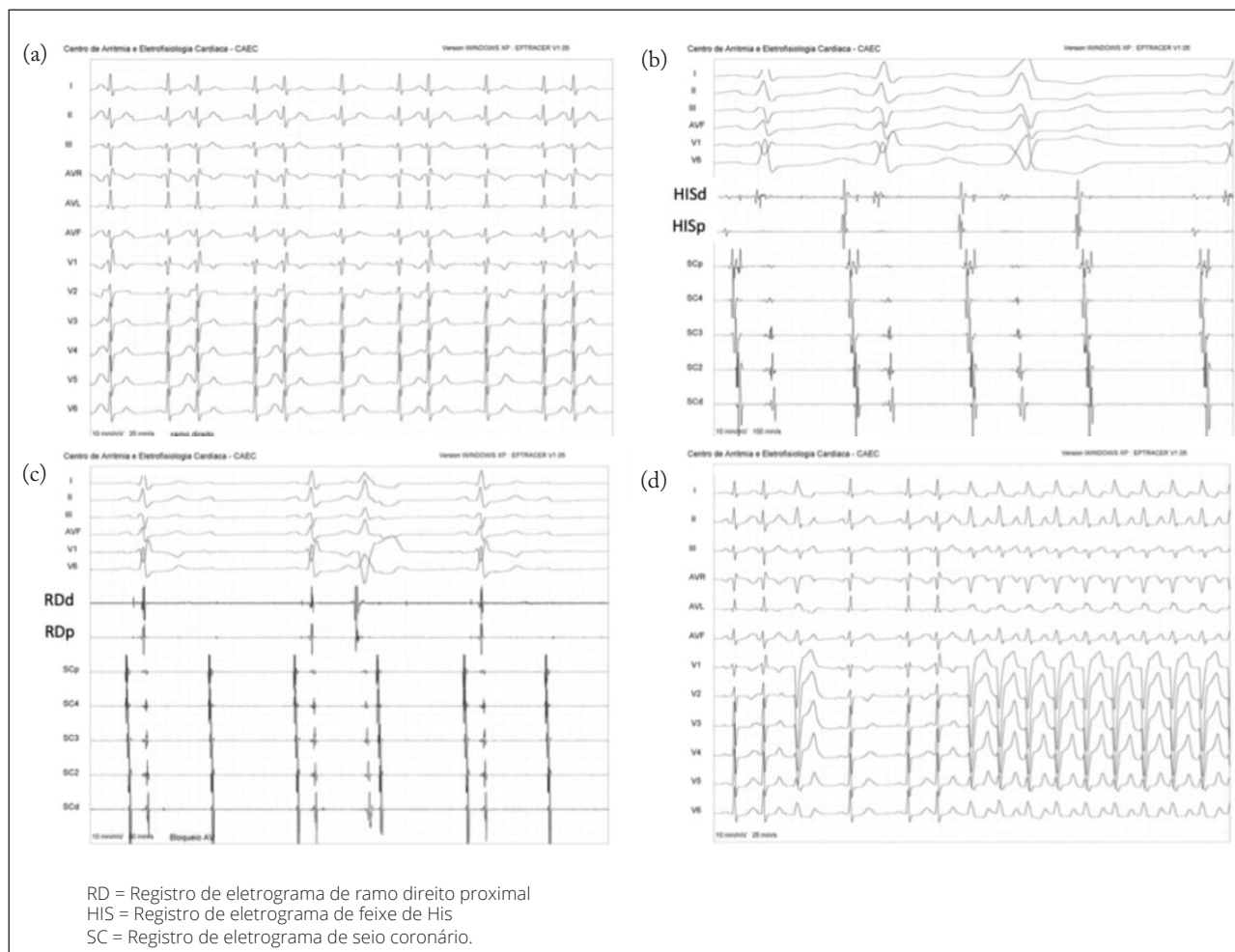
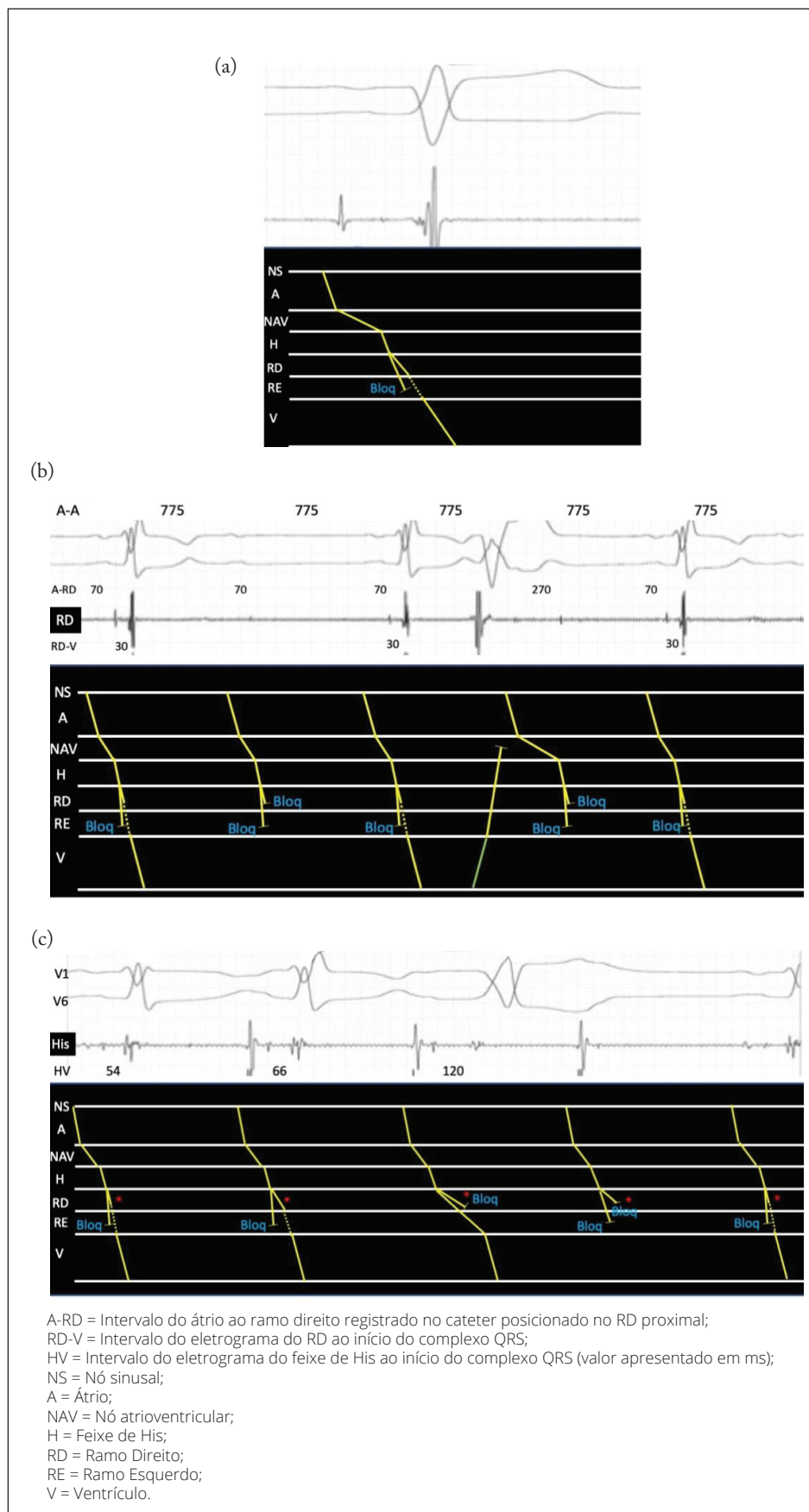


Figura 2. Bloqueio atrioventricular de segundo grau.

## RESPOSTA

Durante o ritmo sinusal, houve aparecimento de graus variados de distúrbios e bloqueios na condução atrioventricular (Fig. 2). Cabe ressaltar que o paciente em questão já apresentava BRE e intervalo HV dentro da normalidade (Fig. 1). Na figura 2a, verifica-se ritmo sinusal com bloqueio atrioventricular (BAV) de segundo grau. Nota-se também, quando há condução atrioventricular, padrão de bloqueio de ramo direito (BRD). Analisando o ECG, nota-se periodicidade na condução atrioventricular antes do bloqueio (padrão 3:2), sugerindo diagnóstico de BAV de segundo grau tipo Wenckebach. Tal bloqueio é esperado em nível nodal. Contudo, dois pontos sugerem que não esteja ocorrendo no nó atrioventricular (NAV): 1) intervalo PR fixo; e 2) graus diferentes de BRD. Após análise dos eletrogramas do feixe de His, verifica-se aumento do intervalo HV antes do bloqueio infra-hissiano acontecer o que faz o diagnóstico de fenômeno de Wenckebach na condução pelo ramo direito. Nas Figs. 2c e 2d, notam-se os graus variados de condução pelo ramo direito, como já descrito, o que está associado à lenta condução pelo ramo esquerdo previamente doente. A Fig. 2b registra BAV de segundo grau 2:1 infra-hissiano, com extrassístole ventricular (ESV) isolada, conduzindo retrogradamente pelo ramo direito e pelo NAV, além de promover o subsequente prolongamento do intervalo AH.

O diagrama a seguir apresenta explicações para os traçados eletrofisiológicos (Fig. 3), as quais levam às seguintes conclusões: ocorrência de 1) BRE pré-existente com condução anterógrada intermitente; 2) BAV de segundo grau infra-hissiano; 3) bloqueio do tipo Wenckebach no ramo direito; e 4) condução oculta nodal após ESV.



**Figura 3.** Diagrama explicativo para os distúrbios de condução. (a) Condução atrioventricular basal com padrão de BRE. (b) BAV de segundo grau 2:1 infra-hissiano e condução nodal oculta promovida por ESV, conduzindo retrogradamente ao NAV. (c) Fenômeno de Wenckebach (em vermelho) pelo RD com condução parcial pelo RE (padrão de BRE) antes do bloqueio AV.

## REFERÊNCIAS

---

1. Josephson ME. Josephson's clinical cardiac electrophysiology: techniques and interpretations. 5th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 2016.
2. Issa ZF, Miller JM, Zipes DP. Clinical arrhythmology and electrophysiology: a companion to Braunwald's heart disease. 3rd ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2019. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-5998-1.X0001-8>

## AUTORES

---

Cristiano de Oliveira Dietrich

1. Centro de Arritmias e Eletrofisiologia Cardíaca – São Paulo/SP – Brasil.

\***Autor correspondente:** [centrodearritmias@gmail.com](mailto:centrodearritmias@gmail.com)

# Sinopse de Artigos Mais Relevantes em Arritmias Cardíacas

## *Synopsis of Most Relevant Articles on Cardiac Arrhythmias*

**Editor Associado:** Bruno Papelbaum

Papelbaum B  <https://orcid.org/0000-0001-7154-7001>

1.Centro Avançado de Ritmologia e Eletrofisiologia – São Paulo/SP – Brasil.

**E-mail:** brpapel@gmail.com

---

## Variações Diurnas, Sazonais e Mensais De Arritmias Ventriculares em Pacientes Portadores de Cardiodesfibrilador Implantável\*

Evolutivamente, ganhou-se o entendimento sobre a incidência de terapias e, principalmente, os efeitos deletérios dos choques em curto e longo prazo nos portadores de cardiodesfibrilador implantável (CDI). Embora mudanças na programação dos dispositivos tenham melhorado os desfechos, faz-se necessário um entendimento de quando os eventos de taquiarritmia ocorrem, para otimizar a programação dos dispositivos e evitar terapias desnecessárias e inapropriadas. Foram agrupados seis estudos prospectivos para avaliar a frequência de arritmias ventriculares (AV): PainFree Rx II, EMPIRIC, WAVE, EnTrust, MVP e OMNI. Todos os episódios de AV  $\leq 500$  ms foram incluídos. A distribuição das AV como função de hora, dia, mês e sazonalidade foi avaliada através da construção de quatro modelos binomiais negativos; para cada modelo o desfecho foi o número de episódios de AV em um dado período. Um total de 3.969 assuntos foram incluídos na análise; a idade média dos participantes foi  $65 \pm 12,5$  anos, e a média de fração de ejeção foi  $28 \pm 10,2\%$ . A ocorrência de AV foi maior na primavera do que no verão (0,86% vs. 0,70%;  $p = 0,009$ ), mas não significativamente diferente no outono (0,74%;  $p = 0,069$ ) ou no inverno (0,84%;  $p = 0,732$ ). A probabilidade estimada de ocorrer ao menos um episódio de AV em cada bloco de uma hora durante o período de oito da manhã a dez da noite em 365 dias (0,10% a 0,12%) foi maior (35% estimado a 63% maior) do que no período de meia-noite até uma da manhã (0,07%), não sendo encontradas diferenças significativas de acordo com dias úteis da semana ou meses individuais ao longo do ano. Os autores discutem que devem haver variações no tônus autonômico, estímulos adrenérgicos ou outros fatores modulados pelo ciclo circadiano; também é possível que fatores como poluição do ar, pressão barométrica ou humidade, que diferem ao longo das estações do ano, possam ter papel direto ou indireto na propensão para ectopias ventriculares. Os resultados, inclusive, foram semelhantes ao do estudo TEMPEST (*Temperature-Related Incidence of Electrical Storm*), em que a maioria dos episódios ocorreu em associação a aumentos da temperatura comparados ao mês anterior. Em conclusão, existem períodos respectivos de ocorrência de AV e estudos adicionais devem ser realizados para entender os reais motivos para isso, além de possibilitar melhor programação dos dispositivos.

\*Maan A, Sherfese L, Lexcen D, Heist EK, Cheng A. Diurnal, seasonal, and monthly variations in ventricular arrhythmias in patients with implantable cardioverter-defibrillators. *J Am Coll Cardiol EP*. 2019;5(8):979-86. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2019.05.014>

## “Omissão” de Teste Ergométrico Perde e Atrasa o Diagnóstico De Taquicardia Ventricular Polimórfica Em Jovens Sobreviventes de Morte Súbita Cardíaca\*

Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC) é uma canalopatia hereditária que afeta 1 em 10.000 indivíduos e se manifesta clinicamente com síncope. Sem tratamento, a mortalidade geral varia de 30 a 50% aos 35 anos de idade. Infelizmente, o diagnóstico pode não ser identificado através de eletrocardiograma de repouso, ecocardiograma ou estudo eletrofisiológico invasivo. Portanto, o teste ergométrico (TE) ou, alternativamente, o teste provocativo catecolaminérgico (TPC), é crítico no diagnóstico de TVPC. O objetivo do estudo foi determinar o número de diagnósticos perdidos/atrasados de TVPC em uma coorte de jovens sobreviventes de morte súbita cardíaca (MSC). Após análise de 3.194 pacientes consecutivos e as devidas exclusões (cardiopatias congênitas, doença coronariana, miocardite etc.), uma revisão retrospectiva de 101 sobreviventes de MSC (< 35 anos de idade no momento da MSC) com coração estruturalmente normal foi utilizada para identificar aqueles com diagnóstico perdido ou atrasado devido à evidência negligenciada ou falta de um TE/TPC. Entre os 101 sobreviventes 41/101 (41%), experimentaram uma MSC relacionada ao exercício/emoção (MSCEE), sendo significativamente mais jovens ( $16,6 \pm 8,2$  anos vs.  $20,4 \pm 11,0$  anos;  $p = 0,02$ ) e tiveram mais eventos em ambientes públicos (34/41; 83% vs. 26/60; 43%;  $p < 0,001$ ). O diagnóstico de TVPC foi mais comum em sobreviventes de MSCEE (8/41; 20% vs. 2/60; 3,3%;  $p = 0,01$ ). Coletivamente, 15/101 pacientes (15%) apresentaram diagnóstico de TVPC, o diagnóstico genético foi o mais comum (13/41, 32%), e foi perdido/atrasado em um terço (5/15, 33%) o tempo do diagnóstico dos sobreviventes com TVPC (atraso médio de  $15,8 \pm 16,6$  meses). Em conclusão, dentre os 15 pacientes diagnosticados com TVPC, um terço teve atraso no diagnóstico por não ter realizado um TE, sendo que é um importante exame a se tornar padronizado na investigação de MSC no jovem, principalmente se a MSC ocorreu durante exercício/emoção.

\*Giudicessi JR, Ackerman MJ. Exercise testing oversights underlie missed and delayed diagnosis of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in young sudden cardiac arrest survivors. *Heart Rhythm* 2019;16(8):1232-239. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.02.012>

## Dispositivos Cardíacos Eletrônicos Implantáveis na População Idosa\*

O número de implantes de dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis (DCEI) aumentou somado à maior longevidade/expectativa de vida; contudo, a maioria dos estudos incluiu poucos pacientes idosos (> 80 anos), sendo os resultados extrapolados para essa faixa etária. O objetivo da revisão foi analisar os diferentes tipos de DCEI e discutir a abordagem na população > 75 anos, além das recomendações das diretrizes. Pacientes idosos possuem maior chance de síncope por bradiarritmia, que pode se manifestar com quedas. O implante de *loop recorder* pode atuar nesse perfil de paciente para um possível diagnóstico elétrico correlacionado com síncope. Em torno de 80% dos marcapassos (MP) são implantados nos idosos, que são mais sujeitos a complicações, particularmente pneumotórax e deslocamento de eletrodo, o que implica em maior morbidade devido à permanência hospitalar prolongada. Em pacientes idosos frágeis, agitados com bloqueio atrioventricular total (BAVT), pode ser razoável o implante de um MP monocâmara. A evidência do cardiodesfibrilador implantável (CDI) no idoso não é certa nos principais estudos do dispositivo, pois a idade média foi de 63 anos. Além desse perfil de pacientes ter maior incidência de mortes não arrítmicas, os estudos contaram com 252 pacientes idosos ( $\geq 75$  anos). Na população idosa, uma abordagem racional é discutir junto ao paciente e familiares; o dispositivo pode modificar o tipo de morte, de súbita para longa e mais estressante, não impactando na qualidade de vida. A terapia de ressincronização cardíaca sem (TRCP) ou com desfibrilador (TRCD) está bem estabelecida em pacientes com insuficiência cardíaca; o seu uso nos idosos está aumentando, com implante até 40% em pacientes > 80 anos. A maioria dos estudos incluiu predominantemente pacientes jovens, ficando os resultados nos idosos não representativos. Martens et al. investigaram o impacto nessa população, com melhora da classe funcional e fração de ejeção comparadas aos jovens. Contudo, o uso do CDI não traz benefício adicional para a



população idosa. Os autores concluem que o implante de dispositivos na população idosa não deve ser isoladamente guiado por diretrizes; esses pacientes têm comorbidades complexas e desejos pessoais, sendo fundamental uma discussão sobre a terapia oferecida para garantir que sejam alcançados os objetivos de ambas as partes.

\*Lim W-Y, Prabhu S, Schilling RJ. Implantable Cardiac Electronic Devices in the Elderly Population. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2019;8(2):143-46. <https://doi.org/10.15420/aer.2019.3.4>

## Incidência e Preditores de Arritmias Clinicamente Importantes e Perigosas Durante Teste de Esforço em Pacientes Pediátricos e com Doença Cardíaca Congênita\*

Teste de esforço (TE) é uma importante modalidade comumente utilizada por centros cardíacos pediátricos para avaliação da capacidade funcional e arritmias esforço-induzidas para guiar a participação segura em atividade física e auxiliar nas decisões para manejo medicamentoso. Os dados de TE na população jovem e adulta com doença cardíaca congênita (DCC) são limitados e extrapolados da população adulta com doença cardiovascular. Em uma revisão de centro único, a incidência de arritmias clinicamente importantes foi de 3%. O objetivo do presente estudo foi quantificar a incidência de arritmias na população pediátrica durante TE e identificar pacientes em risco. Foi um estudo retrospectivo do *Boston Children's Institutional Research Board* de janeiro de 2013 a dezembro de 2015. Foram realizados 5.307 TE, com média de idade de 16 anos (variação de 13 a 24 anos), sendo 20% com DCC. Os exames eram terminados se houvesse desenvolvimento de taquicardia supraventricular sintomática, instabilidade hemodinâmica, pré-síncope ou síncope, dor torácica com progressão, ectopias ventriculares ou elevação do segmento ST (> 2 mm) com dor torácica ou histórico de isquemia. A presença de DCC foi de 49%, sendo tetralogia de Fallot a mais prevalente (555 testes; 10%). Foram considerados, segundo o estudo, alguns critérios de alto risco. Os critérios mais prevalentes foram a presença de cardiodesfibrilador implantável (CDI) em 198 testes e cardiomiopatia em 186 testes. Algumas arritmias, classificadas em graus diferentes, foram identificadas (46%), mas somente 33 eventos (0,6%) necessitaram de interrupção do exame. A ausência de critérios de alto risco teve 99,7% de valor negativo preditivo (VPN) para uma arritmia que necessitasse de interrupção do exame (95% do intervalo de confiança: 99,5% a 99,8%) e 99,96% de VPN para arritmia que necessitasse de intervenção além da interrupção do exame (95% do intervalo de confiança: 99,85% a 99,99%). Os autores apontam que a incidência de arritmias em TE na população pediátrica, mesmo com DCC, é baixa; utilizando critérios pré-definidos como de alto risco, conseguiu-se identificar os pacientes com maiores eventos adversos (classe IV ou que necessitaram de cardioversão elétrica externa e interna pelo CDI). Em conclusão, esses dados permitiram melhores opções em termos de supervisão dos exames realizados.

\*Barry OM, Gauvreau K, Rhodes J, Reichman JR, Bourette L, Curran T, O'Neill J, Pymm JL, Alexander ME. Incidence and Predictors of Clinically Important and Dangerous Arrhythmias During Exercise Tests in Pediatric and Congenital Heart Disease Patients. *J Am Coll Cardiol EP.* 2018;4(10):1319-327. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2018.05.018>

## Repolarização Dinâmica Periódica Como Fator de Risco Após Infarto do Miocárdio: Estudo de Validação Prospectiva\*

Pacientes após infarto do miocárdio (IM) possuem maior risco cardiovascular incluindo arritmias malignas, insuficiência cardíaca, IM recorrente, tromboembolismo e morte, sendo necessária estratificação de risco. Repolarização dinâmica periódica (RDP) é um novo fenômeno eletrocardiográfico relativo à atividade simpática associada a oscilações de baixa frequência ( $\leq 0,1$  Hz) na repolarização e, portanto, promove noções importantes sobre os níveis de regulação

simpática no miocárdio ventricular esquerdo. Análise dos estudos ART (*Autonomic Regulation Trial*) e MADIT-II (*Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II*) mostrou que o aumento da RPD após IM fortemente prediz morte subsequente, mas houve limitação devido aos dados retrospectivos. O estudo em questão propôs analisar os resultados de forma prospectiva em pacientes sob terapia medicamentosa após IM. Foram incluídos 455 pacientes sobreviventes de IM ( $\leq 80$  anos de idade) em ritmo sinusal. Os desfechos primário e secundário foram mortalidade total e cardiovascular, respectivamente após 3 anos. Em todos os pacientes foi realizado um eletrocardiograma digital de alta resolução (2,048 Hz) durante 20 minutos, no período matinal e em posição supina. De acordo com cálculos matemáticos, o passo final foi o cálculo do RDP como a média do coeficiente de onda correspondendo a frequências  $\leq 0,1 \text{ Hz}^3$  após transformação do sinal; o valor de corte foi  $\geq 5,75 \text{ deg}^2$ . Foram avaliados 754 pacientes com inclusão de 455; durante um seguimento médio de 27,25 meses, 47 pacientes morreram, sendo 23 classificados como cardiovascular. O aumento da RDP foi significativamente associado a ambos os desfechos, com áreas abaixo da curva ROC de 69,3% (60,2-77,8%) e 79,1% (69,7-86,7%) para mortalidade total e cardiovascular, respectivamente. Pacientes com  $\text{RDP} \geq 5,75 \text{ deg}^2$  apresentaram mortalidade total e cardiovascular de 22,9 e 14,85%, respectivamente quando comparados a 6,82 e 0,87% em pacientes com  $\text{RDP} \leq 5,75 \text{ deg}^2$ . A análise multivariada mostrou que  $\text{RDP} \geq 5,75 \text{ deg}^2$  foi fator de risco independente, incluindo escore GRACE  $> 140$ , fração de ejeção  $\leq 35\%$ , e presença de diabetes mellitus. Maior RDP, portanto, indicou risco 2,2 e 9,5 vezes maior para mortalidade total e cardiovascular ( $p = 0,024$  e  $p = 0,003$ , respectivamente). Os mecanismos exatos ainda precisam ser esclarecidos, mas dados prévios sugerem que RDP reflete os efeitos dinâmicos da ativação simpática na repolarização cardíaca; sabe-se que a atividade simpática ocorre na faixa espectral de baixa frequência e que em corações normais a ativação simpática exerce efeitos diferenciais nas camadas celulares do miocárdio ventricular, encurtando a duração do potencial de ação. Isso pode levar ao ressurgimento da dispersão transmural da repolarização após surtos simpáticos, que podem, por sua vez, ser capturados pela RDP. Denervação simpática, isquemia induzida e hiperinervação simpática após IM contribuem para aumento na dispersão transmural, resultando em maior RDP. Os autores concluem que RDP promove informações adicionais como metodologia não invasiva sobre o tônus simpático, e tem também grande impacto prognóstico.

\*Rizas KD, Doller JA, Hamm W, Vdovin N, Stuelpnagel LV, Zuern CS, Bauer A. Periodic repolarization dynamics as risk predictor after myocardial infarction: prospective validation study. *Heart Rhythm* 2019;16(8):123-231. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.02.024>

## Terapia com Desfibrilador Implantável Subcutâneo Versus Transvenoso: Uma Metanálise de Estudos de Caso-Controle\*

Terapia com cardiodesfibrilador implantável (CDI) é efetiva para prevenção primária e secundária de morte súbita cardíaca; o seu uso é associado, contudo, a complicações de curto e longo prazo, acarretando maior morbidade e mortalidade. Dispositivos transvenosos são vulneráveis a fraturas, e a infecção por causa do dispositivo varia de 0,67 a 1,49%. O CDI subcutâneo (CDI-S) é uma tecnologia recente desenhada para transpor as complicações relacionadas aos transvenosos (CDI-T); possui, contudo, suas limitações, como ausência de capacidade de estimulação, não permitindo *antitachycardia pacing* (ATP). O objetivo do estudo foi, portanto, realizar uma metanálise para resumir e comparar os desfechos clínicos entre CDI-S e CDI-T, incluindo complicações relacionadas ao eletrodo, a terapias inapropriadas e choques apropriados. Foram revisados bancos de dados de estudos no PubMed e Embase desde o ano 2000, identificando seis estudos para revisão dos textos, com exclusão de um estudo devido à inclusão de população adolescente. As populações foram similares em relação a idade, sexo, indicações para CDI (prevenção primária *versus* secundária), e proporção de pacientes com doença isquêmica do coração, cardiomiopatia (isquêmica, não isquêmica e dilatada) ou cardiomiopatia hipertrófica. As complicações com eletrodo foram significativamente menores no grupo CDI-S (OR: 0,13; 95% IC: 0,05 a 0,38); a taxa total de infecção foi de 0,35% (8 de 2.269) em CDI-S, similar ao CDI-T (OR: 0,75; 95% IC: 0,30 a 1,89). A prevalência de terapia inapropriada (*oversensing*

de onda T, taquicardia supraventricular ou sensibilidade inapropriada) foi similar entre os grupos (OR: 0,87; 95% IC: 0,51 a 1,49); entretanto, a natureza das terapias foi diferente entre eles. No grupo CDI-T, houve maior terapia inapropriada devido à taquicardia supraventricular, enquanto no grupo CDI-S, foram mais frequentes os episódios de *oversensing* (sensibilidade de ruído e onda T). Somente dois estudos mostraram dados sobre choques apropriados, com 17% em CDI-S (95% IC: 6,3% a 26,4%) e 21,3% em CDI-T (95% IC: 12,6% a 27,3%). Um estudo em andamento, o PRAETORIAN (*Prospective, RANdomizEd comparison of subcutaneous and tRansvenous. ImPLANtable cardioverter-defibrillator therapy*), é o mais recente randomizado, controlado e multicêntrico, comparando vantagens e desvantagens do CDI-S. O atual estudo não demonstrou diferenças em taxas de infecção entre os dois tipos de dispositivo. Os autores concluem que a escolha do dispositivo, o risco de complicações *versus* a taxa de terapias inapropriadas, bem como as limitações do CDI-S devem ser pesadas individualmente, e que o CDI-S é seguro e efetivo em pacientes adequadamente selecionados.

\*Ray IB-S, Liu J, Jia X, Gold M, Ellenbogen K, Nicolantonio JD, Komócsi A, Vorobcsuk A, Kim J, Afshar H, Lam W, Mathuria N, Razavi M, Rasekh A, Saeed M. Subcutaneous versus transvenous implantable defibrillator therapy: a meta-analysis of case-control studies. *JACC: Clinical Electrophysiology* 2017;3(13):1475-483. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2017.07.017>