

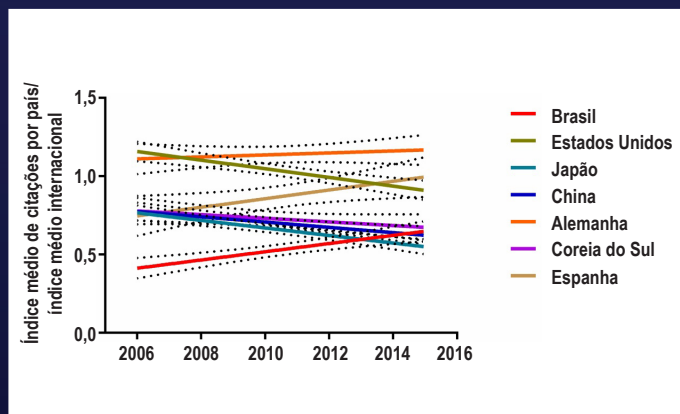


Figura 1 – Relação entre índice médio de citações de artigos publicados na área de cardiologia e ciências cardiovasculares em cada país e o índice médio internacional no período entre 2006 e 2016. Pág. 2

Editorial

Impacto das Publicações Brasileiras em Cardiologia e em Ciências Cardiovasculares na Última Década

Artigos Originais

Espessamento Mediointimal nas Carótidas e Femorais para Detectar Aterosclerose em Pessoas que Vivem com o Vírus da Imunodeficiência Humana

Comparação entre a Ventriculografia Radioisotópica e a Ecocardiografia na Quantificação da Função Sistólica Ventricular Esquerda em Ratos Expostos à Doxorrubicina

Rastreamento de Pontilhados e Cardiomiopatia Amiloidótica por Mutação da Transtirretina

Impacto do Alto Risco para Apneia Obstrutiva do Sono na Sobrevida após Síndrome Coronariana Aguda: Achados do Registro ERICO

Estudo Comparativo entre Alterações de Perfusão e Achados Positivos da Reserva de Fluxo Coronariano

Desempenho do Eletrocardiograma no Diagnóstico da Hipertrofia Ventricular Esquerda em Pacientes Hipertensos na Presença de Bloqueio de Ramo Esquerdo

Tratamento Multiprofissional da Hipertensão Arterial Sistêmica em Pacientes Muito Idosos

Intervenção de Estilo de Vida na Síndrome Metabólica e seu Impacto na Qualidade de Vida: Um Estudo Controlado Randomizado

Comunicação Breve

Heterozigose Composta no Gene SCN5A em Criança – Há Associação com Gravidade da Doença?

Artigo de Revisão

Caquexia Cardíaca: Perspectivas para a Prevenção e Tratamento

Ponto de vista

O Sistema CRISPR/Cas9 e a Possibilidade de Edição Genômica para a Cardiologia

Correlação Clínico-radiográfica

Caso 1/2017 - Correção Percutânea de Insuficiência da Valva Atrioventricular Direita e de *Blalock-Taussig* após Operação de *Fontan* em Ventrículo Único

Relato de Caso

Relato de Caso: Investigação de Doença Multiarterial com ^{99m}Tc-Sestamibi e Rubídio-82 em PET-CT

Imagem

Cardiomiopatia Ventricular Esquerda Gordurosa: Uma Doença Subdiagnosticada

Carta ao Editor

Indicação Cirúrgica Precoce na Insuficiência Mitral Primária: Prós e Contras



CONSULTÓRIO DIGITAL



Tenha as fichas de seus pacientes sempre com você

- ✓ Otimiza o consultório e organiza a agenda do médico
- ✓ Armazenamento dos dados em rede e na nuvem
- ✓ Velocidade na consulta das informações

**Gratuito para
associados
adimplentes**



WWW.CONSULTORIODIGITAL.COM.BR

Sumário - Contents

Editorial

Impacto das Publicações Brasileiras em Cardiologia e em Ciências Cardiovasculares na Última Década

Impact of Brazilian Papers in Cardiology and Cardiovascular Sciences in the Last Decade

Luiz Felipe P. Moreira

.....página 1

Artigos Originais - Original Articles

Aterosclerose / Endotélio / Vascular

Espessamento Mediointimal nas Carótidas e Femorais para Detectar Aterosclerose em Pessoas que Vivem com o Vírus da Imunodeficiência Humana

Intima-Media Thickness in the Carotid and Femoral Arteries for Detection of Arteriosclerosis in Human Immunodeficiency Virus-Positive Individuals

Emmanuelle Tenório Albuquerque Madruga Godoi, Carlos Teixeira Brandt, Heloisa Ramos Lacerda, Jocelene Tenório Albuquerque Madruga Godoi, Dinaldo Cavalcanti de Oliveira, Gabriela Farias Araujo Sousa Costa, Gerson Gomes dos Santos Junior, Kaliene Maria Estevão Leite, Juannicelle Tenório Albuquerque Madruga Godoi, Adriana Ferraz de Vasconcelos

.....página 3

Cardiologia Nuclear e PET

Comparação entre a Ventriculografia Radioisotópica e a Ecocardiografia na Quantificação da Função Sistólica Ventricular Esquerda em Ratos Expostos à Doxorubicina

Comparison between Radionuclide Ventriculography and Echocardiography for Quantification of Left Ventricular Systolic Function in Rats Exposed to Doxorubicin

Luciano Fonseca Lemos de Oliveira, João Lucas O'Connell, Eduardo Elias Vieira de Carvalho, Érica Carolina Campos Pulici, Minna Moreira Dias Romano, Benedito Carlos Maciel, Marcus Vinicius Simões

.....página 12

Ecocardiografia – Adultos

Rastreamento de Pontilhados e Cardiomiopatia Amiloidótica por Mutação da Transtirretina

Speckle Tracking and Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy

Alexandre Marins Rocha, Suzane Garcia Ferreira, Marcelo Souto Nacif, Mario Luiz Ribeiro, Marcos Raimundo Gomes de Freitas, Cláudio Tinoco Mesquita

.....página 21

Epidemiologia

Impacto do Alto Risco para Apneia Obstrutiva do Sono na Sobrevida após Síndrome Coronariana Aguda: Achados do Registro ERICO

Impact of High Risk for Obstructive Sleep Apnea on Survival after Acute Coronary Syndrome: Insights from the ERICO Registry

Flavia C Maia, Alessandra C. Goulart, Luciano F. Drager, Henrique L. Staniak, Itamar de Souza Santos, Paulo Andrade Lotufo, Isabela M. Bensenor

.....página 31

Hemodinâmica - Adultos

Estudo Comparativo entre Alterações de Perfusão e Achados Positivos da Reserva de Fluxo Coronariano

Comparative Study between Perfusion Changes and Positive Findings on Coronary Flow Reserve

Costantino Roberto Frack Costantini, Jose Antonio Ramires, Costantino Ortiz Costantini, Marcos Antonio Denk, Sergio Gustavo Tarbine, Marcelo de Freitas Santos, Daniel Aníbal Zanuttini, Carmen Weigert Silveira, Admar Moraes de Souza, Rafael Michel de Macedo

.....página 38

Hipertensão Arterial

Desempenho do Eletrocardiograma no Diagnóstico da Hipertrofia Ventricular Esquerda em Pacientes Hipertensos na Presença de Bloqueio de Ramo Esquerdo

Electrocardiogram Performance in the Diagnosis of Left Ventricular Hypertrophy in Hypertensive Patients With Left Bundle Branch Block

Paula Freitas Martins Burgos, Bráulio Luna Filho, Francisco de Assis Costa, Maria Teresa Nogueira Bombig, Dilma de Souza, Henrique Tria Bianco, Japy Angelini Oliveira Filho, Maria Cristina de Oliveira Izar, Francisco Antonio Helfenstein Fonseca, Rui Póvoa

.....página 47

Hipertensão Arterial Sistêmica

Tratamento Multiprofissional da Hipertensão Arterial Sistêmica em Pacientes Muito Idosos

Multiprofessional Treatment of High Blood Pressure in Very Elderly Patients

Luciana Muniz Sanches Siqueira Veiga Jardim, Thiago Veiga Jardim, Weimar Kunz Sebba Barroso de Souza, Camila Dutra Pimenta, Ana Luiza Lima Sousa, Paulo César Brandão Veiga Jardim

.....página 53

Metabolismo / Nutrição

Intervenção de Estilo de Vida na Síndrome Metabólica e seu Impacto na Qualidade de Vida: Um Estudo Controlado Randomizado

Lifestyle Intervention on Metabolic Syndrome and its Impact on Quality of Life: A Randomized Controlled Trial

Patrícia Pozas Saboya, Luiz Carlos Bodanese, Paulo Roberto Zimmermann, Andreia da Silva Gustavo, Fabricio Edler Macagnan, Ana Pandolfo Feoli, Margareth da Silva Oliveira

.....página 60

Comunicação Breve - *Brief Communication*

Heterozigose Composta no Gene SCN5A em Criança – Há Associação com Gravidade da Doença?

Compound Heterozygous SCN5A Mutations in a Toddler - Are they Associated with a More Severe Phenotype?

Luciana Sacilotto, Hindalis Ballesteros Epifanio, Francisco Carlos da Costa Darrieux, Fanny Wulkan, Theo Gremen Mimary Oliveira, Denise Tessariol Hachul, Alexandre da Costa Pereira, Mauricio Ibrahim Scanavacca

.....página 70

Artigo de Revisão - Review Article

Caquexia Cardíaca: Perspectivas para a Prevenção e Tratamento

Cardiac Cachexia: Perspectives for Prevention and Treatment

Marina Politi Okoshi, Rafael Verardino Capalbo, Fernando G Romeiro, Katashi Okoshi

.....página 74

Ponto de vista - Viewpoint

O Sistema CRISPR/Cas9 e a Possibilidade de Edição Genômica para a Cardiologia

The CRISPR/Cas9 System and the Possibility of Genomic Edition for Cardiology

Marcela Corso Arend, Jessica Olivaes Pereira, Melissa Medeiros Markoski

.....página 81

Correlação Clínico-radiográfica - Clinikoradiological Session

Caso 1/2017 - Correção Percutânea de Insuficiência da Valva Atrioventricular Direita e de Blalock-Taussig após Operação de Fontan em Ventrículo Único

Case 1/2017 - Percutaneous Repair of Right Atrioventricular Valve Insufficiency and Blalock-Taussig Shunt after Fontan Operation in Single Ventricle

Edmar Atik, Renata Sá Cassar, Raul Arrieta

.....página 84

Relato de Caso - Case Report

Relato de Caso: Investigação de Doença Multiarterial com ^{99m}Tc-Sestamibi e Rubídio-82 em PET-CT

Case Report: Multivessel Coronary Disease Assessment with SPECT ^{99m}Tc-Sestamibi and Rubidium-82 PET/CT

Bruno Gomes Padilha, Daniela Sabino, Maria Clementina Giorgi, José Soares Jr., Marisa Izaki, José Claudio Meneghetti

.....página 87

Imagem - Image

Cardiomiopatia Ventricular Esquerda Gordurosa: Uma Doença Subdiagnosticada

Fatty Left Ventricular Cardiomyopathy: An Under-Diagnosed Disease

Abdalla Elagha e Anthon Fuisz

.....página 91

Carta ao Editor - Letter to the Editor

Indicação Cirúrgica Precoce na Insuficiência Mitral Primária: Prós e Contras

Recommendation of Early Surgery in Primary Mitral Regurgitation: Pros and Cons

Levent Cerit

.....página 93

Diretor Científico

Raul Dias dos Santos Filho

Editor-Chefe

Luiz Felipe P. Moreira

Editores Associados

Cardiologia Clínica

José Augusto Barreto-Filho

Cardiologia Cirúrgica

Paulo Roberto B. Evora

Cardiologia

Intervencionista

Pedro A. Lemos

Cardiologia Pediátrica/ Congênitas

Antonio Augusto Lopes

Arritmias/Marcapasso

Mauricio Scanavacca

Métodos Diagnósticos Não-Invasivos

Carlos E. Rochitte

Pesquisa Básica ou Experimental

Leonardo A. M. Zornoff

Epidemiologia/Estatística

Lucia Campos Pellanda

Hipertensão Arterial

Paulo Cesar B. V. Jardim

Ergometria, Exercício e Reabilitação Cardíaca

Ricardo Stein

Primeiro Editor (1948-1953)

† Jairo Ramos

Conselho Editorial

Brasil

Aguinaldo Figueiredo de Freitas Junior (GO)

Alfredo José Mansur (SP)

Aloir Queiroz de Araújo Sobrinho (ES)

Amanda G. M. R. Sousa (SP)

Ana Clara Tude Rodrigues (SP)

André Labrunie (PR)

Andrei Sposito (SP)

Angelo A. V. de Paola (SP)

Antonio Augusto Barbosa Lopes (SP)

Antonio Carlos C. Carvalho (SP)

Antônio Carlos Palandri Chagas (SP)

Antonio Carlos Pereira Barretto (SP)

Antonio Cláudio L. Nóbrega (RJ)

Antonio de Padua Mansur (SP)

Ari Timerman (SP)

Armênio Costa Guimarães (BA)

Ayrton Pires Brandão (RJ)

Beatriz Matsubara (SP)

Brivaldo Markman Filho (PE)

Bruno Caramelli (SP)

Carisi A. Polanczyk (RS)

Carlos Eduardo Rochitte (SP)

Carlos Eduardo Suaide Silva (SP)

Carlos Vicente Serrano Júnior (SP)

Celso Amodeo (SP)

Charles Mady (SP)

Claudio Gil Soares de Araujo (RJ)

Cláudio Tinoco Mesquita (RJ)

Cleonice Carvalho C. Mota (MG)

Clerio Francisco de Azevedo Filho (RJ)

Dalton Bertolim Précoma (PR)

Dário C. Sobral Filho (PE)

Décio Mion Junior (SP)

Denilson Campos de Albuquerque (RJ)

Djair Brindeiro Filho (PE)

Domingo M. Braile (SP)

Edmar Atik (SP)

Emilio Hideyuki Moriguchi (RS)

Enio Buffolo (SP)

Eulógio E. Martinez Filho (SP)

Evandro Tinoco Mesquita (RJ)

Expedito E. Ribeiro da Silva (SP)

Fábio Vilas-Boas (BA)

Fernando Bacal (SP)

Flávio D. Fuchs (RS)

Francisco Antonio Helfenstein Fonseca (SP)

Gilson Soares Feitosa (BA)

Gláucia Maria M. de Oliveira (RJ)

Hans Fernando R. Dohmann (RJ)

Humberto Villacorta Junior (RJ)

Ínes Lessa (BA)

Iran Castro (RS)

Jarbas Jakson Dinkhuysen (SP)

João Pimenta (SP)

Jorge Ilha Guimarães (RS)

José Antonio Franchini Ramires (SP)

José Augusto Soares Barreto Filho (SE)

José Carlos Nicolau (SP)

José Lázaro de Andrade (SP)

José Pérciles Esteves (BA)

Leonardo A. M. Zornoff (SP)

Leopoldo Soares Piegas (SP)

Lucia Campos Pellanda (RS)

Luís Eduardo Rohde (RS)

Luís Cláudio Lemos Correia (BA)

Luiz A. Machado César (SP)

Luiz Alberto Piva e Mattos (SP)

Marcia Melo Barbosa (MG)

Marcus Vinícius Bolívar Malachias (MG)

Maria da Consolação V. Moreira (MG)

Mario S. S. de Azeredo Coutinho (SC)

Maurício I. Scanavacca (SP)

Max Grinberg (SP)

Michel Batlouni (SP)

Murilo Foppa (RS)

Nadine O. Clausell (RS)

Orlando Campos Filho (SP)

Otávio Rizzi Coelho (SP)

Otoni Moreira Gomes (MG)

Paulo Andrade Lotufo (SP)

Paulo Cesar B. V. Jardim (GO)

Paulo J. F. Tucci (SP)

Paulo R. A. Caramori (RS)

Paulo Roberto B. Évora (SP)

Paulo Roberto S. Brofman (PR)

Pedro A. Lemos (SP)

Protásio Lemos da Luz (SP)

Reinaldo B. Bestetti (SP)

Renato A. K. Kalil (RS)

Ricardo Stein (RS)

Salvador Rassi (GO)

Sandra da Silva Mattos (PE)

Sandra Fuchs (RS)

Sergio Timerman (SP)

Silvio Henrique Barberato (PR)

Tales de Carvalho (SC)

Vera D. Aiello (SP)

Walter José Gomes (SP)

Weimar K. S. B. de Souza (GO)

William Azem Chalela (SP)

Wilson Mathias Junior (SP)

Exterior

Adelino F. Leite-Moreira (Portugal)

Alan Maisel (Estados Unidos)

Aldo P. Maggioni (Itália)

Cândida Fonseca (Portugal)

Fausto Pinto (Portugal)

Hugo Grancelli (Argentina)

James de Lemos (Estados Unidos)

João A. Lima (Estados Unidos)

John G. F. Cleland (Inglaterra)

Maria Pilar Tornos (Espanha)

Pedro Brugada (Bélgica)

Peter A. McCullough (Estados Unidos)

Peter Libby (Estados Unidos)

Piero Anversa (Itália)

Sociedade Brasileira de Cardiologia

Presidente

Marcus Vinícius Bolívar Malachias

Vice-Presidente

Eduardo Nagib Gaui

Presidente-Eleito

Oscar Pereira Dutra

Diretor Científico

Raul Dias dos Santos Filho

Diretora Financeira

Gláucia Maria Moraes Oliveira

Diretor Administrativo

Denilson Campos de Albuquerque

Diretor de Relações Governamentais

Renault Mattos Ribeiro Júnior

Diretor de Tecnologia da Informação

Osni Moreira Filho

Diretor de Comunicação

Celso Amodeo

Diretor de Pesquisa

Leandro Ioshpe Zimerman

Diretor de Qualidade Assistencial

Walter José Gomes

Diretor de Departamentos Especializados

João David de Sousa Neto

Diretor de Relacionamento com Estaduais e Regionais

José Luis Aziz

Diretor de Promoção de Saúde Cardiovascular – SBC/Funcor

Weimar Kunz Sebba Barroso de Souza

Ouvidor Geral

Lázaro Fernandes de Miranda

Editor-Chefe dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Luiz Felipe P. Moreira

Governador do Capítulo Brasil do ACC

Roberto Kalil Filho

Coordenadorias Adjuntas

Coordenador de Relações Internacionais

David de Pádua Brasil

Coordenador da Universidade Corporativa

Gilson Soares Feitosa Filho

Coordenador de Diretrizes e Normatizações

José Francisco Kerr Saraiva

Coordenador de Registros Cardiovasculares

Otávio Rizzi Coelho

Coordenador de Valorização Profissional

Carlos Japhet da Matta Albuquerque

Coordenador de Novos Projetos

Fernando Augusto Alves da Costa

Coordenadores de Educação Continuada

Marcelo Westerlund Montera e Rui Manuel dos Santos Póvoa

Conselho de Planejamento Estratégico

Andrea Araújo Brandão, Ari Timeman, Dalton Bertolin Precoma, Fábio Biscegli Jatene

Editoria do Jornal SBC

Carlos Eduardo Suaide Silva

Presidentes das Soc. Estaduais e Regionais

SBC/AL – Pedro Ferreira de Albuquerque

SBC/AM – Marcelo Mouco Fernandes

SBC/BA – Nivaldo Menezes Filgueiras Filho

SBC/CE – Sandro Salgueiro Rodrigues

SBC/CO – Danilo Oliveira de Arruda

SBC/DF – José Roberto de Mello Barreto Filho

SBC/ES – Bruno Moulin Machado

SBC/GO – Aguinaldo Figueiredo Freitas Jr.

SBC/MA – Márcio Mesquita Barbosa

SBC/MG – José Carlos da Costa Zanon

SBC/MS – Delcio Gonçalves da Silva Junior

SBC/MT – Max Wagner de Lima

SBC/NNE – Claudine Maria Alves Feio

SBC/PA – Sônia Conde Cristino

SBC/PE – Paulo Sérgio Rodrigues Oliveira

SBC/PB – Miguel Pereira Ribeiro

SBC/PI – Wildson de Castro Gonçalves Filho

SBC/PR – Gerson Luiz Bredt Júnior

SBC/RJ (SOCERJ) – Ricardo Mourilhe Rocha

SBC/RN – Maria de Fátima Azevedo

SBC/RO (SOCERON) – João Roberto Gemelli

SBC/RS (SOCERGS) – Gustavo Glotz de Lima

SBC/SC – Maria Emilia Lueneberg

SBC/SE – Sergio Costa Tavares Filho

SBC/SP (SOCESP) – Ibraim Masciarelli Francisco Pinto

SBC/TO – Andrés Gustavo Sánchez

Presidentes dos Departamentos Especializados e Grupos de Estudos

SBC/DA – André Arpad Faludi

SBC/DCC – José Carlos Nicolau

SBC/DCC/CP – Maria Angélica Binotto

SBC/DCM – Elizabeth Regina Giunco Alexandre

SBC/DECAGE – José Maria Peixoto

SBC/DEIC – Luis Eduardo Paim Rohde

SBC/DERC – Salvador Manoel Serra

SBC/DFCVR – João Jackson Duarte

SBC/DHA – Eduardo Costa Duarte Barbosa

SBC/DIC – Samira Saady Morhy

SBCCV – Fabio Biscegli Jatene

SBHCI – Marcelo José de Carvalho Cantarelli

SOBRAC – Denise Tessariol Hachul

GAPO – Bruno Caramelli

GECC – Mauricio Wajngarten

GECESP – Daniel Jogaib Daher

GECETI – Gilson Soares Feitosa Filho

GECHOSP – Evandro Tinoco Mesquita

GECIP – Gisela Martina Bohns Meyer

GEEN – Andréa Maria Gomes Marinho Falcão

GECO – Roberto Kalil Filho

GECCABE – José Antônio Marin Neto

GECCG – Nelson Samesima

GEICPED – Estela Azeka

GEMCA – Álvaro Avezum Junior

GEMIC – Felix Jose Alvarez Ramires

GERCPM – Tales de Carvalho

GERTC – Marcello Zapparoli

GETAC – João David de Souza Neto

GEVAL – Luiz Francisco Cardoso

Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Volume 108, Nº 1, Janeiro 2017

Indexação: ISI (Thomson Scientific), Cumulated Index Medicus (NLM),
SCOPUS, MEDLINE, EMBASE, LILACS, SciELO, PubMed



Av. Marechal Câmara, 160 - 3º andar - Sala 330
20020-907 • Centro • Rio de Janeiro, RJ • Brasil

Tel.: (21) 3478-2700

E-mail: arquivos@cardiol.br

www.arquivosonline.com.br

SciELO: www.scielo.br

Departamento Comercial

Telefone: (11) 3411-5500

e-mail: comercialsp@cardiol.br

Produção Editorial

SBC – Tecnologia da Informação e

Comunicação

Núcleo Interno de Publicações

Produção Gráfica e Diagramação

SBC – Tecnologia da Informação e
Comunicação

Núcleo Interno de Design

Impressão

Farol Editora

Os anúncios veiculados nesta edição são de exclusiva responsabilidade dos anunciantes, assim como os conceitos emitidos em artigos assinados são de exclusiva responsabilidade de seus autores, não refletindo necessariamente a opinião da SBC.

Material de distribuição exclusiva à classe médica. Os Arquivos Brasileiros de Cardiologia não se responsabilizam pelo acesso indevido a seu conteúdo e que contrarie a determinação em atendimento à Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 96/08 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que atualiza o regulamento técnico sobre Propaganda, Publicidade, Promoção e informação de Medicamentos. Segundo o artigo 27 da insígnia, "a propaganda ou publicidade de medicamentos de venda sob prescrição deve ser restrita, única e exclusivamente, aos profissionais de saúde habilitados a prescrever ou dispensar tais produtos (...)"

Garantindo o acesso universal, o conteúdo científico do periódico continua disponível para acesso gratuito e integral a todos os interessados no endereço:
www.arquivosonline.com.br



Filiada à Associação
Médica Brasileira

APOIO



Ministério da
Educação

Ministério da
Ciência e Tecnologia



Impacto das Publicações Brasileiras em Cardiologia e em Ciências Cardiovasculares na Última Década

Impact of Brazilian Papers in Cardiology and Cardiovascular Sciences in the Last Decade

Luiz Felipe P. Moreira

Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina - Universidade de São Paulo - USP, São Paulo, SP – Brasil

Durante a década passada, observamos uma elevação significativa no número de publicações brasileiras no campo da Cardiologia e das Ciências Cardiovasculares nos principais indexadores internacionais. Este fato ocorreu no Brasil e na maioria dos países latino-americanos em índices em torno de 13% ao ano entre 1999 e 2008, de acordo com o estudo de Colantonio et al.,¹ representando atualmente cerca de 3% dos artigos publicados em periódicos internacionais indexados pela plataforma “Web of Science” da empresa “Thompson-Reuters” e no sistema “Scopus-Scimago” da empresa “Elsevier”.

Embora a maioria de nossas publicações indexadas ocorra em periódicos internacionais e com fatores de impacto mais elevado que os de periódicos nacionais, os índices de citação dos artigos de autores brasileiros e latino-americanos geralmente apresentam valores mais baixos do que aqueles de países de maior renda e maior Índice de Desenvolvimento Humano.¹ Esta situação fica ainda mais evidente quando analisamos as publicações desenvolvidas apenas em centros de pesquisa do próprio país, ao contrário daqueles trabalhos realizados com algum grau de cooperação internacional.

Ao compararmos o índice médio de citação de artigos brasileiros em cardiologia com o de citações internacionais a partir de dados do ranking por países da plataforma Scimago,² notamos uma elevação progressiva desse parâmetro nos últimos 10 anos. O índice passou de menos de 0,5 para valores em torno de 0,65 no período analisado (Figura 1) e, atualmente, assemelha-se aos índices médios de citação de trabalhos publicados por países como o Japão, Coreia do Sul e China.

A melhora da qualidade das publicações em cardiologia em nosso país explica-se pela melhor qualificação dos pesquisadores brasileiros, proporcionada por programas de pós-graduação *Stricto Sensu* e programas de incentivo à formação e à produção científica, patrocinados por órgãos de fomento e sociedades médicas nacionais. Por outro lado, cerca de 35% das publicações brasileiras

em cardiologia ou em ciências cardiovasculares são realizadas nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia ou em periódicos publicados no próprio país, e menos de 50% dos artigos científicos são publicados em periódicos com fatores de impacto acima de 1,6.

Em publicação anterior, salientamos que os índices de citação obtidos por artigos publicados em periódicos com sede no Brasil, sobre temas de amplo domínio no campo das ciências cardiovasculares como “myocardial revascularization” e “atrial fibrillation”, não são diferentes daqueles publicados em países estrangeiros.³ Com o objetivo de ampliarmos essa avaliação, analisamos 968 artigos em cardiologia, indexados no “Web of Science”, publicados entre 2010 e 2014 e com participação apenas de autores brasileiros. Foram observados os índices médios de citação obtidos pelos 30 periódicos com maior número de publicações, e avaliada a existência de correlação entre as citações obtidas pelos artigos avaliados e o fator de impacto de impacto dos periódicos em que esses artigos foram publicados. Podemos observar na Figura 2 que a média de citações por artigo nos 2 anos subsequentes à sua publicação apresentou baixa correlação com o impacto dos periódicos, fato que se torna cada vez mais evidente quando observamos os periódicos de maior impacto.

Os dados apresentados confirmam que apesar da recente melhora, os índices de citação obtidos por autores brasileiros ainda são mais baixos que a média internacional. Além disso, destaca-se a importância da avaliação dos índices de citação específicos de cada trabalho científico, que hoje estão disponíveis nos principais indexadores internacionais. Esses indexadores permitem a atualização *on-line* diária desses parâmetros, demonstrando que o valor da publicação muitas vezes não corresponde ao impacto do periódico. A utilização dos índices de citação específicos de cada publicação já tem sido incorporada pela maioria das agências nacionais de fomento e pela Plataforma Lattes, responsável pela disponibilização dos currículos dos pesquisadores científicos brasileiros.

Por outro lado, um dos principais critérios de pontuação dos Programas de Pós-Graduação brasileiros pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) do Ministério da Educação, ainda tem como base o sistema Qualis. Este sistema classifica a produção científica dos programas de acordo com o fator de impacto dos periódicos nos quais os trabalhos científicos são publicados, não considerando os índices de citação individuais de cada trabalho. Tal situação que deve ser revista para propiciar um adequado incentivo à pesquisa e às publicações brasileiras com indexação internacional.

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares; Cardiologia; Publicações Periódicas como Assunto; Bibliometria.

Correspondência: Luiz Felipe P. Moreira •

Av. Dr. Enéas Carvalho Aguiar, 44, 2º andar, bloco 2, sala 13, Cerqueira César. CEP 05403-000, São Paulo, SP - Brasil
E-mail: luiz.moreira@incor.usp.br

DOI: 10.5935/abc.20170005

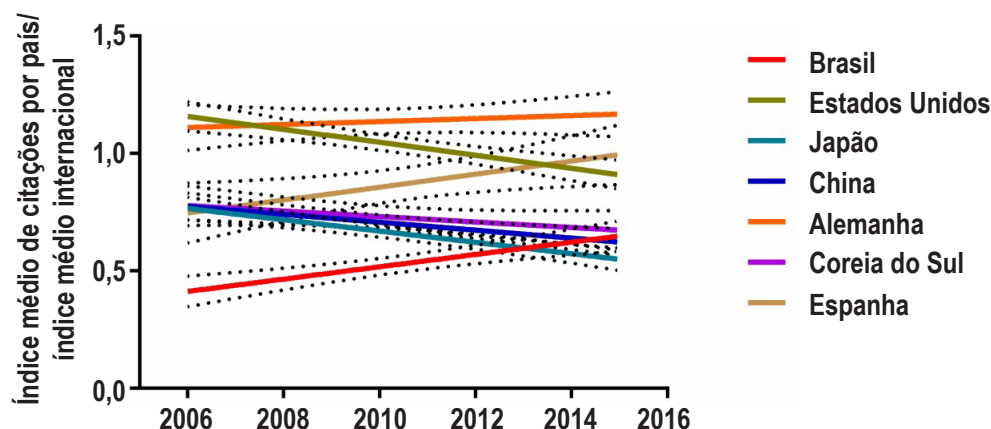


Figura 1 – Relação entre índice médio de citações de artigos publicados na área de cardiologia e ciências cardiovasculares em cada país e o índice médio internacional no período entre 2006 e 2016.

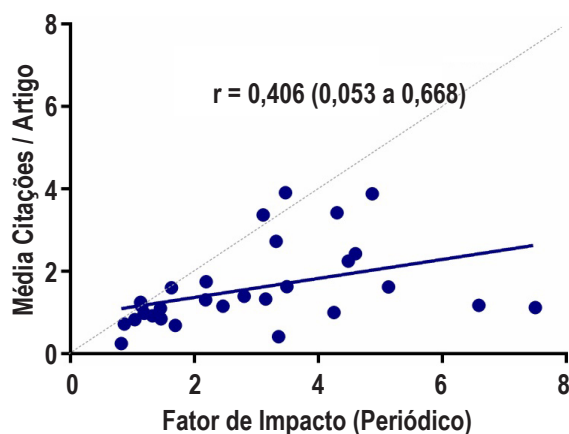


Figura 2 – Correlação entre a média de citações obtidas por 968 artigos de autores brasileiros publicados em 30 periódicos na área de cardiologia e ciências cardiovasculares nos dois anos subsequentes à sua publicação e o fator de impacto dos periódicos em que os artigos foram publicados.

A manutenção de uma perspectiva positiva na evolução do impacto da pesquisa científica brasileira depende também da continuidade dos subsídios governamentais e privados aplicados à pesquisa científica, da ampliação dos programas de treinamento em pesquisa clínica e laboratorial e da melhor qualificação de programas de pós-graduação

Stricto Sensu. Paralelamente, a realização de ensaios clínicos e de registros multicêntricos ou multinacionais a respeito das principais afecções cardiovasculares pelos nossos centros de pesquisa e sociedades médicas^{4,5} representa iniciativas de grande relevância e impacto, adequando o conhecimento científico às realidades nacionais.

Referências

- Colantonio LD, Baldrige AS, Huffman MD, Bloomfield GS, Prabhakaran D. Cardiovascular research publications from Latin America between 1999 and 2008. A bibliometric study. *Arq Bras Cardiol.* 2015;104(1):5-15.
- SCImago (2007). SJR – SCImago Journal & Country Rank. [Accessed in 2016 Dec 10]. Available from: <http://www.scimagojr.com/countryrank.php?area=2700&category=2705>
- Moreira LF. Is there any Influence of Journal Impact Factor on the Citation Index of Articles Published in Brazilian Journals with International Scope? *Arq Bras Cardiol.* 2015;105(1):1-2.
- Gomes WJ, Kalil RA, Jatene FB. Brazilian Registry of Cardiovascular Surgery in Adults Fully Operational. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2016;31(2):II.
- Moreira LF. Implementation of multicenter records in the therapeutic cardiovascular assessment in Brazil. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101(6):478-9.

Espessamento Mediointimal nas Carótidas e Femorais para Detectar Aterosclerose em Pessoas que Vivem com o Vírus da Imunodeficiência Humana

Intima-Media Thickness in the Carotid and Femoral Arteries for Detection of Arteriosclerosis in Human Immunodeficiency Virus-Positive Individuals

Emmanuelle Tenório Albuquerque Madruga Godoi, Carlos Teixeira Brandt, Heloisa Ramos Lacerda, Jocelene Tenório Albuquerque Madruga Godoi, Dinaldo Cavalcanti de Oliveira, Gabriela Farias Araujo Sousa Costa, Gerson Gomes dos Santos Junior, Kaliene Maria Estevão Leite, Juannicelle Tenório Albuquerque Madruga Godoi, Adriana Ferraz de Vasconcelos

Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE – Brasil

Resumo

Fundamento: Pessoas que vivem com o HIV (HIV +) têm maior prevalência de aterosclerose e a desenvolvem mais precocemente do que a população geral.

Objetivos: Foi avaliar e comparar as prevalências de aterosclerose avaliada pela medida da espessura mediointimal (EMI) das carótidas comuns e femorais, e do índice tornozelo-braquial (ITB) nos grupos controle e HIV com e sem inibidores de protease (IPs).

Métodos: Foram incluídas 80 pessoas com HIV + [40 usavam IPs e 40 não] e 65 controles. O diagnóstico de aterosclerose foi determinado pela medição da EMI (carótidas e femorais) e do ITB. Fatores de risco clássicos para aterosclerose e específicos para o HIV foram comparados entre os grupos, usando testes estatísticos. O valor de $p \leq 0,05$ foi considerado significativo.

Resultados: A EMI $> P_{75}$ ou presença de placa foi mais elevada no grupo de HIV sem IP que no controle (37,5% vs 19%, $p = 0,04$). A análise comparativa mostrou diferença significativa ($p=0,014$) na EMI nas artérias carótidas entre HIV + com IPs ($0,71 \pm 0,28$ mm), sem IPs ($0,63 \pm 0,11$ mm) e controles ($0,59 \pm 0,11$ mm). A EMI na femoral não teve diferença significativa entre os grupos. Não houve diferença significativa entre os grupos controle e de HIV + quanto ao ITB. No entanto, observou-se uma diferença significativa ($p=0,015$) no ITB entre os grupos HIV + sem IPs ($1,17 [1,08 - 1,23]$), e controles ($1,08 [1,07 - 1,17]$).

Conclusão: Em pacientes com HIV, a aterosclerose é mais prevalente e parece ocorrer mais precocemente, com características distintas, em comparação a indivíduos HIV-negativos. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(1):3-11)

Palavras-chave: Doenças das Artérias Carótidas; Aterosclerose; Espessura Íntima-Média Carotídea; HIV; Índice Tornozelo-Braço.

Abstract

Background: The prevalence of atherosclerosis is higher in HIV-positive people, who also experience it earlier than the general population.

Objectives: To assess and compare the prevalence of atherosclerosis evaluated by the intima-media thickness of carotid and femoral arteries, and by the ankle-brachial pressure index (ABPI) in HIV patients treated or not treated with protease inhibitors (PIs) and controls.

Methods: Eighty HIV+ subjects (40 using PIs and 40 not using PIs) and 65 controls were included in the study. Atherosclerosis was diagnosed by (carotid and femoral) ITM measurement and ABPI. Classical risk factors for atherosclerosis and HIV were compared between the groups by statistical tests. A $p \leq 0.05$ was considered significant.

Results: An IMT $> P_{75}$ or the presence of plaque was higher in the HIV+ than in the control group (37.5% vs 19%, $p = 0.04$). Comparative analysis showed a significant difference ($p=0.014$) in carotid IMT between HIV+ with PIs (0.71 ± 0.28 mm), without PIs 0.63 ± 0.11 mm and, and controls (0.59 ± 0.11 mm). There was no significant difference in femoral IMT between the groups or in ABPI between HIV+ subjects and controls. However, a significant difference ($p=0.015$) was found between HIV+ patients not treated with PIs ($1.17 [1.08 - 1.23]$), and controls $1.08 [1.07 - 1.17]$.

Conclusion: In HIV patients, atherosclerosis is more prevalent and seems to occur earlier with particular characteristics compared with HIV-negative subjects. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(1):3-11)

Keywords: Carotid Artery Disease; Atherosclerosis; Carotid Intima-Media Thickness; HIV; Ankle Brachial Index.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Emmanuelle Tenório Albuquerque Madruga Godoi •

Rua Marquês de Tamandaré, 162/1402. CEP 52061-170, Poço da Panela, Recife, PE – Brasil

E-mail: godoiemmanuelle@hotmail.com, pauloberenguer@ig.com.br

Artigo recebido em 28/04/16, revisado em 29/07/16, aceito em 28/09/16.

DOI: 10.5935/abc.20160197

Introdução

Indivíduos que vivem com HIV (HIV +) têm condição de vida diferente da população livre de infecção no que diz respeito à morbimortalidade por aterosclerose e eventos cardiovasculares a ela associados.^{1,2} A doença cardiovascular (DCV), particularmente aterosclerótica, é mais prevalente e precoce em HIV+, quando se compara à população sem infecção.³⁻⁵

Os fatores de risco tradicionais para DCV são: idade, sexo masculino, tabagismo, diabetes mellitus (DM), dislipidemia e hipertensão arterial sistêmica (HAS). Estudos demonstram que esses fatores podem ser mais prevalentes nas pessoas com HIV.^{6,7}

A terapia antirretroviral altamente ativa (TARV) está associada a uma variedade de efeitos adversos, sendo esses pró-aterogênicos e também associados à DCV.^{8,9} Enquanto alguns autores sugeriram que os inibidores de proteases (IPs) podem estar associados à aterosclerose precoce e DCV¹⁰ e outros demonstraram que medicações mais modernas alteram menos o perfil lipídico e, assim, têm menor influência sobre o aumento do risco cardiovascular por disfunção endotelial.¹¹ Ao comparar HIV +, dislipidêmicos, tratados com IP com o grupo controle saudável, autores não encontraram diferença na função endotelial entre os grupos.¹²

A medida da espessura mediointimal (EMI) é um marcador não-invasivo e precoce da aterosclerose, cujo aumento que pode refletir em um maior risco cardiovascular.¹³ Essa medida é um preditor independente de DCV e pode ser considerada como marcador para avaliação de aterosclerose subclínica, inclusive em HIV +.¹⁴ A artéria femoral comum e a subclávia direita também vêm sendo estudadas como locais para a medida da EMI e sugeridas como marcadores mais precoces de aterosclerose.¹⁵⁻¹⁷

O índice tornozelo-braquial (ITB) é um método simples, não-invasivo, de alto valor preditivo para doença arterial periférica (DAP) e doença cardíaca. Valores inferiores a 0,9 estão associados a um significativo aumento do risco cardiovascular, independente de outros fatores de risco.¹⁸

A detecção de aterosclerose subclínica possibilita um manejo mais adequado de HIV + com risco de desenvolver eventos cardiovasculares.

Neste estudo, o objetivo principal foi avaliar a prevalência de aterosclerose por meio da medida da EMI das artérias carótidas comuns e femorais, e do ITB. O objetivo secundário foi comparar fatores de risco clássicos de aterosclerose e específicos do HIV entre os grupos que utilizavam ou não IP.

Métodos

Desenho e população do estudo

Este é um estudo transversal, prospectivo e analítico que recrutou HIV + em uso de TARV com ou sem IPs no período de junho de 2015 a fevereiro de 2016. A amostra foi definida empiricamente pelos autores com base na literatura sobre o tema,^{19,20} e incluiu 40 HIV + em uso de TARV com IP, 40 HIV + em uso de TARV sem IP e 65 controles.

Etapas do estudo

Os pacientes foram selecionados no ambulatório de Doenças Infecciosas e Parasitárias da instituição de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Visando um parâmetro de referência para comparação das medidas nos indivíduos com HIV, foram incluídas 65 pessoas saudáveis (controle), sendo essas pareadas com os pacientes por gênero e idade (40 pacientes com HIV em uso de IPs com 40 controles e 40 pacientes sem IPs com 25 controles). Os indivíduos com HIV são inscritos no programa de prevenção, controle e tratamento da AIDS, e os controles eram acompanhantes dessas pessoas.

O critério de inclusão das pessoas com HIV foi um mínimo de cinco anos de tratamento com TARV, e os critérios de exclusão foram antecedentes de doenças cardiovasculares - angina pectoris, infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC), ou DAP; internação nos últimos dois meses; dosagem de CD4 muito baixa e/ou carga viral (CV) muito alta. Os controles saudáveis foram selecionados com os seguintes critérios de exclusão: antecedentes cardiovasculares, tabagismo, DM e/ou HAS.

As informações clínicas e dos exames complementares foram coletados por aplicação de questionários. Os prontuários dos participantes foram também consultados para esclarecimentos referentes à terapêutica. Os participantes do estudo tinham escore de risco de Framingham inferior a 10% (baixo risco).

Os fatores de risco para aterosclerose analisados foram: HAS, tabagismo, DM, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e história familiar de evento cardiovascular - IAM, angina, AVC ou DAP. Para a avaliação de obesidade, realizou-se o cálculo do índice de massa corpórea (IMC), sendo considerado IMC de 18,5 a 24,9 kg/m² como peso saudável e de 25,0 a 29,9 kg/m² sobrepeso. Fatores específicos relacionados ao HIV foram: CD4 atual, CV atual, tempo de doença, tempo de tratamento e tipo de TARV.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética da instituição. Para os pacientes e controles foi aplicado o termo de consentimento livre e esclarecido.

Protocolo da medida da espessura mediointimal

A avaliação ultrassonográfica da medida da EMI das artérias carótidas comuns e femorais comuns foi realizada no modo B do ultrassom (USG) LOGIQ e, DICOM 3.0, AUTO IMT com transdutor linear 12L-RS da General Electric® (GE) por pesquisador "cego". A EMI da carótida comum foi considerada como medida de referência. As carótidas eram avaliadas em cortes transversal e longitudinal, desde o segmento proximal da carótida comum até a bifurcação das carótidas internas e externas. A medida da EMI foi realizada na parede posterior da carótida comum em área livre de placa, e foi definida como a distância entre duas linhas ecogênicas representadas pelas interfaces lúmen-íntima e média-adventícia da parede arterial. Mede-se mais frequentemente a EMI na carótida comum usando-se, como referência, a medida média e, na carótida interna, a medida máxima.¹⁵ A placa carotídea ateromatosa pode ser definida como uma estrutura focal que se estende no mínimo 0,5 mm para a luz do vaso e/ou mede mais que 50% do valor

da EMI adjacente e/ou apresenta uma medida da EMI maior que 1,5mm.¹⁵ A medida automática da EMI foi realizada nas carótidas comuns direita e esquerda, com *software* que determina as medidas média, máxima e mínima. Quando identificadas placas ateromatosas, realizou-se a medida automática e manual da EMI. A média da medida automática da carótida comum mais espessada foi definida como referência, seja ela direita (CCD) ou esquerda (CCE). Como a população estudada tinha até 65 anos, a EMI foi considerada espessada se $>0,8$ mm^{17,21,22} e também foi calculado o percentil 75 da população estudada.¹⁵ A presença de placa foi definida quando demonstrada uma EMI $>1,5$ mm.¹⁵ Também foi realizada a medida da EMI em artéria femoral comum direita (AFCD) e esquerda (AFCE). Adotou-se a mesma referência para espessamento da EMI da carótida comum e mesmo critério para placas.

Protocolo de aferição do índice tornozelo braquial

O ITB foi calculado após aferição da pressão nos tornozelos direito e esquerdo. A pressão foi aferida sob visão direta das artérias dorsal do pé e tibial posterior. Para aferição da pressão arterial nos membros superiores (MMSS) e inferiores (MMII) utilizou-se aparelho esfigmomanômetro Becton Dickinson® e aparelho de USG Doppler acima descrito. O ITB foi calculado dividindo a maior pressão sistólica do tornozelo pela maior pressão sistólica braquial. O valor do ITB considerado normal foi de 0,9 a 1,3; sendo $> 1,3$ artérias incompressíveis e $< 0,9$ DAP²¹

Análise estatística

Na análise estatística, foi aplicado o teste de Kolmogorov-Smirnov para avaliar a normalidade dos dados. Quando houve distribuição normal, as variáveis foram apresentadas como média e desvio padrão e quando não, como mediana e valores máximo e mínimo. Foi realizada análise estatística descritiva e analítica. O valor de *p* foi considerado significativo quando $\leq 0,05$.

Foram calculadas as prevalências de aterosclerose e seus respectivos intervalos de confiança ao nível de 95% nos grupos com e sem HIV e testadas as diferenças pelo teste Qui-Quadrado de Pearson. As *Odds Ratios* (ORs) foram calculadas tomando como referência o grupo controle e estimadas a OR para cada um dos grupos HIV com e sem uso de IPs.

Na comparação dos fatores de riscos clássicos para aterosclerose entre os grupos, nas variáveis idade e IMC foi utilizada a ANOVA para a comparação das médias, com pós-teste de Bonferroni. Na comparação das medianas, foi utilizado o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis. Para as variáveis categóricas foi utilizado o teste Qui-quadrado de Pearson.

Para a avaliação de chance de aterosclerose segundo a condição HIV e uso de IP, foi aplicada análise multivariada de modelo logístico, ajustada pelas variáveis: cor da pele, condição de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, DM e IMC. Essas variáveis eram significativamente diferentes entre os grupos.

Para a análise de validação da EMI femoral, a EMI da carótida comum foi adotada como medida de referência, e

uma curva ROC foi aplicada para a determinação do *cut-off* da EMI femoral. As análises foram realizadas pela estatística C (área sob a curva ROC), medidas de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e negativo (VPN), calculados pelo *software* Stata versão 12.0.

Resultados

Foram recrutadas 40 pessoas com HIV/AIDS em uso de TARV com IPs (26 homens, idade média de $42,7 \pm 8,8$ anos), 40 pessoas com HIV/AIDS em uso de TARV sem IP (21 homens, idade média de $42,2 \pm 9,1$ anos) e 65 controles (37 homens, idade média de $39,7 \pm 9,7$ anos).

O percentil 75 calculado para os 145 pacientes estudados foi de 0,66 mm. Quando a EMI foi considerada espessada ($> 0,66$ mm), a análise comparativa da EMI nas artérias carótidas entre controles, HIV + sem e com IPs revelou $0,59 \pm 0,11$ mm vs $0,63 \pm 0,11$ mm vs $0,71 \pm 0,28$ mm, respectivamente com *p* = 0,014 (Tabela 1). Presença de EMI $> P75$ ou placa nos controles foi 19,0% (9,1 - 29,0), enquanto nas HIV + sem IP 37,5% (21,8 - 53,2), sendo *p* = 0,041 (Tabela 1).

A prevalência da EMI $> 0,8$ mm ou presença de placa aterosclerótica nas artérias carótidas foi de 3,2% (0,0 - 7,6) nos controles e 15,0% (7,0 - 23,0) em HIV +, *p* = 0,032. Na tabela 1, são demonstradas algumas comparações de medidas da EMI nas artérias carótidas e femorais, e ITB entre os grupos.

Não houve diferença significativa no ITB entre os grupos controle e de HIV +. A comparação entre controles e HIV + sem IP revelou $1,08 (1,07 - 1,17) \pm$ vs $1,17 (1,08 - 1,23)$, *p* = 0,015. A EMI na artéria femoral entre os grupos controle e de HIV + foi $0,74$ mm $\pm 0,30$ vs $0,79$ mm $\pm 0,33$, *p* = 0,373 (Tabela 1).

Com relação aos fatores de risco para aterosclerose, considerando as 80 HIV +, estavam presentes: tabagismo em 6 pacientes (7,5%), HAS em 7 (8,75%), hipercolesterolemia em 15 (18,75%), hipertrigliceridemia em 24 (30%) e DM em 6 (7,5%). O IMC médio se mantinha dentro da normalidade nos HIV + com IPs, no limite inferior de sobrepeso no grupo sem IPs, e classificado como sobrepeso no grupo controle. O IMC nos grupos controle, HIV + sem e com IPs foi $26,2 \pm 5,4$ vs $25 \pm 3,6$ vs $24,7 \pm 3,7$ kg/m², respectivamente, sendo *p* = 0,193 (Tabela 2).

O tempo de doença foi significativamente diferente entre HIV + com IPs ($13,6 \pm 6,2$ anos) e sem IPs ($7,3 \pm 6,8$ anos) (*p* < 0,001). O tempo de TARV foi de $12,1 \pm 6,7$ anos no grupo com IPs vs $6,6 \pm 6,7$ anos no grupo sem IP, *p* < 0,001. Apenas 4 (5%) HIV + tinham CD4 abaixo de 200 e apenas 7 (8,75%) pesquisados tinham CV detectável, sendo a máxima de 3231 cópias (Tabela 3).

Houve correlação de Pearson positiva entre os EMI da carótida comum e da femoral [*p* = 0,354 (*p* < 0,001)] (Figura1).

Na figura 2, observa-se a curva ROC das medidas da EMI pela artéria femoral considerando-se aterosclerose como a EMI na artéria carótida $> 0,66$ mm. Usando ponte de corte na femoral de 0,7mm, observou-se sensibilidade de 72,5%,

Artigo Original

Tabela 1 – Prevalência de aterosclerose pela espessura mediointimal (EMI) das artérias carótidas comuns e femorais e pela alteração de índice tornozelo-braquial (ITB) entre os indivíduos não portadores do HIV, pessoas que vivem com HIV em uso de terapia antirretroviral com e sem prescrição de inibidor de protease (IP)

Aterosclerose	Não portadores do HIV % (IC 95%)	Pessoas que vivem com HIV % (IC 95%)	Pessoas que vivem com HIV		OR controle x HIV (IC 95%) ^b valor de p	OR (IC 95%) ^b valor de p (controle x sem IP)	OR (IC 95%) ^b valor de p (controle x com IP)	valor de p (3 grupos)
			Sem IP % (IC 95%)	Com IP % (IC 95%)				
Espessamento mediointimal								
Carótida								
EMI	0,59 ± 0,11	0,70 ± 0,27	0,63 ± 0,11	0,71 ± 0,28	0,004	0,007	0,006	0,014
EMI >P ₇₅ ou presença de placa	19,0% (9,1 - 29,0)	35,0% (24,3 - 45,7)	37,5% (21,8 - 53,2)	32,5% (17,3 - 47,7)	2,28 (1,05 - 4,98) p = 0,037	2,55 (1,04 - 6,25) p = 0,041	2,05 (0,82 - 6,25) p = 0,124	0,095
EMI >0,8mm ou presença de placa	3,2% (0,0 - 7,6)	15,0% (7,0 - 23,0)	15,0% (3,4 - 26,6)	15,0% (3,4 - 26,6)	5,38 (1,16 - 25,1) p = 0,032	5,38 (1,03 - 28,1) p = 0,046	5,38 (1,03 - 28,1) p = 0,046	0,061
Femoral								
EMI ^d	0,74 ± 0,30	0,79 ± 0,33	0,75 ± 0,27	0,82 ± 0,38	0,373	0,661	0,155	0,351
EMI >P ₇₅ ou presença de placa	50,8% (38,1 - 63,5)	65,0% (54,3 - 75,7)	60,0% (44,1 - 75,9)	70,0% (55,1 - 84,8)	1,80 (0,92 - 3,53) p = 0,088	1,45 (0,65 - 3,24) p = 0,361	2,26 (0,98 - 5,22) p = 0,056	0,153
EMI >0,8mm ou presença de placa	11,1% (3,1 - 19,1)	20,0% (11,0 - 29,0)	20,0% (7,0 - 32,9)	20,0% (7,0 - 32,9)	2,00 (0,77 - 5,21) p = 0,156	2,00 (0,66 - 6,03) p = 0,218	2,00 (0,66 - 6,03) p = 0,218	0,356
Alteração do ITB ^e								
ITB ^e	1,08 (1,07; 1,17)	1,15 (1,08; 1,2)	1,17 (1,08; 1,23)	1,08 (1,07; 1,17)	0,190	0,015	0,797	0,019 ^a
Normal (0,9 - 1,3)	95,2% (92,0 - 100)	96,3% (92,0 - 100)	90,0% (80,3 - 99,9)	100% (-)	Referência	Referência	Referência	-
Incompressível (> 1,3)	4,8% (0,0 - 10,2)	5,0% (0,1 - 9,9)	10,0% (0,03 - 19,7)	0% (-)	1,05 (0,23 - 4,88) p = 0,948	2,22 (0,47 - 10,5) p = 0,314	Não calculado	0,116

ITB: Índice tornozelo-braço; OR: Odds Ratios; HIV: vírus da imunodeficiência humana.

^a P₇₅ do EMI da população em estudo igual a 0,66mm; ^b Grupo de referência: indivíduos HIV-negativos; ^c Não houve pesquisados com ITB abaixo de 0,9; ^d Medida com transformação logarítmica para normalização da distribuição; ^e Mediana (P₂₅; P₇₅) - aplicação do teste de Kruskal-Wallis na comparação dos grupos.

especificidade de 46,6%, área da curva ROC de 0,661 e kappa de 14,3% (Tabela 4).

Discussão

O presente estudo revelou que a EMI em artérias carótidas foi maior nas HIV + do que nos controles, independentemente do uso de IPs.

Eira²⁰ estudou 118 pacientes, sendo esses divididos em 4 grupos (HIV em uso de TARV, HIV sem tratamento – grupo *naïve*, diabéticos não insulino-dependentes e controle). A EMI da carótida direita foi maior no grupo *naïve*, comparado aos grupos TARV e controle (0,55 ± 0,02 mm vs 0,52 ± 0,02 mm vs 0,52 ± 0,02 mm, respectivamente; p<0,001), enquanto a EMI da carótida esquerda foi maior no grupo TARV, comparado aos grupos *naïve* e DM (0,64 ± 0,04 mm vs 0,53 ± 0,04 mm vs 0,52 ± 0,04 mm, respectivamente; p<0,0001). Desta forma, em pacientes com HIV *naïve* ou

usando TARV as espessuras carotídeas foram maiores, sendo concordantes com nossos resultados no sentido de maior espessura em pessoas com o vírus quando comparadas a outras pessoas.²⁰ Outros autores também demonstram maior prevalência de aterosclerose em pessoas com HIV tratadas com TARV.²³

Nossos achados são diferentes do estudo de Godoi et al.^{21,22} que incluiu 70 pessoas com HIV e 70 controles e revelou não haver diferenças entre os grupos. Entretanto, a população era mais jovem do que no nosso estudo e havia pessoas tabagistas, hipertensas e com DM entre os controles, o que pode ter contribuído para maior medida da EMI.

Pessoas com HIV no nosso estudo tinham valor médio da EMI acima do percentil 75 calculado para população do estudo e esta medida foi maior do que nos controles.

O percentil 75 da EMI depende da população estudada, pois está relacionado ao sexo, raça e idade. No estudo Elsa-

Tabela 2 – Comparação dos fatores de risco clássicos para aterosclerose entre os indivíduos não portadores do HIV, pessoas que vivem com HIV em uso de terapia antirretroviral com e sem prescrição de inibidor de protease (IP)

Fatores de risco para arteriosclerose	Grupos			valor de p (controle x sem IP)	valor de p (controle x com IP)	valor de p (3 grupos)
	Não portadores do HIV (n = 63)	Pessoas que vivem com HIV				
		Sem IP (n = 40)	Com IP (n = 40)			
Idade, anos (média ± dp) ^b	39,7 ± 9,7	42,2 ± 9,1	42,7 ± 8,8	0,550	0,351	0,215
Sexo masculino (%)	37 (58,7%)	21 (52,5%)	26 (65,0%)	0,998	0,276	0,525
Anos de escolaridade (%)						
De 0 a 4 anos	55 (87,3%)	33 (82,5%)	33 (82,5%)	0,501	0,501	0,732
De 5 a 7 anos	8 (12,7%)	7 (17,5%)	7 (17,5%)			
Cor da pele (%)						
Branca	27 (42,9%)	8 (20,0%)	10 (25,0%)	0,017 ^a	0,066	0,030 ^a
Não branca	36 (57,1%)	32 (80,0%)	30 (75,0%)			
Tabagismo (%)	0 (0%)	4 (10,0%)	2 (5,0%)	Não calculado	Não calculado	0,046 ^a
HAS (%)	0 (0%)	2 (5,0%)	5 (12,5%)	Não calculado	Não calculado	0,062
Hipercolesterolemia (%)	3 (4,8%)	3 (7,5%)	12 (30,0%)	0,563	<0,001 ^a	<0,001 ^a
Hipertrigliceridemia (%)	1 (1,6%)	2 (5,0%)	22 (55,0%)	0,315	<0,001 ^a	<0,001 ^a
Diabetes (%)	0 (0%)	1 (2,5%)	5 (12,5%)	Não calculado	Não calculado	0,007 ^a
IMC, kg/m ² (média ± dp) ^b	26,2 ± 5,4	25,0 ± 3,6	24,7 ± 3,7	0,585	0,285	0,193
Sobrepeso/obeso (%)	36 (57,1%)	19 (47,5%)	19 (47,5%)	0,339	0,339	0,519

^a Aplicação da ANOVA com pós-teste de Bonferroni; ^b Apesar da diferença significativa entre os grupos, para as condições hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia e raça, as associações não foram ajustadas pela baixa frequência das variáveis. HIV: vírus da imunodeficiência humana; HAS: Hipertensão arterial sistêmica; IMC: índice de massa corpórea; dp: desvio padrão.

Tabela 3 – Comparação dos fatores de risco, medidas laboratoriais e relacionadas à infecção pelo HIV entre as pessoas que vivem com HIV em uso de terapia antirretroviral com e sem prescrição de inibidor de protease (IP)

Fatores	Sem IP	Com IP	valor de p
Laboratoriais^a			
Colesterol (mg/dl) ^b	182,3 ± 32,9	188,0 ± 57,9	0,642
Colesterol HDL (mg/dl) ^b	52,5 ± 13,6	45,4 ± 10,6	0,071
Colesterol LDL (mg/dl) ^b	103,2 ± 31,0	81,8 ± 25,2	0,044
Triglicerídeo (mg/dl) ^c	95,7 (73,6; 143,5)	238,1 (140; 375,9)	<0,001
Relacionados ao HIV			
Tempo HIV (em anos) ^b	7,27 ± 6,78	13,62 ± 6,20	<0,001
Tempo TARV (em anos) ^b	6,62 ± 6,65	12,1 ± 6,69	<0,001
Contagem de CD4 (%)			
< 200 células/mm ³	2 (5,0%)	2 (5,0%)	0,599
De 200 a 500 células/mm ³	9 (22,5%)	13 (32,5%)	
> 500 células/mm ³	29 (72,5%)	25 (62,5%)	

^a 36/40 no grupo sem IP e 20/40 no grupo com IP tinham informações laboratoriais; ^b Média ± desvio padrão; teste t de Student; ^c Mediana (P₂₅; P₇₅); teste não paramétrico de Mann-Whitney. HIV: vírus da imunodeficiência humana; HDL: High Density Lipoprotein; LDL: Low Density Lipoprotein; TARV: terapia antirretroviral altamente ativa.

Brasil, quando foi avaliado este percentil em indivíduos na faixa etária semelhante a do nosso estudo, de raça parda e do sexo masculino, o percentil 75 foi entre 0,58 e 0,63 mm.¹⁵

Em HIV +, a ativação imunológica crônica e a inflamação crônica são associadas ao aumento do risco de aterosclerose. A USC foi um dos primeiros métodos diagnósticos a revelar alta incidência de aterosclerose subclínica em indivíduos infectados pelo HIV quando comparados aos controles não infectados.^{24,25}

Existe a hipótese de que a TARV induza a ativação da função endotelial no sentido de promoção de aterosclerose. Desta forma, o HIV, a resposta de reconstituição imune, e a TARV podem promover ativação prematura do endotélio, sendo possivelmente fatores pró-aterogênicos e/ou aceleradores de aterosclerose.^{26,27} A comparação da EMI entre os grupos HIV + com e sem IPs não demonstrou diferença significativa no presente estudo. Apesar da hipótese da disfunção endotelial relacionada à TARV, alguns aspectos necessitam de melhores esclarecimentos.

Nolan et al.¹² compararam pessoas com HIV com dislipidemia tratadas com IPs e grupo controle saudável e não encontraram diferença na função endotelial entre os grupos.

Em nosso estudo, apesar de os pacientes com HIV em uso de IP terem tempo de doença e tempo de tratamento significativamente maior que o grupo sem IP, o uso de IPs aparentemente não influenciou na EMI das HIV +.

Artigo Original

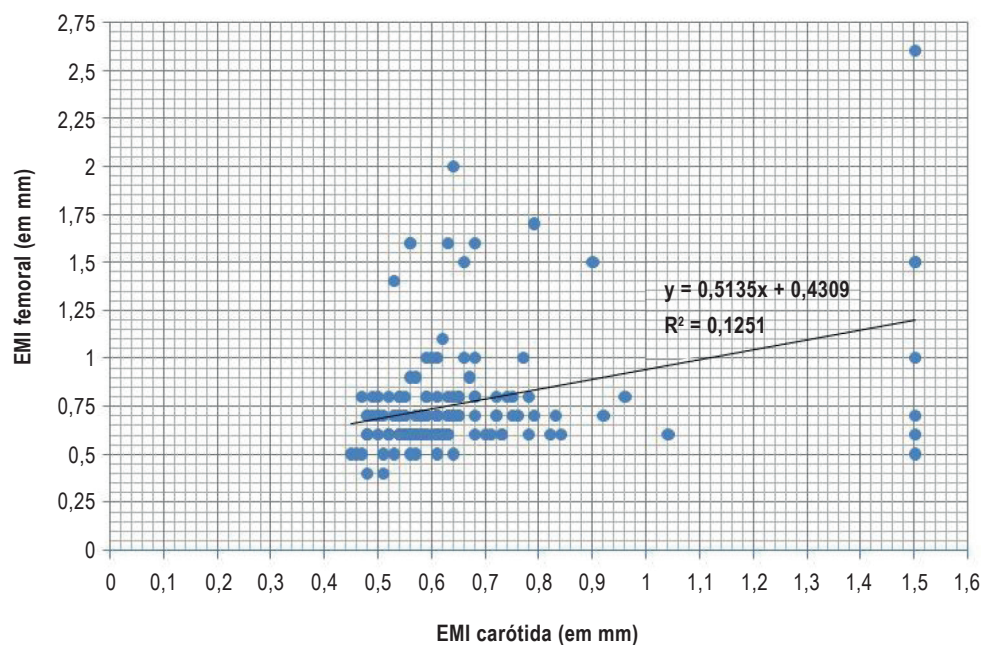


Figura 1 – Correlação entre as medidas da espessura mediointimal (EMI) da artéria carótida comum e EMI da artéria femoral comum; *Correlação de Pearson = 0,354 ($p < 0,001$)

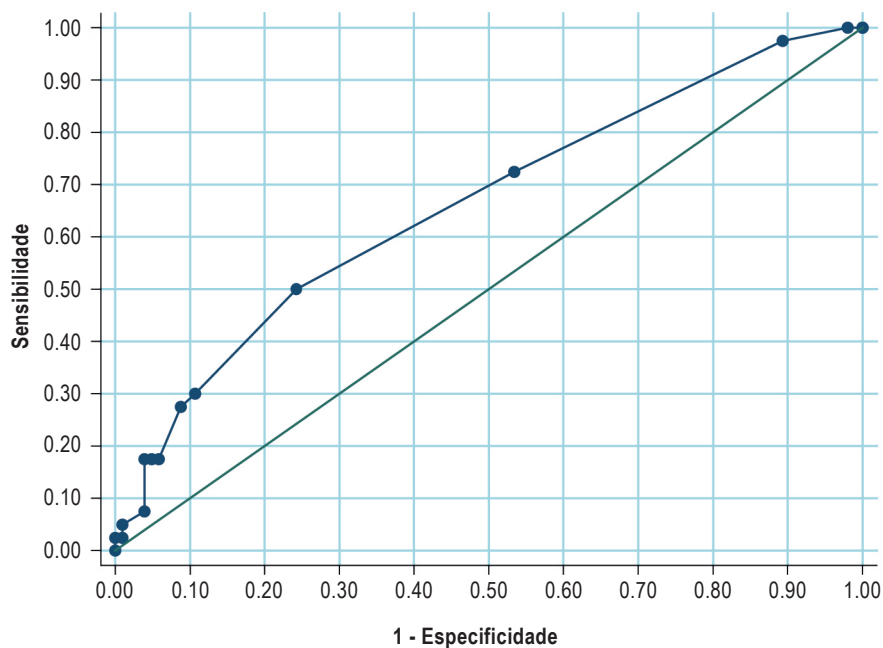


Figura 2 – Curva ROC das medidas da espessura mediointimal (EMI) da artéria femoral considerando arteriosclerose uma medida da EMI na artéria carótida comum acima de 0,66mm; *Área sob a curva = 0,6614 (IC95%: 0,563 - 0,760).

Tabela 4 – Acurácia da medida da espessura mediointimal (EMI) das artérias femorais e da EMI das artérias carótidas nos pacientes estudados

	EMI carótida ^a		Estatísticas (IC 95%)
	Com arteriosclerose	Sem arteriosclerose	
EMI femoral ^b			
Com arteriosclerose	29	55	Sensibilidade: 72,5% (58,0 - 86,9)
Sem arteriosclerose	11	48	Especificidade: 46,6% (36,8 - 56,4)
Total	40	103	VPP: 34,5% (24,1 - 44,9)
			VPN: 18,6% (8,4 - 28,9)
			Área sob a curva: 0,661 (0,563 - 0,760)
			Kappa: 14,3% (0,8 - 27,8)

^a Aterosclerose pelo percentil 75 do EMI da população em estudo maior ou igual a 0,66mm; ^b Aterosclerose pelo cutoff da EMI da femoral maior ou igual a 0,7mm estimada pela curva ROC. VPP: Valor preditivo positivo; VPN: Valor preditivo negativo.

Em algumas situações, o tratamento de HIV + pode ser iniciado sem IPs. Neste estudo, é possível que o grupo de pacientes com IPs tenha realizado tratamento prévio sem uso de IPs, o que pode justificar maior o tempo de doença e de tratamento nesse grupo.

A ausência de diferença significativa na medida da EMI entre os grupos de HIV + com e sem IP pode ser justificado pelo fato de que os IPs mais modernos estarem menos relacionados aos distúrbios metabólicos e, assim, interferirem menos no aumento do risco cardiovascular por disfunção endotelial.^{28,29}

A TARV tem como princípio o controle viral e estabilização da imunidade do indivíduo, resultando no aumento da expectativa de vida e na redução das infecções oportunistas.¹ Pessoas com HIV têm alterações cardiovasculares decorrentes da exposição aos fatores de risco clássicos da DCV, infecção pelo vírus e cardiotoxicidade das drogas antirretrovirais.⁸ A população com HIV do presente estudo estava estável do ponto de vista imunológico. A maioria tinha CD4 acima de 200 células/mm³ e apenas sete pessoas tinham CV detectável. Não houve diferença significativa entre os grupos com e sem IP quanto aos valores de CD4 e CV.

Estudos têm demonstrado que a aterosclerose em HIV + é mais prevalente e precoce que na população não infectada, e nosso estudo é concordante com esses achados.³⁻⁵

No presente estudo, a prevalência de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia foi maior no grupo HIV + que usa IPs, o que pode estar relacionado, de alguma forma, com a utilização desse fármaco.

A alta prevalência do ITB > 1,3 em HIV + pode ser mediada pelo envolvimento da elasticidade vascular assim como pela formação de placas de ateroma.¹⁰ No presente estudo, não houve diferença significativa do ITB entre os grupos de HIV + e controle, mas houve diferença quando comparado o grupo de HIV + sem IP e controle, o que pode ser explicado pelo comprometimento da elasticidade da parede do vaso. O ITB do grupo sem IP ainda estava dentro da faixa de normalidade.

Uma metanálise estudou o ITB em pacientes com HIV. As populações foram selecionadas com critérios variados e não houve consenso em relação aos fatores de risco responsáveis pelo ITB anormal. A prevalência de ITB aumentado foi mais alta do que na população geral. Na população com HIV, não está claro se a alta prevalência de ITB alterado está associada com maior incidência de eventos cardiovasculares.³⁰

A medida da EMI em carótida comum continua a ser a referência quando comparada a outros locais, sobretudo porque estudos que correlacionam aumento do risco cardiovascular e infecção por HIV adotam a medida carotídea, a qual apresenta melhor acurácia. A medida da EMI em femoral comum e origem da subclávia direita também pode ser considerada e sugerida por alguns autores como marcador mais precoce de ateromatose, mas não concilia alta especificidade e sensibilidade, o que foi corroborado por nosso estudo.^{16,17,22}

Quando comparada a medida da EMI da carótida comum com a da femoral, observou-se uma correlação positiva de Pearson, sugerindo uma fraca correlação direta entre as duas medidas. Acreditamos que estudos com maior número de pacientes sejam necessários para melhor esclarecimento dessa correlação. Um estudo demonstrou uma correlação (Pearson) entre artéria carótida comum e artéria subclávia direita, mas essa também não foi forte.¹⁷

Nesse estudo, foi utilizada a curva ROC para comparação de dois testes, sendo um a medida da EMI na artéria carótida comum (usada como referência) e o outro a medida na artéria femoral. A curva ROC permite comparar dois ou mais exames diagnósticos e isso é uma das suas maiores virtudes.³¹

Estabelecendo o ponto de corte da EMI $\geq 0,7$ mm, foi testada a acurácia da EMI em femoral e carótidas em pessoas com HIV. Com base na sensibilidade, especificidade, VPP e VPN, o EMI na artéria femoral não poderia substituir a medida na artéria carótida e ser usada como referência nessa população.

As principais limitações desse estudo foram: definição empírica do tamanho amostral e o desenho do estudo

que não permite estabelecimento de relação causa-efeito. Entretanto, deve ficar registrado que há estudos na literatura sobre o tema que apresentam população menor que a nossa. Poderíamos ainda debater se a não realização da velocidade de onda de pulso e a dilatação fluxo mediada da artéria braquial (DILA), que também são métodos não invasivos de diagnóstico de aterosclerose subclínica, seria ou não uma limitação. Contudo, existem dados mais consistentes sobre a EMI como preditor de risco cardiovascular.^{19,20}

Conclusões

A maior EMI e maiores prevalências de EMI acima do percentil 75, EMI acima de 0,8 mm ou presença de placa aterosclerótica em HIV + sugerem ocorrência mais precoce da aterosclerose nessa população em comparação a controles saudáveis. Entretanto, não houve diferenças entre os grupos quanto à ocorrência de ITB anormal.

A prevalência de tabagismo foi maior em HIV + sem IPs, enquanto hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e DM no grupo com IP. O tempo de doença e o tempo de tratamento com TARV foi maior em HIV + com IPs.

A medida da EMI nas artérias carótidas comuns continua a ser a medida de referência na detecção de aterosclerose, pois na correlação com artéria femoral a sensibilidade foi moderada e especificidade baixa.

Referências

1. Friis-moller N, Reiss P, Sabin CA, Weber R, Monforte A, El-Sadr W, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2007;356(17):1723-35.
2. Bozkurt B. Cardiovascular toxicity with highly active antiretroviral therapy: review of clinical studies. *Cardiovasc Toxicol*. 2004;4(3):243-60.
3. Grinspoon SK. Metabolic syndrome and cardiovascular disease in patients with human immunodeficiency virus. *Am J Med*. 2005;118(Suppl 2):235-285.
4. Triant VA, Hang L, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(7):2506-12.
5. Fichtenbaum CJ. Does antiretroviral therapy increase or decrease the risk of cardiovascular disease? *Curr HIV/AIDS Rep*. 2010;7(2):92-8.
6. Ingle SM, May MT, Gill MJ, Mugavero MJ, Lewden C, Abgrall S, et al. Impact of risk factors for specific causes of death in the first and subsequent years of antiretroviral therapy among HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*. 2014;59(2):287-97.
7. Law MG, Friis-Moller N, El-Sadr WM, Weber R, Reiss P, D'Arminio Monforte A, et al; D:A:D Study Group. The use of the Framingham equation to predict myocardial infarctions in HIV-infected patients: comparison with observed events in the D:A:D study. *HIV Med*. 2006;7(4):218-30.
8. Hasse B, Ledergerber B, Furrer H, Battegay M, Hirschel B, Cavassini M, et al. Morbidity and aging in HIV-infected persons: the Swiss HIV Cohort study. *Clin Infect Dis*. 2011;53(11):1130-9.
9. Hajjar LA, Calderaro D, Yu PC, Giuliano I, Lima EM, Barbaro G, et al. [Cardiovascular manifestations in patients infected with the human immunodeficiency virus]. *Arq Bras Cardiol*. 2005;85(5):363-77.
10. Depairon M, Chessex S, Sudre P, Rodondi N, Doser N, Chave JP, et al. Premature atherosclerosis in HIV-infected individuals-focus on protease inhibitor therapy. *AIDS*. 2001;15(3):329-34.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Análise e interpretação dos dados: Godoi ETAM, Brandt CT, Lacerda HR, Godoi JTAM, Oliveira DC, Santos Junior GG, Godoi JTAM, Vasconcelos AF; Obtenção de dados: Godoi ETAM, Costa GFAS, Santos Junior GG, Leite KME, Vasconcelos AF; Análise estatística: Godoi ETAM, Brandt CT, Oliveira DC; Obtenção de financiamento: Godoi ETAM, Santos Junior GG; Redação do manuscrito: Godoi ETAM, Godoi JTAM, Oliveira DC; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Godoi ETAM, Brandt CT, Lacerda HR, Godoi JTAM, Oliveira DC, Godoi JTAM.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de livre-docência de Emmanuelle Tenório Albuquerque Madruga Godoi pela Universidade Federal de Pernambuco.

11. Ballocca F, Gili S, D'Ascenzo F, Marra WG, Cannillo M, Calcagno A, et al. HIV infection and primary prevention of cardiovascular disease: lights and shadows in the HAART era. *Prog Cardiovasc Dis*. 2016;58(5):565-76.
12. Nolan D, Watts GF, Herrmann SE, French MA, John M, Mallal S. Endothelial function in HIV-infected patients receiving protease inhibitor therapy: does immune competence affect cardiovascular risk? *Q J Med*. 2003;96(11):825-32.
13. Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM, O'Donnell CJ, Wolf PA, D'Agostino RB. Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2011;365(3):213-21.
14. Polak JF, Pencina MJ, O'Leary DH, D'Agostino RB. Common carotid artery intima-media thickness progression as a predictor of stroke in multi-ethnic study of atherosclerosis. *Stroke*. 2011;42(11):3017-21.
15. Freire CM, Alcântara ML, Santos SN, Amaral SS, Veloso O, Porto CL, et al. Recomendação para a quantificação pelo ultrassom da doença aterosclerótica das artérias carótidas e vertebrais: grupo de trabalho do departamento de imagem cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia – DIC – SBC. *Arq Bras Cardiol*. 2015;28(nº especial):e1-e64.
16. Held C, Hjelm Dahl P, Eriksson SV, Björkander I, Forslund L, Rehnqvist N. Prognostic implications of intima-media thickness and plaques in the carotid and femoral arteries in patients with stable angina pectoris. *Eur Heart J*. 2001;22(1):62-72.
17. Engelman CA, Engelman AL, Cassou MF, Zanon CC, Gosalan CJ, Ribas E, et al. Intima-media thickness in the origin of right subclavian artery as an early marker of cardiovascular risk. *Arq Bras Cardiol*. 2006;87(5):609-14.
18. Spáčil J, Spáčilová J. The ankle-brachial blood pressure index as a risk indicator of generalized atherosclerosis. *Semin Vasc Med*. 2002;2(4):441-5.
19. Andrade AC, Ladeia AM, Netto EM, Mascarenhas A, Cotter B, Benson CA, et al. Cross-sectional study of endothelial function in HIV-infected patients in Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2008;24(1):27-33.

20. Eira M. Avaliação de aterosclerose subclínica em pacientes HIV/aids: determinação da velocidade de onda de pulso e da espessura médio-intimal de carótidas. [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2009.
21. Godoi ET, Brande CT, Godoi TA, Lacerda HR, Albuquerque VM, Zirpoli JC, et al. Antiretroviral therapy effect in the intima-medio complex and ankle-brachial index in patients infected by HIV. *J Vasc Bras*. 2012;11(2):123-31.
22. Godoi ET, Brandt CT, Godoi JT, Melo HR, Godoi JT, et al. Assessment of intima-media complex in carotid, femoral and right subclavian arteries for early investigation of atherosclerosis in HIV-infected patients. *Radiol Bras*. 2013;46(6):333-40.
23. Maggi P, Perilli F, Lillo A, Gargiulo M, Ferraro S, Grisorio B, et al. Rapid progression of carotid lesions in HAART-treated HIV-1 patients. *Atherosclerosis*. 2007;192(2):407-12.
24. Longenecker CT, Hoit BD. Imaging atherosclerosis in HIV: carotid intima-media thickness and beyond. *Transl Res*. 2012;159(3):127-39.
25. Lacerda HR, Falcão Mda C, De Albuquerque VM, Zirpoli JC, Miranda-Filho DB, de Albuquerque MF, et al. Association of inflammatory cytokines and endothelial adhesion molecules with immunological, virological and cardiometabolic disease in HIV-infected individuals. *J Interferon Cytokine Res*. 2014;34(5):385-93.
26. Maggi P, Maserati R, Antonelli G. Atherosclerosis in HIV patients: a new face for an old disease? *AIDS Rev*. 2006;8(4):204-9.
27. Maggi P, Perilli F, Lillo A, Carito V, Epifani G, Bellacosa C, et al. An ultrasound-based comparative study on carotid plaques in HIV-positive patients vs. atherosclerotic and arteritis patients: atherosclerotic or inflammatory lesions? *Coron Artery Dis*. 2007;18(1):23-9.
28. Nguyen ST, Eaton SA, Bain AM, Rahman AP, Payne KD, Bedimo R, et al. Lipid-lowering efficacy and safety after switching to atazanavir-ritonavir-based highly active antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus. *Pharmacotherapy*. 2008;28(3):323-30.
29. Soriano V, Garcia-Gasco P, Vispo E, Ruiz-Sancho A, Blanco F, Martin-Carbonero L, et al. Efficacy and safety of replacing lopinavir with atazanavir in HIV-infected patients with undetectable plasma viraemia: final results of the sloat trial. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61(1):200-5.
30. Olalla J, Salas D, De la Torre J, Del Arco A, Prada JL, Martos F, et al. Ankle-brachial index in HIV infection. *Aids Res Ther*. 2009;6(6):1-5.
31. Margotto, PR. Curva ROC como fazer e interpretar nos SPSS. [Acesso em 2016 set 19]. Disponível em: http://www.paulomargotto.com.br/documentos/Curva_ROC_SPSS.pdf

Comparação entre a Ventriculografia Radioisotópica e a Ecocardiografia na Quantificação da Função Sistólica Ventricular Esquerda em Ratos Expostos à Doxorubicina

Comparison between Radionuclide Ventriculography and Echocardiography for Quantification of Left Ventricular Systolic Function in Rats Exposed to Doxorubicin

Luciano Fonseca Lemos de Oliveira,¹ João Lucas O'Connell,² Eduardo Elias Vieira de Carvalho,¹ Érica Carolina Campos Pulici,² Minna Moreira Dias Romano,¹ Benedito Carlos Maciel,¹ Marcus Vinicius Simões¹

Centro de Cardiologia - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo (USP)¹; Universidade Federal de Uberlândia (UFU)², MG - Brasil

Resumo

Fundamento: A ventriculografia radioisotópica (VRI) é um método validado para avaliação da função sistólica do ventrículo esquerdo (FSVE) em pequenos roedores. Contudo, nenhum estudo prévio comparou os resultados obtidos com VRI com os obtidos por outros métodos de imagem neste contexto.

Objetivos: Comparar os resultados de FSVE obtidos por VRI e por ecocardiografia (ECO) em modelo experimental de cardiotoxicidade por doxorubicina (DXR) em ratos.

Métodos: Ratos Wistar machos adultos controles (n = 7) e tratados com DXR (n = 22) em doses acumuladas de 8, 12 e 16 mg/kg, foram avaliados com ECO com equipamento Sonos 5500 Philips (transdutor de 12 MHz) e VRI adquirida em gama-câmara Orbiter-Siemens com colimador *pinhole* de 4 mm de abertura. Após eutanásia, foi realizada a quantificação histopatológica da fibrose miocárdica.

Resultados: Os animais controles apresentaram valores comparáveis na análise da FSVE à ECO e à VRI ($83,5 \pm 5\%$ e $82,8 \pm 2,8\%$, respectivamente, $p > 0,05$). Os animais que receberam DXR apresentaram valores menores de FSVE quando comparados aos dos controles ($p < 0,05$); entretanto, observou-se neste grupo menores valores de FSVE obtidos por VRI ($60,6 \pm 12,5\%$) quando comparados aos obtidos pela ECO ($71,8 \pm 10,1\%$, $p = 0,0004$). A análise da correlação entre a FSVE e a fibrose miocárdica mostrou uma correlação moderada quando a FSVE foi estimada com a ECO ($r = -0,69$, $p = 0,0002$) e mais forte quando a FSVE foi obtida por VRI ($r = -0,79$, $p < 0,0001$). Apenas a VRI apresentou correlação de forma independente com a fibrose miocárdica à análise de regressão múltipla.

Conclusão: A VRI é um método alternativo para avaliação da função ventricular esquerda *in vivo* em pequenos roedores, exibindo comparativamente à ECO melhor correlação com o grau de lesão miocárdica no modelo de cardiotoxicidade por DXR. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(1):12-20)

Palavras-chave: Ventriculografia com Radionuclídeos /métodos; Ecocardiografia / métodos; Função Ventricular Esquerda; Estudo Comparativo; Ratos; Doxorubicina.

Abstract

Background: Radionuclide ventriculography (RV) is a validated method to evaluate the left ventricular systolic function (LVSF) in small rodents. However, no prior study has compared the results of RV with those obtained by other imaging methods in this context.

Objectives: To compare the results of LVSF obtained by RV and echocardiography (ECHO) in an experimental model of cardiotoxicity due to doxorubicin (DXR) in rats.

Methods: Adult male Wistar rats serving as controls (n = 7) or receiving DXR (n = 22) in accumulated doses of 8, 12, and 16 mg/kg were evaluated with ECHO performed with a Sonos 5500 Philips equipment (12-MHz transducer) and RV obtained with an Orbiter-Siemens gamma camera using a pinhole collimator with a 4-mm aperture. Histopathological quantification of myocardial fibrosis was performed after euthanasia.

Results: The control animals showed comparable results in the LVSF analysis obtained with ECHO and RV ($83.5 \pm 5\%$ and $82.8 \pm 2.8\%$, respectively, $p > 0.05$). The animals that received DXR presented lower LVSF values when compared with controls ($p < 0.05$); however, the LVSF values obtained by RV ($60.6 \pm 12.5\%$) were lower than those obtained by ECHO ($71.8 \pm 10.1\%$, $p = 0.0004$) in this group. An analysis of the correlation between the LVSF and myocardial fibrosis showed a moderate correlation when the LVSF was assessed by ECHO ($r = -0.69$, $p = 0.0002$) and a stronger correlation when it was assessed by RV ($r = -0.79$, $p < 0.0001$). On multiple regression analysis, only RV correlated independently with myocardial fibrosis.

Conclusion: RV is an alternative method to assess the left ventricular function in small rodents *in vivo*. When compared with ECHO, RV showed a better correlation with the degree of myocardial injury in a model of DXR-induced cardiotoxicity. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(1):12-20)

Keywords: Radionuclide Ventriculography / methods; Echocardiography / methods; Ventricular Function, Left; Comparative Study; Rats; Doxorubicin.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Marcus Vinicius Simões •

Centro de Cardiologia – Departamento de Clínica Médica - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo

Avenida Bandeirantes 3900 - CEP 14048-900 - Ribeirão Preto - SP - Brasil

Email: msimoes@fmrp.usp.br

Artigo recebido em 06/03/16; revisado em 18/03/16; aceito em 28/06/16.

DOI: 10.5935/abc.20160194

Introdução

Nas últimas décadas, métodos de imagem para avaliação *in vivo* de parâmetros funcionais e estruturais cardíacos em pequenos animais têm sido amplamente utilizados tanto no estudo de mecanismos fisiopatológicos de disfunção ventricular em vários modelos de cardiopatia, quanto no desenvolvimento de novas terapias para insuficiência cardíaca (IC).¹⁻⁷ Esses métodos permitem um estudo longitudinal dos animais, aumentando o poder de observação a custos mais reduzidos.

Dentre os parâmetros mensuráveis, a função sistólica do ventrículo esquerdo (FSVE) é uma variável-chave na avaliação do remodelamento miocárdico, grau de disfunção ventricular e prognóstico da doença miocárdica. A ecocardiografia (ECO) tem sido amplamente utilizada para avaliação da função ventricular em humanos e em modelos de cardiopatia por ser uma ferramenta de baixo custo e com rápida obtenção de imagens sem necessidade de isótopos radioativos.^{1,2,8} Entretanto, a avaliação ecocardiográfica, especialmente em pequeno roedores, depende amplamente do avaliador e tem reprodutibilidade interobservador limitada, o que restringe a detecção de alterações discretas.⁹

A ventriculografia radioisotópica (VRI) é uma técnica frequentemente utilizada na prática clínica e que demonstra boa acurácia e níveis elevados de reprodutibilidade em avaliações seriadas para quantificação da FSVE.^{10,11} Além disso, a VRI é considerada por muitos o método padrão-ouro na avaliação da função ventricular, pois representa fielmente os volumes das câmaras ventriculares em cada momento do ciclo cardíaco sem assunções de forma e/ou geometria miocárdica.¹²⁻¹⁴ Entretanto, poucos estudos têm demonstrado sua aplicação em modelos de cardiopatia em pequenos animais.^{15,16}

Embora o emprego da VRI em modelos de cardiopatia experimental em pequenos roedores tenha sido descrita há bastante tempo,^{15,16} não há estudos comparando resultados de VRI com os de outros métodos de imagem *in vivo*. O objetivo do presente estudo foi analisar comparativamente a capacidade da ECO e da VRI em avaliar o desempenho sistólico global do ventrículo esquerdo e correlacionar esses resultados com a gravidade das alterações estruturais cardíacas detectadas pela análise histopatológica em modelo de cardiotoxicidade por antraciclina.

Métodos

Animais experimentais

Após aprovação da Comissão de Ética em Experimentação Animal da nossa instituição, o estudo foi realizado com 29 ratos Wistar machos, com peso aproximado de 250 g, obtidos do Biotério Central da instituição. Os animais foram mantidos em alojamento climatizado, com acesso livre a água e ração padrão, submetidos a um ritmo de 12 horas de luz/sombra e temperatura controlada. Em todos os procedimentos, foi realizado esforço máximo para evitar sofrimento desnecessário dos animais.

Delineamento geral do estudo

Para alcançarmos uma observação mais ampla da acurácia dos dois métodos de imagem em faixas variáveis de comprometimento da FSVE, utilizamos diferentes doses de infusão intravenosa de doxorrubicina (DXR). Esta abordagem nos permitiu também obter uma dispersão ampla das variáveis investigadas para melhor correlação das alterações da função cardíaca medida *in vivo* e o grau de lesão histológica *in vitro* que serviu como padrão-ouro de lesão miocárdica.

Dessa forma, os animais receberam ao longo de 8 semanas três diferentes doses acumuladas de DXR: D-8 mg: infusão total de 8 mg/kg de DXR através de quatro injeções semanais de 2 mg/kg (n = 8); D-12mg: 12 mg/kg acumulada ao longo de seis injeções semanais de 2 mg/kg (n = 7); D-16mg: 16 mg/kg através de oito injeções semanais de 2 mg/kg (n = 7). Sete animais controles receberam injeções de solução salina ao longo de 8 semanas.

Todos os animais foram submetidos à avaliação não invasiva da FSVE mediante emprego de métodos de imagem *in vivo*, ECO e VRI na condição basal e 2 semanas após o término do período de infusão das respectivas doses de DXR ou salina.

Medicações administradas

O fármaco Adriablastina® RD (cloridrato de doxorrubicina, Pharmacia, Milão, Itália) foi dissolvido em salina (10 mg/5 mL) e infundido por via intravenosa. Uma solução contendo cloridrato de ketamina (Vetbrands, Jacaré, São Paulo, Brasil – 20 mg/kg) e xilazina (Bayer, São Paulo, Brasil – 8 mg/kg) foi administrada por via intramuscular para a indução anestésica antes de cada injeção intravenosa de DXR e da realização dos exames de imagem. Para a eutanásia dos animais, foi utilizada uma sobredose destes anestésicos (40 e 16 mg/kg, respectivamente).

Ecocardiografia

Após sedação e tricotomia da região anterior do tórax, os animais, sob ventilação espontânea, foram posicionados em decúbito lateral esquerdo e avaliados com ecodopplercardiografia com um sistema de ECO bidimensional de alta resolução (Sonos 5500 Philips, Andover, MA, EUA), com transdutor setorial com 12 MHz de frequência. A função ventricular foi avaliada pelo cálculo da fração de encurtamento da área do ventrículo esquerdo, medida a partir do eixo curto do ventrículo. O encurtamento da área foi determinado pela fórmula: $\Delta A = (AD - AS) / AD \times 100$,¹⁷ na qual AD e AS são as áreas na diástole e sístole, respectivamente. A fração de encurtamento de áreas tem se mostrado efetiva na detecção de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo em modelos experimentais de infarto do miocárdico em ratos¹⁸⁻²⁰ e traz a vantagem de considerar a imagem bidimensional do ventrículo no eixo curto, em comparação à fração de encurtamento ventricular ($\Delta D\%$), que leva em consideração apenas uma dimensão linear ventricular na diástole e na sístole.

As imagens obtidas foram gravadas e arquivadas para posterior análise *off-line* por observador cego ao grupo de

Artigo Original

estudo ao qual o animal pertencia. Todas as medidas foram obtidas pelo mesmo investigador e revisadas por outro, ambos com experiência na obtenção e análise de ECO em pequenos animais.

Ventriculografia radioisotópica

Após a anestesia, foi administrada uma injeção com 75 µg de agente estanho na veia da cauda. Após um intervalo de 15 min, os animais receberam nova injeção na veia da cauda de 15 mCi de pertecnetato de Tc-99m. Imediatamente após a administração do Tc-99m, os animais foram levados à gama-câmara e posicionados em decúbito dorsal sob o detector. Foram implantados três eletrodos na hipoderme dos animais para monitorização eletrocardiográfica, posicionados nos dois membros anteriores e na porção superior do abdômen, como mostra a Figura 1.

A VRI foi realizada com gama-câmara Orbiter-Siemens (Siemens, Erlangen, Alemanha), equipada com um colimador *pinhole* com orifício de abertura de 4 mm. Foram obtidas imagens na projeção oblíqua anterior esquerda em formato *word*, matrizes de 64 por 64 pixels, sincronizadas com a eletrocardiografia (ECG) com janela de aceitação de 20% em torno do valor médio da duração do QRS e com 32 quadros por ciclo cardíaco. Foram adquiridas 200.000 contagens por quadro. A janela de energia simétrica de 20% centrada no fotopico de energia do Tc-99m foi de 140 keV.

Para o processamento das imagens, foi utilizado um programa disponível comercialmente (planar gated blood pool, SMV America) em uma estação de trabalho dedicada (NXT-P, Sopha Medical Vision). Após detecção semiautomática das bordas do ventrículo esquerdo, com auxílio das imagens paramétricas de fase e de amplitude de variação de contagens, uma curva tempo *versus* atividade

foi gerada. A partir da curva, foi calculada a FSVE, expressa em valores percentuais (%), definida como a diferença entre os valores corrigidos para a radiação de fundo das contagens diastólicas e sistólicas finais dividida pelo valor das contagens diastólicas finais (Figura 2).

Histologia

Após a eutanásia dos animais, foi realizada a quantificação da extensão da fibrose miocárdica através da medida da área de colágeno miocárdico. Foram utilizados os corações cortados transversalmente, incluídos em parafina e corados com picrossírius vermelho. Para quantificação do colágeno, foi utilizado o programa Leica QWin Software V 3.2.0 (Leica Imaging Systems Ltd., Cambridge, Inglaterra) em conjunto com um microscópio óptico Leica DMR (Leica Microsystems Wetzlar GmbH, Wetzlar, Alemanha), videocâmera (Leica DC300F, Leica Microsystems AG, Heerbrugg, Suíça) e um computador *online*. Os valores referentes às áreas de fibrose foram obtidos em relação à área total dos ventrículos esquerdo e direito e do septo, expressos em porcentagem. Foram avaliados 10 campos da parede livre do ventrículo esquerdo.

Análise estatística

Para o cálculo do tamanho da amostra, estabelecemos um intervalo de confiança de 95% (bicaudal) e poder de teste de 90%, assumindo um desvio padrão de 5 e 3 unidades percentuais da FSVE para a ECO e a VRI, respectivamente, valores obtidos em um estudo piloto em animais controles. Desta forma, o tamanho amostral de 22 animais seria adequado para detectarmos uma diferença de 5 unidades ejetivas entre os métodos. O tamanho da amostra foi calculado com a utilização da ferramenta disponível no site eletrônico www.openepi.com.



Figura 1 – Posicionamento do animal e dos eletrodos para realização da ventriculografia radioisotópica.

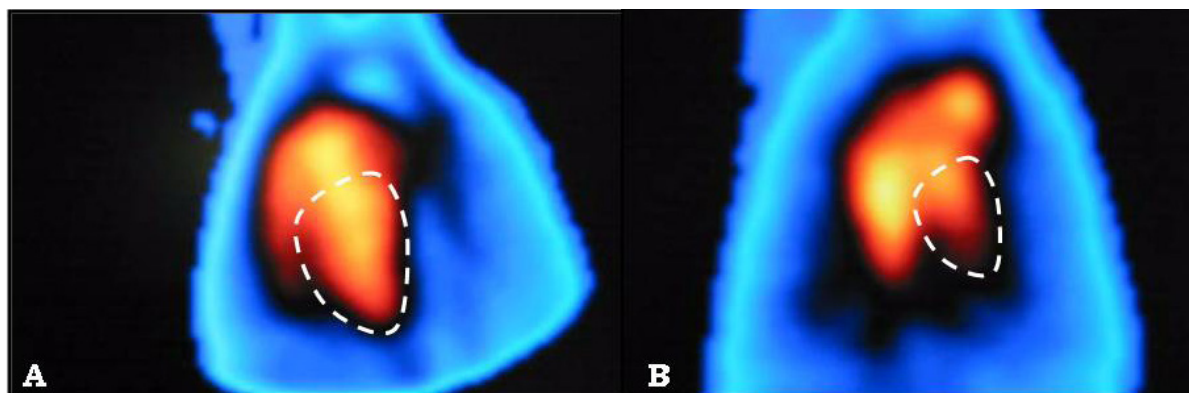


Figura 2 – Imagens do compartimento sanguíneo cardíaco marcado com ^{99m}Tc , na projeção oblíqua anterior esquerda, nos quadros diastólico (A) e sistólico (B), permitindo quantificar a função sistólica ventricular esquerda (FSVE) mediante desenho de regiões de interesse. FSVE = 76%.

Os resultados estão expressos como média e desvio padrão. A distribuição Gaussiana das variáveis foi verificada mediante emprego do teste de Kolmogorov-Smirnov. Para comparação entre os valores médios de FSVE avaliados pelos métodos, utilizamos o teste *t* de Student pareado. Para comparação entre os valores médios da extensão da fibrose miocárdica entre os animais controles e os animais que receberam DXR, utilizamos o teste *t* de Student não pareado. Para análise de correlação da FSVE obtida pelos métodos de imagem, utilizamos o teste de regressão linear e correlação pelo método dos mínimos quadrados. O método gráfico de Bland-Altman foi utilizado para análise adicional da concordância entre as medidas de FSVE obtidas pelos dois métodos empregados. O teste de regressão linear também foi utilizado para avaliar a correlação entre a FSVE e a área de fibrose.

Todas as análises foram realizadas com o programa GraphPad InStat, versão 3.05, com um nível de significância para as diferenças de 5% ($p < 0,05$, bicaudal).

Resultados

Avaliação da função sistólica do ventrículo esquerdo

A Tabela 1 e a Figura 3 resumem os resultados obtidos.

A análise da FSVE nos animais controles revelou valores comparáveis aos obtidos mediante o emprego da VRI e da ECO bidimensional ($82,8 \pm 2,8\%$ versus $83,5 \pm 5\%$, $p > 0,05$).

A comparação entre os animais controles e animais que receberam DXR mostrou que ambos os métodos de imagem evidenciaram valores de FSVE mais reduzidos no grupo de animais que receberam DXR ($p < 0,005$). Esses animais apresentaram também uma área maior de fibrose quando comparados aos animais controles ($8,7 \pm 3,2\%$ versus $2,3 \pm 1\%$, respectivamente, $p < 0,05$).

Adicionalmente, os animais que receberam DXR exibiram valores significativamente menores de FSVE avaliada pela VRI ($60,6 \pm 12,5\%$) quando comparados aos obtidos com a ECO ($71,8 \pm 10,1\%$, $p < 0,05$).

Análise de correlação e de concordância

Considerando toda a amostra estudada (incluindo controles e animais expostos à DXR), medidas individuais da FSVE obtidas por VRI mostraram uma correlação positiva moderada e significativa com as obtidas por ECO ($r = 0,72$, $p < 0,0001$) (Figura 4).

A análise de concordância entre as medidas com emprego do método gráfico de Bland-Altman (Figura 5) mostrou uma diferença média (VRI - ECO) de $-7,6 \pm 10,3\%$, com limites de concordância de $-28,1\%$ a $12,9\%$. Na análise da nuvem de dispersão, observou-se uma correlação positiva significativa ($r = 0,47$, $p = 0,01$) entre os valores da média das medidas obtidas pela VRI e ECO plotadas contra a diferença entre as mesmas medidas, indicando que os métodos não exibem boa concordância para diferentes faixas de valores de FSVE. Esse resultado sugere que a VRI estima valores de FSVE inferiores aos estimados pela ECO em animais com uma função sistólica global mais comprometida.

Correlação entre os métodos de avaliação funcional in vivo e análise histológica

Pela aplicação da regressão linear, foi observada uma moderada correlação negativa e significativa entre a FSVE medida pela ECO e a área de colágeno acumulado determinada na análise histológica ($r = -0,69$, $p = 0,0002$). Foi verificada uma correlação negativa significativa e mais forte entre a FSVE avaliada pelo uso da VRI e a área de colágeno acumulado ($r = -0,79$, $p < 0,0001$) (Figura 6). Mediante análise de regressão múltipla, na qual ambos os métodos de imagem foram inseridos no modelo de regressão, apenas a função ventricular medida pela VRI correlacionou-se de forma independente com a porcentagem de colágeno acumulado no miocárdio.

Discussão

Em muitos modelos experimentais de cardiopatia em pequenos animais, a avaliação seriada da FSVE é o parâmetro mais amplamente empregado para acompanhar as mudanças

Tabela 1 – Sumário dos resultados em média e desvio-padrão obtidos na avaliação da função sistólica do ventrículo esquerdo pela ecocardiografia e pela ventriculografia radioisotópica nos animais controles e nos que receberam doxorubicina

	ECO (%)	VRI (%)	Fibrose (%)
DXR (n=22)	71,8±10,1	60,6±12,5	8,7±3,2
Controle (n=7)	83,5±5	82,8±2,8	2,3±1
p	0,002	<0,0001	<0,0001

ECO: ecocardiografia; VRI: ventriculografia radioisotópica; DXR: doxorubicina.

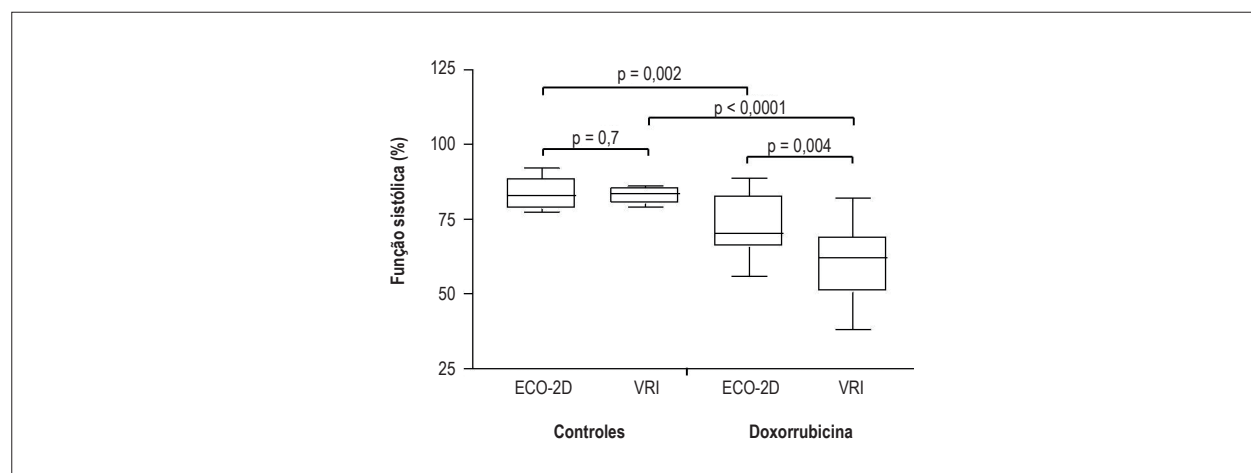


Figura 3 – Gráfico evidenciando a função sistólica ventricular esquerda obtida por ecocardiografia bidimensional (ECO-2D) e ventriculografia radioisotópica (VRI) em animais do grupo controle e animais que receberam doxorubicina.

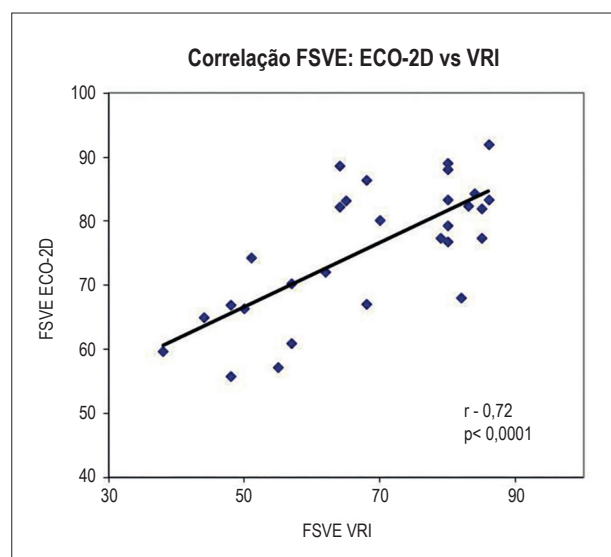


Figura 4 – Gráfico de correlação entre a função sistólica ventricular esquerda (FSVE) avaliada por ecocardiografia bidimensional (ECO-2D) e ventriculografia radioisotópica (VRI) nos animais que receberam doses diferentes de doxorubicina ($r = 0,72$, $p < 0,0001$). (*Teste estatístico realizado: análise de regressão linear e coeficiente de correlação de Pearson)

na função miocárdica decorrente da evolução da doença ou do impacto da intervenção medicamentosa.⁴

No presente estudo, mediante o emprego de métodos de imagens *in vivo*, avaliamos a FSVE em animais controles e animais submetidos a um modelo experimental de cardiotoxicidade por DXR. Isso nos permitiu comparar a ECO bidimensional e a VRI na quantificação da FSVE em animais com diferentes graus de comprometimento da FSVE, assim como correlacionar esses dados com a quantificação da área de colágeno tecidual na análise histopatológica, considerada padrão-ouro na avaliação do grau de lesão miocárdica neste modelo de cardiotoxicidade.

Nossos resultados mostram que os valores de FSVE obtidos por VRI e ECO eram semelhantes nos animais controles. Entretanto, nos animais com disfunção ventricular consequente à infusão cumulativa de DXR, os valores de FSVE obtidos por VRI foram menores quando comparados aos obtidos por ECO.

Adicionalmente, observamos uma correlação moderada significativa entre os resultados da FSVE medidos pela VRI e pela ECO. Entretanto, essa forma de análise não demonstra necessariamente a concordância entre os dois métodos.²¹⁻²³ A análise gráfica de Bland-Altman mostrou que apesar dos dados exibirem uma correlação significativa na análise

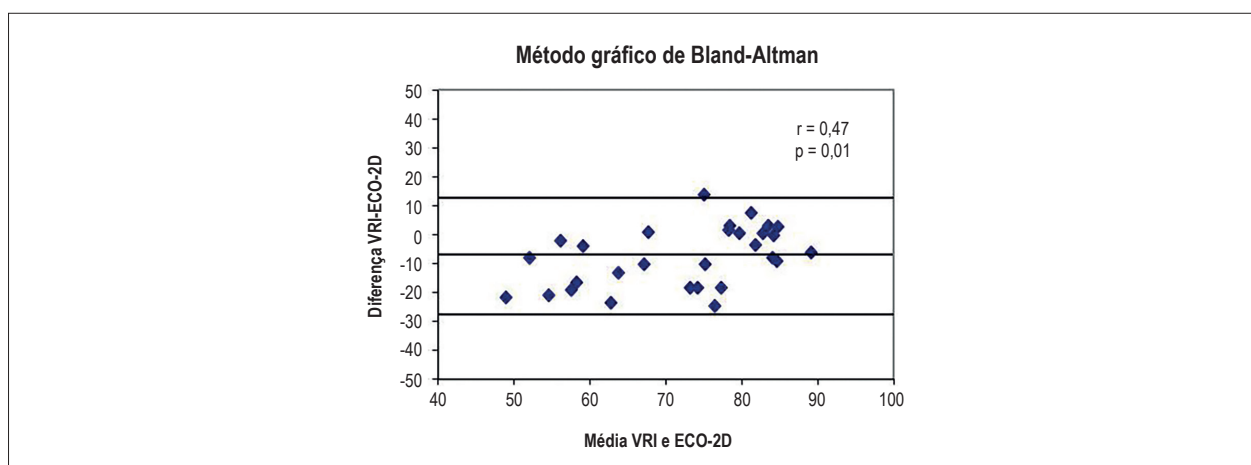


Figura 5 – Gráfico de Bland-Altman evidenciando fraca concordância entre os métodos de imagem apresentando menores valores observados pela ventriculografia radioisotópica (VRI) em animais com a função sistólica do ventrículo esquerdo rebaixada.

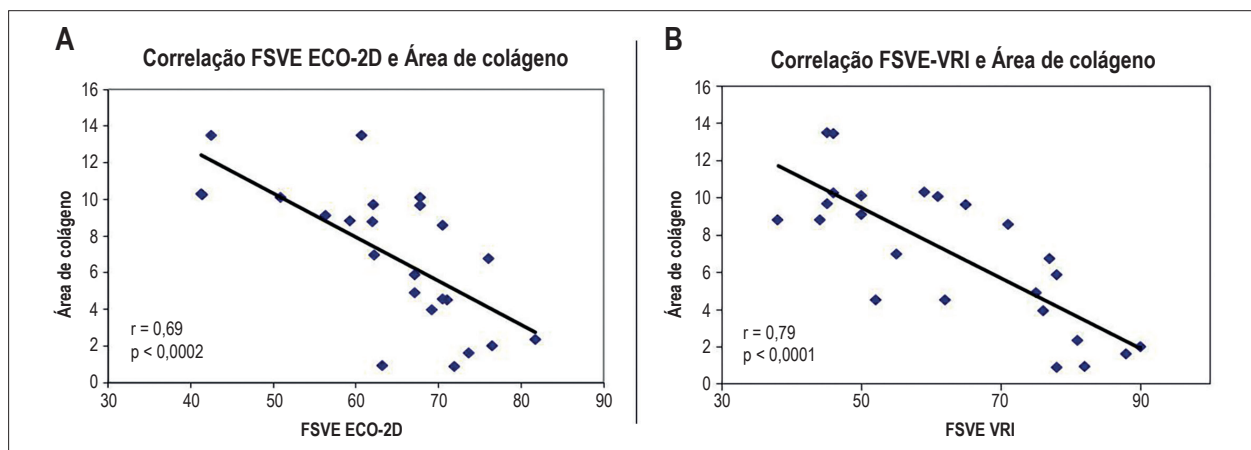


Figura 6 – Gráfico de correlação entre os valores médios da função sistólica ventricular esquerda (FSVE) avaliada por (A) ecocardiografia bidimensional (ECO-2D) e (B) ventriculografia radioisotópica (VRI) e a porcentagem de colágeno acumulado à análise histológica nos animais que receberam infusão de 8, 12 e 16 mg/kg de doxorubicina.

de regressão, as medidas não foram concordantes para diferentes faixas de valores da FSVE. Esta análise mostra que além de limites de concordância muito amplos, em animais com função sistólica mais deprimida, o ECO avalia valores relativamente mais elevados de FSVE do que a VRI.

No conjunto, esses resultados indicam uma maior sensibilidade da VRI, comparativamente à ecocardiografia, para detectar disfunção sistólica no ventrículo esquerdo neste modelo experimental.

Essa interpretação dos dados é reforçada pelos resultados da análise de correlação entre os valores de FSVE obtidos por cada método e a extensão de acúmulo de colágeno, sendo este um índice do grau de lesão miocárdica neste modelo. Por esta análise, os resultados da VRI alcançaram correlação mais forte do que a obtida com a ECO, sendo a VRI a única a exibir correlação independente num modelo de regressão múltipla. Esse conjunto de dados reforça a impressão de que a VRI fornece uma avaliação mais acurada da FSVE.

Embora não exista nenhum trabalho no cenário experimental comparando ambos os métodos de imagem, estudos clínicos prévios são concordantes com nossos resultados ao mostrarem que embora a ecocardiografia e a VRI apresentem uma boa correlação geral para mensuração da FSVE, ambos os métodos apresentam apenas um grau moderado de concordância.²⁴⁻²⁶

Em um estudo em pacientes pós-IAM, Ray et al. (1995) demonstraram uma diferença média na avaliação da FSVE entre a VRI e a ECO de $-8 \pm 10\%$, com limites de concordância de -28% a $+12\%$,²⁷ resultados que espelham em certo grau os descritos neste trabalho. Outro estudo em pacientes pós-IAM também demonstrou uma superestimação da FSVE quando avaliada pela ecocardiografia em comparação à VRI e com amplos limites de concordância.²⁸ Bellenger et al.,²⁹ ao estudarem pacientes com IC estável, demonstraram uma diferença significativa da FSVE avaliada pelos dois métodos.

Evidenciaram ainda uma moderada correlação ($r = 0,44$), mas com amplos limites de concordância entre eles, de -45% a 13%.

A baixa concordância entre as duas técnicas de avaliação da FSVE também foi evidenciada em pacientes portadores de marca-passo permanente,³⁰ e em pacientes após transplante cardíaco,³¹ estudos nos quais a ecocardiografia superestimou a FSVE em comparação à VRI e à ressonância nuclear magnética cardíaca.

Essas diferenças entre as técnicas, que já foram bem observadas no cenário clínico, podem se acentuar no cenário experimental dadas as diferenças mecânicas e geométricas do miocárdio de pequenos animais. Cabe ressaltar ainda que a contribuição do encurtamento apical em roedores possa ser diferente daquela observada em humanos, o que comprometeria ainda mais as assunções geométricas adotadas na ECO para estimativas de volumes.³²

A ECO é o método de imagem mais amplamente utilizado em grandes estudos clínicos e trabalhos experimentais, mas é dependente de assunções geométricas miocárdicas para estimativa da FSVE. Isso se torna desvantajoso em várias situações, como no caso da dilatação progressiva e consequente alteração geométrica do ventrículo esquerdo na IC.³³ Neste sentido, os métodos biplanares são considerados mais precisos que o modo M; entretanto, continuam a extrapolar as quantificações de volumes ventriculares através de assunções geométricas da cavidade do ventrículo esquerdo.²⁹ Em modelos animais experimentais, principalmente roedores, outro fator limitante da ECO bidimensional na quantificação da função ventricular é a perda da qualidade de imagem em janelas apicais, gerando pobre definição do endocárdio e dificultando a medida do encurtamento da cavidade do ventrículo esquerdo.³⁴⁻³⁶

É plausível supor que esta limitação na estimativa acurada da FSVE em cavidades ventriculares dilatadas e com conformação mais esférica, concomitante à disfunção sistólica mais grave, seja a principal explicação dos resultados obtidos no presente estudo. Vale ressaltar que para estimar a FEVE, a VRI se baseia na variação de contagens diretamente proporcionais ao volume de sangue na cavidade ventricular, sendo, portanto, um método que não sofre influência significativa das modificações de forma e geometria da cavidade ventricular esquerda. Em contrapartida, as avaliações obtidas com a ECO bidimensional se baseiam em medidas planares e são altamente dependentes da conformação geométrica da cavidade do ventrículo esquerdo. Sendo assim, sofrem alterações da sua acurácia em situações com disfunção ventricular mais graves nas quais o ventrículo esquerdo assume conformação mais esférica além de apresentar outras deformações de formato em sua cavidade. O advento da ECO tridimensional e sua disponibilidade em novos equipamentos dedicados a pequenos animais provavelmente trará uma melhora substancial na acurácia da estimativa da FSVE pelo método ecocardiográfico, ao permitir uma aferição direta dos volumes das cavidades ventriculares.³⁴⁻³⁶

É importante lembrar que a VRI sofre várias limitações técnicas, como baixa resolução espacial, necessidade de correções de fundo, sobreposição de estruturas, erros de atenuação e necessidade de manipulação de radiação ionizante.³⁷ A maior limitação no emprego de uma gama-câmara de uso clínico para aquisições de imagens cintilográficas

de pequenos roedores é a resolução espacial limitada. De fato, como as estruturas de pequenos roedores a serem avaliadas com imagem são de ordem de grandeza 10 vezes menor que os órgãos humanos, a resolução espacial de um estudo cintilográfico convencional (em torno de 1,0 cm) deveria ser aumentada proporcionalmente para 1 mm. No nosso estudo, a utilização de um colimador *pinhole* com abertura de 4 mm foi suficiente para aumentar consideravelmente a resolução espacial da imagem, com a devida visualização da separação entres os ventrículos direito e esquerdo (Figura 2) e manutenção do tempo de aquisição da imagem de 15 min, ainda adequado para um estudo experimental.

Por outro lado, é fundamental salientar que apesar do elevado desempenho da VRI na medição da FSVE, este método de imagem é mais dispendioso e não fornece informações sobre outros parâmetros de remodelamento do ventrículo esquerdo como diâmetros, espessura de paredes e alterações do aparelho valvar. Portanto, acreditamos que a VRI possa vir a ser uma ferramenta adicional aliada à ECO em uma avaliação mais completa dos modelos de cardiopatia em pequenos animais.

Limitações do estudo

Algumas limitações deste estudo devem ser apontadas. Por exemplo, não foi possível quantificar a fração de ejeção do ventrículo esquerdo pela ECO através do método biplanar de Simpson, devido à limitação na resolução do endocárdio nas imagens apicais dos animais. É provável que o emprego de um equipamento de ECO de alta resolução e um transdutor de 30 MHz, dedicado à obtenção e análise de imagens de pequenos roedores, poderia ter obtido resultados mais fidedignos. Da mesma forma, a eventual utilização da ECO tridimensional poderia ter permitido a medida de volumes ventriculares e proporcionado uma medida mais acurada da FSVE. Vale também ressaltar que nosso estudo não incluiu o uso de um método de imagem padrão-ouro *in vivo* para medir a FSVE, como a ressonância magnética cardíaca.

Conclusão

A VRI é um método alternativo para avaliação do grau de disfunção ventricular esquerda em pequenos roedores *in vivo*, exibindo comparativamente à ECO uma melhor correlação com o grau de lesão miocárdica avaliada pela histopatologia no modelo de cardiotoxicidade por DXR.

Nossos resultados sugerem que embora a ECO seja uma opção mais disponível, de fácil emprego e baixo custo, a VRI possa ter, em comparação, um melhor desempenho, especialmente em medidas sequenciais da FSVE em modelos de cardiopatia com modificações da geometria ventricular esquerda.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: O'Connell JL, Pulici ECC, Romano MMD, Maciel BC, Simões MV; Obtenção de dados: Oliveira LFL, O'Connell JL, Carvalho EEV, Pulici ECC, Romano MMD; Análise e interpretação dos dados: Oliveira LFL, O'Connell JL, Carvalho EEV, Pulici ECC, Simões MV; Análise estatística: Oliveira LFL, Simões MV; Obtenção de financiamento: Simões MV; Redação do manuscrito: Oliveira

LFL, Carvalho EEV, Simões MV; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Oliveira LFL, Romano MMD, Maciel BC, Simões MV.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela FAEPA.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de João Lucas O'Connell pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

Referências

- Morgan EE, Faulx MD, McElfresh TA, Kung TA, Zawaneh MS, Stanley WC, et al. Validation of echocardiographic methods for assessing left ventricular dysfunction in rats with myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;287(5):H2049-53.
- Martinez PF, Okoshi K, Zornoff LA, Oliveira SA Jr, Campos DH, Lima AR, et al. Echocardiographic detection of congestive heart failure in postinfarction rats. *J Appl Physiol* (1985). 2011;111(2):543-51.
- Desrois M, Kober F, Lan C, Dalmaso C, Cole M, Clarke K, et al. Effect of isoproterenol on myocardial perfusion, function, energy metabolism and nitric oxide pathway in the rat heart - a longitudinal MR study. *NMR Biomed*. 2014;27(5):529-38.
- Franken NA, Camps JA, van Ravels FJ, van der Laarse A, Pauwels EK, Wondergem J. Comparison of in vivo cardiac function with ex vivo cardiac performance of the rat heart after thoracic irradiation. *Br J Radiol*. 1997;70(838):1004-9.
- Croteau E, Benard F, Cadorette J, Gauthier ME, Aliaga A, Bentourkia M, et al. Quantitative gated PET for the assessment of left ventricular function in small animals. *J Nucl Med*. 2003;44(10):1655-61.
- Maskali F, Franken PR, Poussier S, Tran N, Vanhove C, Boutley H, et al. Initial infarct size predicts subsequent cardiac remodeling in the rat infarct model: an in vivo serial pinhole gated SPECT study. *J Nucl Med*. 2006;47(2):337-44.
- Oliveira LF, Mejia J, Carvalho EE, Lataro RM, Frassetto SN, Fazan R Jr, et al. Myocardial infarction area quantification using high-resolution SPECT images in rats. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(1):59-67.
- de Oliveira LF, Romano MM, de Carvalho EE, Cabeza JM, Salgado HC, Fazan Junior R, et al. Histopathological correlates of global and segmental left ventricular systolic dysfunction in experimental chronic Chagas cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(1):pii: e002786.
- Yu EH, Sloggett CE, Iwanochko RM, Rakowski H, Siu SC. Feasibility and accuracy of left ventricular volumes and ejection fraction determination by fundamental, tissue harmonic, and intravenous contrast imaging in difficult-to-image patients. *J Am Soc Echocardiogr*. 2000;13(3):216-24.
- Wackers FJ, Berger HJ, Johnstone DE, Goldman L, Reduto LA, Langou RA, et al. Multiple gated cardiac blood pool imaging for left ventricular ejection fraction: validation of the technique and assessment of variability. *Am J Cardiol*. 1979;43(6):1159-66.
- Upton MT, Rerych SK, Newman GE, Bounous EP Jr, Jones RH. The reproducibility of radionuclide angiographic measurements of left ventricular function in normal subjects at rest and during exercise. *Circulation*. 1980;62(1):126-32.
- Ishibashi M, Yoshioka F, Umezaki N, Morita S. Assessment of cardiac function using radionuclide techniques--theory, technical considerations and clinical application. *Kurume Med J*. 1991;38(2):93-107.
- Rocco TP, Dilsizian V, Fischman AJ, Strauss HW. Evaluation of ventricular function in patients with coronary artery disease. *J Nucl Med*. 1989;30(7):1149-65.
- Hains AD, Al-Khawaja I, Hinge DA, Lahiri A, Raftery EB. Radionuclide left ventricular ejection fraction: a comparison of three methods. *Br Heart J*. 1987;57(3):242-6.
- Pieri P, Fischman AJ, Ahmad M, Moore RH, Callahan RJ, Strauss HW. Cardiac blood-pool scintigraphy in rats and hamsters: comparison of five radiopharmaceuticals and three pinhole collimator apertures. *J Nucl Med*. 1991;32(5):851-5.
- McIntosh GH, Barnden LR, Buttfield IH, Charnock JS. Gated blood-pool studies of cardiac function in the rat and marmoset. *J Nucl Med*. 1983;24(8):728-31.
- Solomon SD, Greaves SC, Rayan M, Finn P, Pfeffer MA, Pfeffer JM. Temporal dissociation of left ventricular function and remodeling following experimental myocardial infarction in rats. *J Card Fail*. 1999;5(3):213-23.
- Zornoff LA, Paiva SA, Minicucci MF, Spadaro J. Experimental myocardium infarction in rats: analysis of the model. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(4):434-40, 426-32.
- Minicucci MF, Azevedo PS, Ardisson LP, Okoshi K, Matsubara BB, Matsubara LS, et al. Relevance of the ventricular remodeling pattern in the model of myocardial infarction in rats. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(5):635-9.
- Antonio EL, Serra AJ, dos Santos AA, Vieira SS, Silva JM, Yoshizaki A, et al. Are there gender differences in left ventricular remodeling after myocardial infarction in rats? *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2015;30(1):70-6.
- Bookbinder MJ, Panosian KJ. Using the coefficient of correlation in method-comparison studies. *Clin Chem*. 1987;33(7):1170-6.
- Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 1986;1(8476):307-10.
- Bland JM, Altman DG. Measuring agreement in method comparison studies. *Stat Methods Med Res*. 1999;8(2):135-60.
- Folland ED, Parisi AF, Moynihan PF, Jones DR, Feldman CL, Tow DE. Assessment of left ventricular ejection fraction and volumes by real-time, two-dimensional echocardiography: a comparison of cineangiographic and radionuclide techniques. *Circulation*. 1979;60(4):760-6.
- Quinones MA, Waggoner AD, Reduto LA, Nelson JG, Young JB, Winters WL Jr, et al. A new, simplified and accurate method for determining ejection fraction with two-dimensional echocardiography. *Circulation*. 1981;64(4):744-53.
- Starling MR, Crawford MH, Sorensen SG, Levi B, Richards KL, O'Rourke RA. Comparative accuracy of apical biplane cross-sectional echocardiography and gated equilibrium radionuclide angiography for estimating left ventricular size and performance. *Circulation*. 1981;63(5):1075-84.
- Ray SG, Metcalfe MJ, Oldroyd KG, Pye M, Martin W, Christie J, et al. Do radionuclide and echocardiographic techniques give a universal cut off value for left ventricular ejection fraction that can be used to select patients for treatment with ACE inhibitors after myocardial infarction? *Br Heart J*. 1995;73(5):466-9.
- Jensen-Ustad K, Bouvier F, Hojer J, Ruiz H, Hulting J, Samad B, et al. Comparison of different echocardiographic methods with radionuclide imaging for measuring left ventricular ejection fraction during acute myocardial infarction treated by thrombolytic therapy. *Am J Cardiol*. 1998;81(5):538-44.

29. Bellenger NG, Burgess MI, Ray SG, Lahiri A, Coats AJ, Cleland JG, et al. Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance; are they interchangeable? *Eur Heart J*. 2000;21(16):1387-96.
30. Thackray SD, Wright GA, Witte KK, Nikitin NP, Tweddel AC, Clark AL, et al. The effect of ventricular pacing on measurements of left ventricular function: a comparison between echocardiographic methods and with radionuclide ventriculography. *Eur J Echocardiogr*. 2006;7(4):284-92.
31. Bellenger NG, Marcus NJ, Rajappan K, Yacoub M, Banner NR, Pennell DJ. Comparison of techniques for the measurement of left ventricular function following cardiac transplantation. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2002;4(2):255-63.
32. Liu W, Ashford MW, Chen J, Watkins MP, Williams TA, Wickline SA, et al. MR tagging demonstrates quantitative differences in regional ventricular wall motion in mice, rats, and men. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;291(5):H2515-21.
33. Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence of absence of asynergy. *Am J Cardiol*. 1976;37(1):7-11.
34. Dawson D, Lygate CA, Saunders J, Schneider JE, Ye X, Hulbert K, et al. Quantitative 3-dimensional echocardiography for accurate and rapid cardiac phenotype characterization in mice. *Circulation*. 2004;110(12):1632-7.
35. Ram R, Mickelsen DM, Theodoropoulos C, Blaxall BC. New approaches in small animal echocardiography: imaging the sounds of silence. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;301(5):H1765-80.
36. Qin X, Wang S, Shen M, Zhang X, Lerakis S, Wagner MB, et al. 3D in vivo imaging of rat hearts by high frequency ultrasound and its application in myofiber orientation wrapping. *Proc SPIE Int Soc Opt Eng*. 2015;9419. pii: 941906.
37. Corbett JR, Akinboboye OO, Bacharach SL, Borer JS, Botvinick EH, DePuey EG, et al; Quality Assurance Committee of the American Society of Nuclear Cardiology. Equilibrium radionuclide angiocardiology. *J Nucl Cardiol*. 2006;13(6):e56-79.

Rastreamento de Pontilhados e Cardiomiopatia Amiloidótica por Mutação da Transtirretina

Speckle Tracking and Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy

Alexandre Marins Rocha, Suzane Garcia Ferreira, Marcelo Souto Nacif, Mario Luiz Ribeiro, Marcos Raimundo Gomes de Freitas, Cláudio Tinoco Mesquita

Universidade Federal Fluminense, UFF, Niterói, RJ – Brasil

Resumo

Fundamento: A amiloidose é uma doença de depósito de fibrilas insolúveis nos espaços intercelulares. A forma mais comum de amiloidose familiar é mediada por mutação da transtirretina, sendo a Val30Met a mutação mais frequente. A amiloidose cardíaca só causa sintomas e queda da fração de ejeção em fases tardias quando o prognóstico é pobre. A deformação miocárdica obtida com speckle tracking bidimensional pode detectar alterações da função miocárdica em estágios precoces da doença.

Objetivos: Determinar a acurácia da deformação longitudinal do ventrículo esquerdo obtida com *speckle tracking* bidimensional em um grupo de pacientes com amiloidose familiar por mutação da transtirretina Val30Met.

Métodos: Foram examinados 18 pacientes consecutivos com a mutação da transtirretina com *speckle tracking* bidimensional obtendo curvas de deformação miocárdica segundo normas da *American Society of Echocardiography*.

Resultados: Os pacientes foram divididos em três grupos: 1- Val30Met com amiloidose cardíaca; 2- Val30Met com amiloidose extra-cardíaca; 3- Val30Met sem doença aparente. Ao compararmos os três grupos com o teste de Mann-Whitney encontramos diferença estatística significativa entre os grupos 1 e 2 na tensão longitudinal média ($p=0,01$), deformação longitudinal basal média ($p=0,014$); entre os grupos 1 e 3 na tensão longitudinal média ($p=0,005$), deformação longitudinal média ($p=0,002$); entre os grupos 2 e 3 na relação de deformação longitudinal do septo apical/deformação longitudinal do septo basal ($p=0,041$).

Conclusão: A deformação longitudinal do ventrículo esquerdo obtida com *speckle tracking* bidimensional é capaz de diagnosticar disfunção do ventrículo esquerdo em fases precoces da amiloidose familiar por mutação Val30Met da transtirretina. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(1):21-30)

Palavras-chave: Amiloidose Familiar / complicações; Cardiomiopatia Restritiva / complicações; Diagnóstico por Imagem; Ecocardiografia / métodos; Pré-Albumina / análise.

Abstract

Background: Amyloidosis is a disease caused by deposits of insoluble fibrils in extracellular spaces. The most common type of familial amyloidosis is mediated by mutation of transthyretin, especially Val30Met. Symptoms and ejection fraction decrease may occur in cardiac amyloidosis only in case of poor prognosis. Myocardial strain detected by two-dimensional speckle tracking echocardiography can indicate changes in myocardial function at early stages of the disease.

Objective: To determine the accuracy of left ventricular longitudinal strain by two-dimensional speckle tracking echocardiography in patients with familial amyloidosis caused by Val30Met transthyretin mutation.

Methods: Eighteen consecutive patients, carriers of transthyretin mutation, were evaluated by two-dimensional speckle tracking echocardiography, by which myocardial strain curves were obtained, following the American Society of Echocardiography recommendations.

Results: Patients were divided into three groups: 1- Val30Met with cardiac amyloidosis; 2-Val30Met with extracardiac amyloidosis; 3 - Val30Met without evidence of disease. As the three groups were compared by the Mann-Whitney test, we found a statistically significant difference between groups 1 and 2 in the mean longitudinal tension ($p=0.01$), mean basal longitudinal strain ($p=0.014$); in mean longitudinal tension and mean longitudinal strain between groups 1 and 3 ($p=0.005$); and in the ratio of longitudinal strain of apical septum segment to longitudinal strain of basal septum ($p=0.041$) between groups 2 and 3.

Conclusion: Left ventricular longitudinal strain detected by two-dimensional speckle tracking echocardiography is able to diagnose left ventricular dysfunction in early stages of familial amyloidosis caused by transthyretin Val30Met mutation. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(1):21-30)

Keywords: Amyloidosis, Familial / complications; Cardiomyopathy, Restrictive / complications; Diagnostic Imaging, Echocardiography / methods; Prealbumin / analysis.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Alexandre Marins Rocha •

Universidade Federal Fluminense. Cinco de Julho, Icaraí. CEP 24220111, Niterói, RJ – Brasil

E-mail: alexrocha@cardiol.br, lexmarins@gmail.com

Artigo recebido em 15/03/16; revisado em 08/09/16; aceito em 13/09/16.

DOI: 10.5935/abc.20160191

Introdução

Amiloidose é uma doença rara de depósito decorrente do acúmulo de proteínas nos espaços extracelulares de órgãos e tecidos. As formas familiares estão frequentemente relacionadas à mutação de genes relacionados às proteínas, sendo a mais frequente à da transtirretina (TTR), que é uma proteína sintetizada no fígado, plexo coroide e retina e que transporta a tiroxina (T4) e a proteína de ligação do retinol no sangue.¹ O gene da transtirretina é localizado no cromossomo 18q12.1.² A mutação mais bem descrita e mais prevalente é Val30Met (substituição de uma valina na posição 30 por uma metionina), que afeta predominantemente pacientes originários do Japão, Portugal, Suécia e Brasil.³ Os pacientes têm sintomas após 3ª - 5ª décadas de vida, apresentando polineuropatia progressiva, hipotensão postural e discreta infiltração do miocárdio. As principais manifestações clínicas da amiloidose cardíaca (AC) são cardiopatia restritiva, disfunção sistólica, hipotensão postural e distúrbios de condução. Rapezzi et al.⁴ registraram a sobrevida de 98% após 2 anos do diagnóstico de ATTR cardíaca.

A facilidade da aquisição e interpretação das imagens, relativo baixo custo, e capacidade de avaliação da função diastólica sem paralelo e de estudos seriados fazem da ecocardiografia o instrumento universal para avaliação da AC. O ecocardiograma pode apresentar espessamento simétrico da parede ventricular esquerda, hipocinesia, espessamento da parede livre do ventrículo direito (VD), leve redução da dimensão do ventrículo esquerdo (VE), espessamento do septo atrial, espessamento ou insuficiência valvares, dilatação atrial e derrame pericárdico⁵ (Figura 1). A técnica ecocardiográfica

bidimensional do rastreamento de pontos (do inglês, *speckle tracking*) consiste na captura e rastreamento de pontos ao longo do ciclo cardíaco, gerando vetores de movimento e curvas de deformação. A técnica tem sido usada para medir a deformação miocárdica e a porcentagem de deformação. A função sistólica global do VE permanece normal até estágios finais da AC. Entretanto, ao contrário da fração de ejeção (FE) do VE e do percentual de encurtamento, a deformação global longitudinal pode estar alterada muito precocemente durante a progressão da doença. Logo, novas técnicas de imagem como a ecocardiografia bidimensional com técnica *speckle tracking* têm sido sugeridas para a avaliação dos pacientes com AC.⁶⁻¹⁴ O objetivo de nosso estudo foi determinar a acurácia da deformação longitudinal do VE obtida com *speckle tracking* bidimensional em um grupo de pacientes com amiloidose familiar por mutação da TTR Val30Met.

Métodos

Este é um estudo transversal, descritivo e comparativo entre afetados pela doença e portadores genéticos da mutação Val30Met, tendo indivíduos sem mutação e sem doença cardiovascular como controles. Foram selecionados 28 pacientes, que foram examinados no período de fevereiro de 2014 a março de 2015. Este total foi formado por quatro grupos: um grupo de pacientes com AC familiar com mutação Val30Met (n=6); um grupo de pacientes com a mutação Val30Met com diagnóstico de amiloidose extracardíaca familiar comprovada por biópsia (n=4); um grupo de portadores da mutação Val30Met sem doença (n=4); e um grupo controle (n=14).



Figura 1 – Aspecto ecocardiográfico da amiloidose cardíaca. Notar: hipertrofia importante do ventrículo esquerdo e ventrículo direito; espessamentos valvares mitral e aórtico; leve derrame pericárdico.

Os pacientes foram recrutados no ambulatório de neurologia do Hospital Universitário Antônio Pedro, em consultórios particulares dos professores de neurologia do mesmo hospital e na Associação Brasileira de Paramiloidose por contato via internet.

O cálculo amostral partiu das seguintes premissas:

Em estudo similar, Phelan et al.¹⁵ selecionaram 26 pacientes com ATTR. Tomamos essa população como parâmetro para o nosso cálculo amostral.

A margem de erro esperada é de 5%, o intervalo de confiança é de 95%, A distribuição de AC nesta população é desconhecida, porém extrapolamos o valor de 50% da amiloidose primária (AL) como parâmetro para o nosso cálculo.

Assim, utilizamos o site <http://www.raosoft.com/samplesize.html>, com a ferramenta online de cálculo amostral e chegamos ao valor de 26 indivíduos no total.

Critério de inclusão

- 1-Idade > 18 anos.
- 2-Concordância com termo de consentimento livre e esclarecido
- 3-Ser portador da mutação genética da TTR e/ou diagnóstico de amiloidose familiar por TTR (ATTR).

Crítérios de exclusão

1-Qualidade inadequada do ecocardiograma bidimensional definida como presença de artefatos ou visualização inadequada de mais de dois segmentos cardíacos.

2-Apresentar taquicardia (frequência cardíaca acima de 100bpm).

3-Apresentar fibrilação atrial ou outras arritmias com variação do intervalo R-R.

4-Apresentar outras causas de hipertrofia ventricular - hipertensão arterial sistêmica (HAS), miocardiopatia hipertrófica (MCH), estenose aórtica, doença de Fabry.

Os sujeitos foram submetidos a uma consulta médica, quando foram obtidos seus dados demográficos, anamnese e exame físico. Foram realizados eletrocardiogramas (ECGs), ecocardiografia convencional (ECO) e ecocardiografia bidimensional com *speckle tracking*.

As imagens ecocardiográficas foram adquiridas em equipamento IE33 da Philips Medical Systems (Bothell, Washington, USA), utilizando transdutor S 5-1 Setorial de 1,0 a 5,0 Mhz. A quantificação das câmaras cardíacas, medidas hemodinâmicas, estudo Doppler tecidual e *speckle tracking* foram realizadas *offline* utilizando-se um *software* específico para análise de imagens digitais, o Q-Lab 5.0 (*Advanced Quantification Software* – Philips Medical Systems, Bothell, WA, USA), seguindo-se os protocolos da *American Society of Echocardiography*.^{13,14,16,17}

As medidas do ecocardiograma foram feitas três vezes e, então, calculamos a média simples para registro.

A análise descritiva apresentou os dados observados na forma de tabela, e os dados numéricos foram expressos em média, desvio padrão e mediana.

O teste de Mann-Whitney foi utilizado para verificar diferença significativa nas variáveis clínicas do ECG, ECO e ecocardiografia bidimensional com *speckle tracking* entre os pares de grupos. A normalidade da distribuição das variáveis foi testada pela estatística de Shapiro-Wilk. O critério de determinação de significância adotado foi o nível de 5%. A análise estatística foi processada pelo *software* SAS 6.11 (SAS Institute, Inc., Cary, NC).

Resultados

As tabelas 1, 2 e 3 fornecem a média, desvio padrão (DP) e mediana das variáveis numéricas clínicas do ECG, ECO e ecocardiografia bidimensional com *speckle tracking* segundo os pares de grupos G1 x G2, G1 x G3 e G1 x G4, e o correspondente nível descritivo (p valor) do teste de Mann-Whitney.

O grupo G1 corresponde aos pacientes com AC familiar. Incluímos neste grupo os pacientes com critério internacional para a doença – espessura média a parede do VE ≥ 12 mm ou disfunção diastólica estágio 2 ou superior, ou deformação longitudinal global abaixo de -18%. O grupo G2 corresponde aos pacientes com amiloidose extracardíaca familiar comprovada por biópsia. O grupo G3 corresponde aos pacientes portadores da mutação da TTR sem evidência de doença propriamente dita. O grupo G4 corresponde ao grupo controle (ver Tabelas e Gráficos 1, 2 e 3).

Discussão

Ao compararmos os valores médios da deformação longitudinal por segmentos do VE entre os grupos G1 e G3, encontramos diminuição estatisticamente significativa desses valores no grupo G1 nos segmentos ântero-lateral-basal (p = 0,019), ínfero-lateral médio (p = 0,042). O mesmo podemos notar em relação ao grupo G2 nos segmentos ínfero-septal basal (p= 0,009), anterior médio (p= 0,010), inferior médio (p= 0,054), ínfero-lateral médio (p= 0,010) e septo apical (0,032). E, em relação ao grupo G4 nos segmentos ínfero-septal basal (p=0,006), anterior basal (p= 0,017), inferior basal (p=0,031), ântero-lateral basal (p= 0,001), ínfero-lateral basal (p=0,010), inferior médio (p=0,025) e anterior apical (p=0,013). Vale ressaltar que os valores médios de deformação longitudinal dos segmentos basais e médios estavam diminuídos no G1 em relação ao grupo G3, mas também diminuídos absolutamente (< -18%). Por outro lado, os valores de deformação longitudinal dos segmentos apicais, mesmo quando diminuídos em relação aos outros grupos, não estão diminuídos em termos absolutos.

Usando a ecocardiografia bidimensional com *speckle tracking*, foi demonstrado um não acometimento apical pela amiloidose, tanto ATTR quanto AL, diferenciando-se do padrão da MCH e da estenose aórtica que não poupam o ápice. Somente a deformação regional apical foi diferente entre os dois tipos, sendo significativamente mais baixo em

Tabela 1 – Comparação dos achados ecocardiográficos entre o grupo G1 (G1) e o grupo 2 (G2)

Variável	G1: Amiloidose cardíaca					G2: Amiloidose extracardíaca					Valor de p *
	n	média	±	DP	med	n	média	±	DP	med	
Diâmetro átrio esquerdo (cm)	6	4,00	±	0,18	4,00	4	3,09	±	0,42	3,20	0,009
Diâmetro sistólico final VE (cm)	6	1,97	±	0,47	2,03	4	2,14	±	0,19	2,06	0,67
Parede posterior VE (cm)	6	1,07	±	0,39	1,01	4	0,660	±	0,098	0,680	0,033
Diâmetro diastólico final VE (cm)	6	3,86	±	0,66	4,11	4	4,53	±	0,51	4,49	0,20
Septo interventricular (cm)	6	1,17	±	0,60	1,08	4	0,725	±	0,033	0,735	0,086
Espessura parietal média (cm)	6	1,12	±	0,49	1,03	4	0,690	±	0,067	0,705	0,055
Espessura relativa da parede	6	0,600	±	0,346	0,500	4	1,200	±	1,867	0,300	0,38
Volume sistólico final -Teicholz (ml)	6	12,7	±	7,7	11,7	4	15,1	±	3,7	13,6	0,52
% de encurtamento -Teicholz (%)	6	50,0	±	6,8	48,8	4	52,9	±	2,6	52,5	0,29
Fração de ejeção - Teicholz (%)	6	81,5	±	6,5	81,1	4	84,0	±	1,9	83,6	0,39
Fração de ejeção - Simpson bp (%)	6	77,2	±	12,9	80,5	4	73,3	±	3,7	73,8	0,29
VAE - apical 4 câmaras (mL)	6	39,3	±	12,6	37,0	4	32,8	±	15,5	35,0	0,52
VAE indexado - apical 4 câmaras (mL/m ²)	6	23,9	±	7,1	25,0	4	18,6	±	8,1	19,8	0,20
VAE - apical 2 câmaras (mL)	6	37,2	±	12,6	38,0	4	22,3	±	7,4	22,0	0,088
VAE indexado - apical 2 câmaras (mL/m ²)	6	23,1	±	9,5	23,2	4	13,2	±	5,3	12,6	0,055
VAE - biplanar (mL)	6	38,7	±	10,7	41,5	4	26,4	±	7,2	27,0	0,088
VAE indexado - biplanar (mL/m ²)	6	23,7	±	7,3	26,3	4	15,4	±	3,9	16,4	0,055
Relação E/E' medial	5	13,4	±	5,5	12,5	3	8,2	±	1,8	9,0	0,10
Relação E/E' lateral	5	10,7	±	7,9	7,5	4	6,4	±	0,1	6,4	0,14
Veloc. S' Dop. Tecid. VD (cm/s)	5	11,1	±	1,1	11,6	1	11,7				0,55
Deformação longitudinal basal média (%)	6	-11,6	±	3,1	-12,0	4	-19,9	±	3,9	-20,5	0,014
Deformação long.- apical 2 câmaras (%)	6	-16,0	±	3,9	-15,5	4	-23,0	±	1,4	-23,5	0,023
Deformação long.- apical 4 câmaras (%)	6	-17,0	±	0,9	-17,0	4	-22,5	±	3,1	-22,5	0,009
Deformação long.- apical longitudinal (%)	6	-16,7	±	1,4	-16,5	4	-22,0	±	3,5	-23,0	0,030
Tensão longitudinal - média (%)	6	-16,8	±	1,8	-16,0	4	-22,3	±	1,3	-22,0	0,009

VAE: volume atrial esquerdo; VE: ventrículo esquerdo; Relação E/E': relação entre onda E do fluxo atrial do Doppler e onda E' do Doppler tecidual; Veloc. S' Dop. Tecid: velocidade da onda S' do Doppler tecidual do ventrículo direito (*) teste de Mann-Whitney; valores em média ± desvio padrão (DP) e mediana (med).

pacientes com ATTR. Entretanto, nenhuma diferença foi vista entre os dois tipos na deformação longitudinal global ou na média da deformação longitudinal basal e médio¹⁵ (ver Figura 2).

A deformação longitudinal basal média foi menor no grupo G1 em comparação aos grupos G3 (p = 0,010), G2 (p = 0,014) e G4 (p=0,0005). Segundo Baccouche et al.,¹⁸ este parâmetro tem valor diagnóstico diferencial entre AC e MCH.

Quando avaliamos a deformação longitudinal de forma global no grupo G1, os valores de deformação longitudinal média nos cortes apical 2 câmaras, 4 câmaras e 3 câmaras (apical longitudinal), bem como a tensão longitudinal média foram estatisticamente menores que nos grupo G2, G3 e G4.

Investigações seriadas revelaram que a taxa de deformação sistólica e deformação na base e ventrículo médio foram significativamente diminuídas em pacientes assintomáticos

Tabela 2 – Comparação dos achados ecocardiográficos entre o grupo G1 (G1) e o grupo 3 (G3)

Variável	G1: Amiloidose cardíaca					G3: mutação da TTR sem doença					Valor de p *
	n	média	±	DP	med	n	média	±	DP	med	
Diâmetro átrio esquerdo (cm)	6	4,00	±	0,18	4,00	4	3,15	±	0,35	3,15	0,009
Diâmetro sistólico final VE (cm)	6	1,97	±	0,47	2,03	4	2,45	±	0,22	2,42	0,055
Parede posterior VE (cm)	6	1,07	±	0,39	1,01	4	0,618	±	0,026	0,620	0,010
Diâmetro diastólico final VE (cm)	6	3,86	±	0,66	4,11	4	4,64	±	0,26	4,60	0,033
Septo interventricular (cm)	6	1,17	±	0,60	1,08	4	0,628	±	0,072	0,620	0,041
Espessura parietal média (cm)	6	1,12	±	0,49	1,03	4	0,623	±	0,048	0,620	0,024
Espessura relativa da parede	6	0,600	±	0,346	0,500	4	0,250	±	0,058	0,250	0,026
Volume sistólico final -Teicholz (ml)	6	12,7	±	7,7	11,7	4	22,8	±	3,9	23,4	0,055
% de encurtamento - Teicholz (%)	6	50,0	±	6,8	48,8	4	45,9	±	4,1	45,8	0,45
Fração de ejeção - Teicholz (%)	6	81,5	±	6,5	81,1	4	77,1	±	4,3	77,0	0,39
Fração de ejeção - Simpson bp (%)	6	77,2	±	12,9	80,5	4	74,7	±	7,9	75,2	0,45
VAE - apical 4 câmaras (mL)	6	39,3	±	12,6	37,0	4	29,8	±	4,4	30,0	0,11
VAE indexado - apical 4 câmaras (mL/m ²)	6	23,9	±	7,1	25,0	4	17,4	±	2,3	16,9	0,088
VAE - apical 2 câmaras (mL)	6	37,2	±	12,6	38,0	4	26,0	±	3,5	27,0	0,20
VAE indexado - apical 2 câmaras (mL/m ²)	6	23,1	±	9,5	23,2	4	15,0	±	1,1	15,4	0,087
VAE - biplanar (mL)	6	38,7	±	10,7	41,5	4	27,1	±	4,2	26,7	0,14
VAE indexado - biplanar (mL/m ²)	6	23,7	±	7,3	26,3	4	15,9	±	2,6	15,6	0,088
Relação E/E' medial	5	13,4	±	5,5	12,5	4	8,1	±	1,9	8,6	0,086
Relação E/E' lateral	5	10,7	±	7,9	7,5	4	5,0	±	0,3	5,0	0,14
Veloc. S' Dop. Tecid. VD (cm/s)	5	11,1	±	1,1	11,6	4	13,1	±	1,2	13,2	0,036
Deformação longitudinal basal média (%)	6	-11,6	±	3,1	-12,0	4	-20,6	±	2,6	-20,7	0,010
Deformação long.- apical 2 câmaras (%)	6	-16,0	±	3,9	-15,5	4	-22,0	±	1,8	-22,0	0,041
Deformação long.- apical 4 câmaras (%)	6	-17,0	±	0,9	-17,0	4	-20,5	±	2,5	-20,0	0,016
Deformação long.- apical longitudinal (%)	6	-16,7	±	1,4	-16,5	4	-19,5	±	2,9	-19,5	0,10
Tensão longitudinal - média (%)	6	-16,8	±	1,8	-16,0	4	-20,5	±	0,6	-20,5	0,016

TTR: transtirretina; VAE: volume atrial esquerdo; VE: ventrículo esquerdo; Relação E/E': relação entre onda E do fluxo atrial do Doppler e onda E' do Doppler tecidual; Veloc. S' Dop. Tecid: velocidade da onda S' do Doppler tecidual do ventrículo direito; (°) teste de Mann-Whitney; valores em média ± desvio padrão (DP) e mediana (med).

com espessamento da parede do VE.¹³ Além disso, a taxa de deformação sistólica longitudinal foi diminuída em todos 16 segmentos do VE em pacientes com AC, os quais não apresentaram nenhuma anormalidade no ECO.¹⁹

Existem poucos estudos mostrando alterações funcionais em pacientes com AC usando 2DRPE. Sun et al. mostraram que a deformação longitudinal global detectada pelo 2DRPE foi significativamente menor (12% menor) em pacientes

com AC comparados aos controles sadios, mas também em comparação a pacientes com hipertrofia ventricular esquerda causada por MCH ou por doença hipertensiva.²⁰

Liu et al.²¹ mostraram que a FE estava preservada enquanto a deformação longitudinal estava notavelmente reduzida em ambos grupos de paciente com AC compensados e descompensados (classe funcional do New York Heart Association acima de 2).

Artigo Original

Tabela 3 – Comparação dos achados ecocardiográficos entre o grupo G1 (G1) e o grupo 4 (G4)

Variável	G1: Amiloidose cardíaca					G4: controle					Valor de p *
	n	média	±	DP	med	n	média	±	DP	med	
Diâmetro átrio esquerdo (cm)	6	4,00	±	0,18	4,00	14	3,06	±	0,33	3,10	0,0005
Diâmetro sistólico final VE (cm)	6	1,97	±	0,47	2,03	14	2,65	±	0,39	2,65	0,009
Parede posterior VE (cm)	6	1,07	±	0,39	1,01	14	0,681	±	0,104	0,695	0,008
Diâmetro diastólico final VE (cm)	6	3,86	±	0,66	4,11	14	4,75	±	0,64	4,71	0,029
Septo interventricular (cm)	6	1,17	±	0,60	1,08	14	0,671	±	0,103	0,675	0,010
Espessura parietal média (cm)	6	1,12	±	0,49	1,03	14	0,674	±	0,080	0,653	0,011
Espessura relativa da parede	6	0,600	±	0,346	0,500	14	0,293	±	0,047	0,300	0,005
Volume sistólico final -Teicholz (ml)	6	12,7	±	7,7	11,7	14	26,7		9,8	25,8	0,008
% de encurtamento -Teicholz (%)	6	50,0	±	6,8	48,8	14	44,2		3,8	44,1	0,069
Fração de ejeção - Teicholz (%)	6	81,5	±	6,5	81,1	14	75,2		4,2	75,4	0,032
Fração de ejeção - Simpson bp (%)	6	77,2	±	12,9	80,5	14	71,7		6,2	70,5	0,14
VAE - apical 4 câmaras (ml)	6	39,3	±	12,6	37,0	14	26,4		9,4	28,5	0,028
VAE indexado - apical 4 câmaras (mL/m ²)	6	23,9	±	7,1	25,0	14	14,7		5,2	14,5	0,010
VAE - apical 2 câmaras (ml)	6	37,2	±	12,6	38,0	14	29,1		12,9	26,0	0,11
VAE indexado - apical 2 câmaras (mL/m ²)	6	23,1	±	9,5	23,2	14	15,6		5,2	13,3	0,083
VAE - biplanar (ml)	6	38,7	±	10,7	41,5	14	28,3		9,4	28,0	0,063
VAE indexado - biplanar (mL/m ²)	6	23,7	±	7,3	26,3	14	15,3		4,1	16,1	0,026
Relação E/E' medial	5	13,4	±	5,5	12,5	14	6,9		1,7	6,6	0,005
Relação E/E' lateral	5	10,7	±	7,9	7,5	14	4,9		0,9	4,6	0,033
Veloc. S' Dop. Tecid. VD (cm/s)	5	11,1	±	1,1	11,6	12	14,2		2,6	13,1	0,003
Deformação longitudinal basal média (%)	6	-11,6	±	3,1	-12,0	14	-21,2	±	3,2	-21,0	0,0005
Deformação long.- apical 2 câmaras (%)	6	-16,0	±	3,9	-15,5	14	-19,2	±	3,3	-17,5	0,015
Deformação long.- apical 4 câmaras (%)	6	-17,0	±	0,9	-17,0	14	-19,0	±	2,2	-19,5	0,054
Deformação long.- apical longitudinal (%)	6	-16,7	±	1,4	-16,5	14	-17,7	±	2,3	-18,0	0,26
Tensão longitudinal - média (%)	6	-16,8	±	1,8	-16,0	14	-18,6	±	2,3	-18,0	0,077

VAE: volume atrial esquerdo; VE: ventrículo esquerdo; Relação E/E': relação entre onda E do fluxo atrial do Doppler e onda E' do Doppler tecidual; Veloc. E' Dop. Tecid: velocidade da onda S' do Doppler tecidual do ventrículo direito (*) teste de Mann-Whitney; valores em média ± desvio padrão (DP) e mediana (med).

Os distúrbios de condução elétrica estão entre as principais manifestações clínicas da AC e podem ocorrer em até um terço dos pacientes.⁵ Os pacientes do grupo G1 apresentaram aumento do intervalo PR (média de 0,230s ± 0,060), sendo significativamente diferente em comparação aos grupos G2 (p = 0,015), G3 (p = 0,044) e G4 (p = 0,005). Sayed et al.²² também demonstraram

associação entre distúrbios de condução elétrica e diminuição da deformação longitudinal, encontrando valor prognóstico negativo para a associação, embora sua série tenha sido de pacientes com AL cardíaca.

O diâmetro do átrio esquerdo foi significativamente maior no grupo G1 (4,0 cm ± 0,18) em relação ao grupo G3 (p = 0,009), grupo G2 (p = 0,009) e G4 (p = 0,0005).

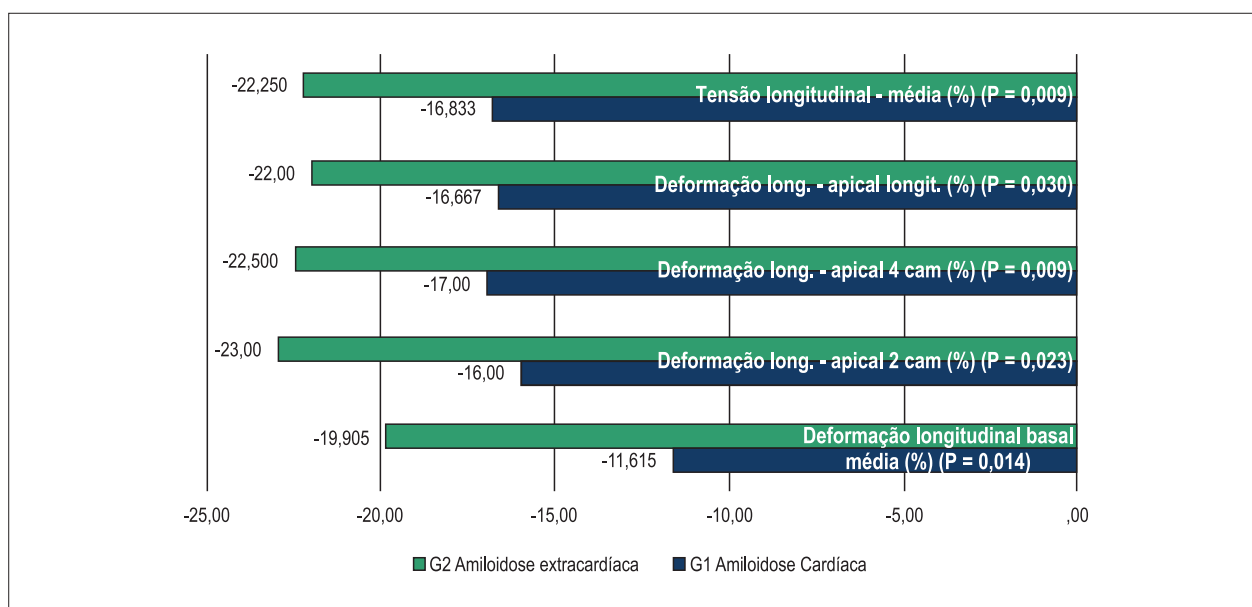


Gráfico 1 – Comparação da deformação longitudinal dos grupos G1 e G2.

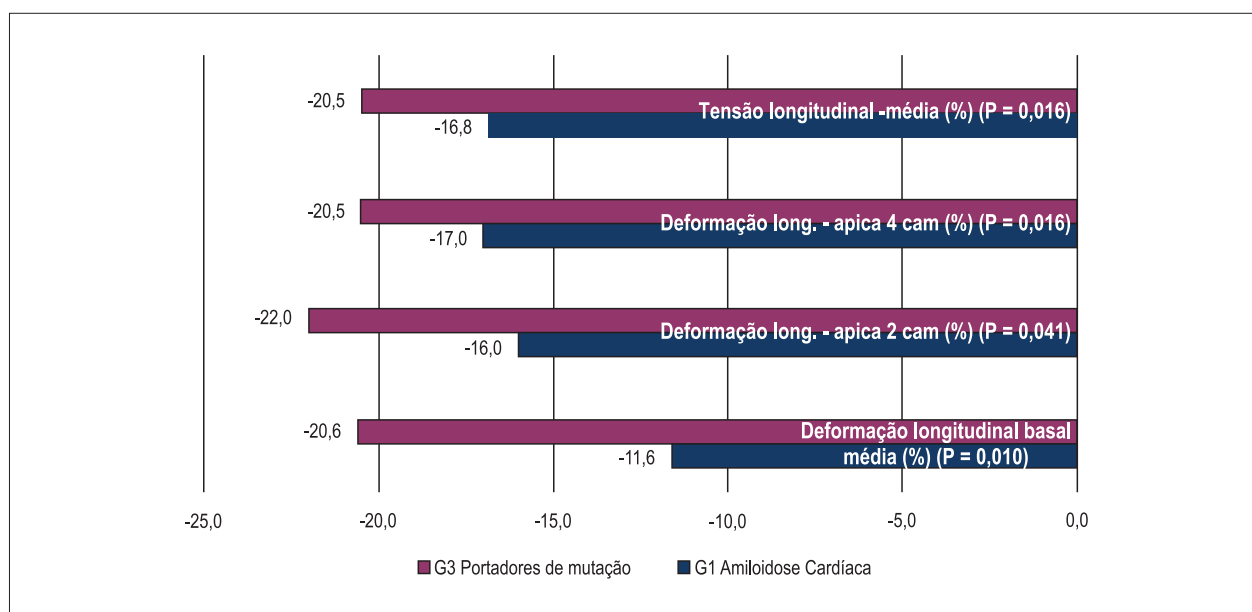


Gráfico 2 – Comparação da deformação longitudinal entre os grupos G1 e G3.

Observamos também aumento do volume do AE do grupo G1 em relação ao G4 no corte apical 4 câmaras ($p = 0,028$), biplanar ($p = 0,026$) e indexado no corte apical 4 câmaras ($p = 0,010$). Esta diferença pode ser um indicio do aumento da pressão no VE devido à restrição diastólica causando sobrecarga de pressão no AE.²³

Valores médios do diâmetro sistólico final e do volume sistólico final do VE foram significativamente menores no grupo G1 ($p = 0,009$ e $p = 0,008$, respectivamente) e G2 ($p = 0,025$ e $p = 0,025$, respectivamente) em comparação às médias do

grupo G4. Também foram observados valores significativamente menores ($p = 0,043$) do volume sistólico final do VE no grupo G2 em comparação ao G4. O grupo G1 apresentou valores médios de diâmetro diastólico final e volume diastólico final do VE diminuídos em relação ao grupo G3 ($p = 0,033$ e $p = 0,033$, respectivamente) e ao grupo G4 ($p = 0,029$ e $0,028$, respectivamente). A AC cursa com leve diminuição da cavidade do VE.^{24,25}

Variáveis que se relacionam à hipertrofia por depósito amiloide apresentaram diferença estatística significativa



quando comparamos as médias dos grupos G1 e G3. Os valores médios da espessura diastólica do septo interventricular no grupo G1 apresentavam-se aumentados ($1,17 \pm 0,60$ cm), e estatisticamente maiores que os grupos G3 ($p = 0,041$) e G4 ($p = 0,010$). O mesmo ocorreu para a espessura diastólica da parede posterior do VE – média de $1,07 \pm 0,39$ cm no grupo G1 – que foi significativamente maior em comparação a G3 ($p = 0,010$), G2 ($p = 0,033$) e G4 ($p = 0,008$). O septo interventricular apresentou valores médios maiores no grupo G1 ($1,17 \pm 0,60$ cm) em relação ao grupo G3 ($p = 0,041$) e ao grupo G4 ($p = 0,010$). A espessura média da parede foi estatisticamente maior no grupo G1 que no G3 ($p = 0,024$) e G4 ($p = 0,011$). A espessura relativa da parede também apresentou valores médios aumentados ($0,600 \pm 0,346$) no grupo G1 em relação ao grupo G3 ($p = 0,026$) e ao grupo G4 ($p = 0,005$). Nosso estudo mostra relação entre hipertrofia parietal do VE e gravidade da doença. Foi demonstrado que a hipertrofia parietal média acima de 15 mm é um fator prognóstico negativo independente.²⁶

O depósito amiloide causa uma cardiopatia restritiva. Os parâmetros para classificação de disfunção diastólica ao ecocardiograma tendem a apresentar piora em seus padrões com a evolução da doença.²³ Os pacientes do grupo G2 também apresentaram valores médios da relação E/E' lateral ($11,7 \pm 1,3$) aumentados em comparação ao grupo G3 ($p = 0,020$). A velocidade média da onda E' lateral do Doppler tecidual também estava diminuída no grupo G2 em comparação ao grupo G3 ($p = 0,021$). Os valores da relação E/E' medial ($p = 0,005$) e lateral ($p = 0,033$) do grupo G1 encontravam-se aumentados em relação ao do grupo G4.

A velocidade da onda S' do Doppler tecidual do anel tricúspide é um índice de função sistólica do VD, sendo seu valor normal acima de 10 cm/s. Seus valores médios no grupo G1 apresentaram diferença estatística significativa em relação aos grupos G3 ($p = 0,036$) e G4 ($p = 0,003$). Cappelli et al.²⁷ encontraram diferença estatística significativa para análise com Doppler tecidual do anel tricúspide entre um grupo de pacientes com AC, pacientes com amiloidose extra-cardíaca e controles saudáveis, e relataram valor prognóstico negativo para disfunção sistólica do VD.

Conclusões

A ecocardiografia bidimensional com técnica *speckle tracking* aumenta a sensibilidade do exame convencional para o diagnóstico de AC por mutação (Val30Met) da TTR, uma vez que a adição da deformação longitudinal global menor que -18% como critério diagnóstico aumentou de dois (diagnosticados pelo ECHO) para seis o número de pacientes diagnosticados com AC.

Agradecimentos

Gostaríamos de agradecer ao professor Claudio Tinoco Mesquita por orientar este estudo com excelência; à colega Suzane Garcia Ferreira pela colaboração inestimável; ao professor Marcos Raimundo Gomes de Freitas pela confiança ao nos indicar seus pacientes e pela revisão criteriosa de nosso estudo; ao professor Mario Luiz Ribeiro por colaborar na orientação do estudo e por ensinar-nos ecocardiografia e ao professor Marcelo Souto Nacif por dividir conosco sua larga experiência como pesquisador.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Rocha AM, Nacif MS, Ribeiro ML, Mesquita CT; Obtenção de dados: Rocha AM, Ferreira SG, Nacif MS, Ribeiro ML, Freitas MRC; Análise e interpretação dos dados: Rocha AM, Freitas MRC; Análise estatística: Rocha AM, Mesquita CT; Obtenção de financiamento: Mesquita CT; Redação do manuscrito: Rocha AM, Ribeiro ML, Mesquita CT; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Ferreira SG, Freitas MRC, Mesquita CT.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de Dissertação de Mestrado de Alexandre Marins Rocha pela Universidade Federal Fluminense.

Referências

- Gomes MM. Principles of the Familial transthyretin amyloidosis TTR Val30Met and the beginning of the Paramyloidosis Center of Antonio Rodrigues de Mello. *Rev Bras Neurol*. 2011;47(2):7-21.
- Benson MD, Kincaid JC. The molecular biology and clinical features of amyloid neuropathy. *Muscle Nerve*. 2007;36(4):411-23.
- Rapezzi C, Quarta CC, Riva L, Longhi S, Gallelli I, Lorenzini ME, et al. Transthyretin-related amyloidoses and the heart: a clinical overview. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7(7):398-408.
- Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, Riva L, Longhi S, Leone O, et al. Systemic cardiac amyloidoses: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation*. 2009;120(13):1203-12.
- Gutierrez PS, Fernandes F, Mady C, Higuchi Mde L. Clinical, electrocardiographic and echocardiographic findings in significant cardiac amyloidosis detected only at necropsy: comparison with cases diagnosed in life. *Arq Bras Cardiol*. 2008;90(3):191-6.
- Rapezzi C, Quarta CC, Guidalotti PL, Pettinato C, Fanti S, Leone O, et al. Role of (99m)Tc-DPD scintigraphy in diagnosis and prognosis of hereditary transthyretin-related cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(6):659-70.
- Benson MD. The hereditary amyloidoses. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2003;17(6):909-27.
- Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, Cooke RM, Pettinato C, Riva L, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using 99mTc-3,3'-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(6):1076-84.

Artigo Original

9. Kristen AV, Houle S, Schonland SO, Hugenbart U, Schnabel PA, Rocken C, et al. Skeletal scintigraphy indicates disease severity of cardiac involvement in patients with senile systemic amyloidosis. *Int J Cardiol.* 2013;164(2):179-184.
10. Al Zahrani GB, Bellavia D, Pellikka PA, Dispenzieri A, Hayman SR, Oh JK, et al. Doppler myocardial imaging compared to standard two-dimensional and Doppler echocardiography for assessment of diastolic function in patients with systemic amyloidosis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(3):290-8.
11. Bellavia D, Abraham TP, Pellikka PA, Al-Zahrani GB, Dipenzieri A, Oh JK, et al. Detection of left ventricular systolic dysfunction in cardiac amyloidosis with strain rate echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007;22(10):1194-202.
12. Bellavia D, Pellikka PA, Abraham TP, Al-Zahrani GB, Dipenzieri A, Oh JK, et al. Evidence of impaired left ventricular systolic function by Doppler myocardial imaging in patients with systemic amyloidosis and no evidence of cardiac involvement by standard two-dimensional and Doppler echocardiography. *Am J Cardiol.* 2008;101(7):1039-45.
13. Koyama J, Ray-Sequin PA, Falk RH. Longitudinal myocardial function assessed by tissue velocity, strain, and strain rate tissue Doppler echocardiography in patients with AL (primary) cardiac amyloidosis. *Circulation.* 2003;107(19):2446-52.
14. Pellerin D, Sharma R, Elliott P, Veyrat C. Tissue Doppler, strain, and strain rate echocardiography for the assessment of left and right systolic ventricular function. *Heart.* 2003;89 Suppl 3:iii9-17.
15. Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, Popovic ZB, Hanna M, Plana JC, et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart.* 2012;98(19):1442-8.
16. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Foster E, Pellikka PA, et al; Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for Chamber Quantification: a Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18(12):1440-63.
17. Milan A, Magnino C, Veglio F. Echocardiographic indexes for the non-invasive evaluation of pulmonary hemodynamics. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(3):225-39.
18. Baccouche H, Maunz M, Beck T, Gaa E, Banzhaf M, Knayer U, et al. Differentiating cardiac amyloidosis and hypertrophic cardiomyopathy by use of three-dimensional speckle tracking echocardiography. *Echocardiography.* 2012;29(6):668-77.
19. Kusunose K, Yamada H, Nishio S, Tomita N, Endo K, Niki T, et al. Detection of myocardial amyloid involvement using 2-dimensional speckle tracking echocardiography: utilization of inner and outer myocardial strain and strain rate. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(10 Suppl 1):A85.
20. Sun JP, Stewart WJ, Yang XS, Donnell RO, Leon AR, Felner JM, et al. Differentiation of hypertrophic cardiomyopathy and cardiac amyloidosis from other causes of ventricular wall thickening by two-dimensional strain imaging echocardiography. *Am J Cardiol.* 2009;103(3):411-5.
21. Liu D, Hu K, Niemann M, Herrmann S, Cikes M, Stork S, et al. Impact of regional left ventricular function on outcome for patients with AL amyloidosis. *PLoS One.* 2013;8(3):e56923.
22. Sayed RH, Rogers D, Khan F, Wechalekar AD, Lachmann HJ, Fontana M, et al. A study of implanted cardiac rhythm recorders in advanced cardiac AL amyloidosis. *Eur Heart J.* 2015;36(18):1098-105.
23. Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. *Circulation.* 2012;126(10):1286-300.
24. Hesse A, Altland K, Linke RP, Almeida MR, Saraiva MJ, Steinmetz A, et al. Cardiac amyloidosis: a review and report of a new transthyretin (prealbumin) variant. *Br Heart J.* 1993;70(2):111-5.
25. Buckberg G, Hoffman JI, Nanda NC, Coghlan HC, Saleh S, Athanasuleas C. Ventricular torsion and untwisting: Further insights into mechanics and timing interdependence: a viewpoint. *Echocardiography.* 2011;28(7):782-804.
26. Cueto-Garcia L, Reeder GS, Kyle RA, Wood DL, Seward JB, Naessens J, et al. Echocardiographic findings in systemic amyloidosis: spectrum of cardiac involvement and relation to survival. *J Am Coll Cardiol.* 1985;6(4):737-43.
27. Cappelli F, Porciani MC, Bergesio F, Perlini S, Attanà P, Moggi Pignone A, et al. Right ventricular function in AL amyloidosis: characteristics and prognostic implication. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2012;13(5):416-22.

Impacto do Alto Risco para Apneia Obstrutiva do Sono na Sobrevida após Síndrome Coronariana Aguda: Achados do Registro ERICO

Impact of High Risk for Obstructive Sleep Apnea on Survival after Acute Coronary Syndrome: Insights from the ERICO Registry

Flavia C Maia,¹ Alessandra C. Goulart,¹ Luciano F. Drager,² Henrique L. Staniak,¹ Itamar de Souza Santos,¹ Paulo Andrade Lotufo,¹ Isabela M. Bensenor¹

Hospital Universitário - Universidade de São Paulo;¹ Instituto do Coração (InCor) - HCFMUSP;² São Paulo, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: Apneia obstrutiva do sono (AOS) é uma condição clínica muito frequente, que pode estar associada a alto risco de mortalidade, particularmente em doença arterial coronariana (DAC). Nem sempre o diagnóstico de AOS acha-se disponível por polissonografia, o método padrão-ouro.

Objetivo: Avaliar, usando o Questionário de Berlim como substituto, a influência a longo prazo do alto risco para AOS nos desfechos fatal e não fatal após síndrome coronariana aguda (SCA) na Estratégia de Registro de Insuficiência Coronariana (estudo ERICO).

Métodos: O Questionário de Berlim, para triagem de AOS, foi aplicado a 639 casos de SCA 30 dias após o evento índice. Usou-se o modelo de riscos proporcionais de Cox para calcular a razão de risco (HR) para mortalidade por todas as causas, por doença cardiovascular e por IAM (infarto agudo do miocárdio), assim como os desfecho combinado infarto do miocárdio fatal e recorrente não fatal.

Resultados: O grupo de alto risco para AOS apresentou maior frequência de história pessoal/familiar de DAC e diabetes, assim como pior sobrevida livre de evento, quando comparado ao de baixo risco (p-log-rank = 0,03). A HR para IAM fatal e recorrente não fatal foi 4,26 (intervalo de confiança 95%: 1,18-15,36) para os pacientes de alto risco para AOS em comparação àqueles de baixo risco após seguimento médio de 2,6 anos.

Conclusões: Usando o Questionário de Berlim, conseguimos identificar alto risco para AOS como fator preditivo independente de reinfarto não fatal ou mortalidade por IAM após SCA em seguimento em longo prazo. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(1):31-37)

Palavras-chave: Síndrome Coronariana Aguda; Prognóstico; Infarto Agudo do Miocárdio; Sobrevida; Fatores de Risco; Apneia do Sono Tipo Obstrutiva.

Abstract

Background: Obstructive sleep apnea (OSA) is a very often clinical condition that can be associated with high mortality risk, particularly in coronary heart disease (CHD). The diagnosis of OSA is not always accessible via the gold-standard method polysomnography.

Objective: To evaluate long-term influence of the high risk for OSA on fatal and non-fatal outcomes after acute coronary syndrome (ACS) in the Acute Coronary Syndrome Registry Strategy (ERICO) Study using the Berlin questionnaire as a surrogate.

Methods: Berlin questionnaire, a screening questionnaire for OSA, was applied in 639 cases of ACS 30 days after the index event. Cox regression proportional-hazards model was used to calculate the hazard ratio (HR) of all-cause, cardiovascular and CHD (myocardial infarction) mortality, as well as, the combined endpoint of fatal or recurrent non-fatal CHD.

Results: The high-risk group for OSA had higher frequencies of previous personal/family history of CHD and diabetes, in addition to a poorer event-free survival, as compared to the low-risk group (p-log-rank=0.03). The HR for fatal or recurrent non-fatal CHD was 4.26 (95% confidence interval, 1.18 – 15.36) in patients at high risk for OSA compared to those at low risk for OSA after a 2.6-year mean follow-up.

Conclusions: Using Berlin questionnaire, we were able to identify high risk for OSA as an independent predictor of non-fatal reinfarction or CHD mortality in post-ACS individuals in a long-term follow-up. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(1):31-37)

Keywords: Acute Coronary Syndrome; Prognosis; Myocardial Infarction; Survivorship (Public Health); Risk Factors; Sleep Apnea, Obstructive.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Alessandra C. Goulart •

Centro de Pesquisa Clínica e Epidemiológica - Hospital Universitário. Av. Prof Lineu Prestes, 2565, Cidade Universitária, Butantã. CEP 05508-000, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: agoulart@hu.usp.br, alecgoulart@yahoo.com.br

Artigo recebido em 13/04/16; revisado em 17/08/16; aceito em 13/09/16.

DOI: 10.5935/abc.20160195

Introdução

Além dos tradicionais, novos fatores de risco associados com doença cardiovascular (DCV) têm sido detectados nos últimos anos. Um candidato promissor é a apneia obstrutiva do sono (AOS), uma condição clínica comum caracterizada por obstrução parcial ou completa da via aérea superior durante o sono. Tais eventos obstrutivos determinam uma série de respostas mecânicas, hemodinâmicas, químicas, neurais e inflamatórias, com consequências adversas para o sistema cardiovascular. Uma recente meta-análise de estudos de coorte prospectivos sugerem que a AOS grave aumente significativamente o risco de doença arterial coronariana (DAC), acidente vascular encefálico e mortalidade por todas as causas.¹ Além disso, aterosclerose subclínica foi associada com AOS em muitos relatos.²⁻⁵ A AOS pode ainda afetar o prognóstico de pacientes com DAC. Alguns estudos prévios mostraram uma associação de AOS com um mau prognóstico em longo prazo após intervenção coronariana percutânea^{6,7} e infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST (IAMCSST).⁸ Isso não foi confirmado em outro estudo avaliando síndrome coronariana aguda (SCA) em um seguimento curto de 6 meses.⁹

A polissonografia é o exame padrão-ouro para o diagnóstico de AOS.¹⁰ Entretanto, seu uso em grandes estudos epidemiológicos acha-se limitado pelo seu alto custo. Como substituto para a polissonografia, vários autores tentaram desenvolver questionários de triagem para identificar indivíduos com alto risco para AOS. Um deles, o Questionário de Berlim, foi usado para o diagnóstico de AOS no Brasil e em outros países.¹¹⁻¹⁶ Entretanto, nenhum estudo prévio utilizou o Questionário de Berlim para avaliar AOS em uma amostra de SCA com seguimento em longo prazo.

Este estudo visou a avaliar o Questionário de Berlim, uma ferramenta de triagem para AOS, como fator preditivo de sobrevida em longo prazo medido na Estratégia de Registro de Insuficiência Coronariana (estudo ERICO).

Métodos

Desenho e população do estudo

O estudo ERICO é um estudo prospectivo de coorte em andamento que arrolou todos os casos de SCA no hospital da Universidade de São Paulo (HU-USP), um hospital acadêmico e de ensino situado no Butantã, na região oeste da cidade. O desenho e os dados basais do estudo ERICO foram descritos em detalhe previamente.^{17,18}

Indivíduos com SCA são tratados no setor de emergência, em enfermarias de medicina interna ou em unidades de terapia intensiva geral. A maioria dos pacientes que necessita de procedimento intervencionista é encaminhada ao Instituto do Coração do Hospital das Clínicas. O protocolo do estudo foi aprovado pelo Conselho de Revisão Institucional local que se ocupa da pesquisa em seres humanos. Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e informado.

Todos os indivíduos com suspeita de SCA foram convidados a participar do estudo principal. A entrevista

clínica incluiu perguntas sobre nível educacional (sem educação formal, elementar, média e superior), estado civil (solteiro, casado, divorciado ou viúvo), raça (branca, mulato, negra ou asiática), principais fatores de risco cardiovascular, como autorrelato de hipertensão, diabetes, dislipidemia, obesidade, tabagismo (nunca, passado ou atual), história familiar e pessoal de DAC, e inatividade física. A definição de SCA foi fornecida anteriormente.^{17,18}

Além disso, foram obtidos dados sobre estratificação de risco cardiovascular, como angioplastia coronariana transluminal percutânea e/ou cirurgia de revascularização miocárdica de urgência ou eletiva, achados ecocardiográficos e informação sobre medicamentos usados. Três médicos foram responsáveis por revisar os prontuários médicos, colhendo dos participantes a informação necessária na admissão hospitalar, e solicitando eletrocardiograma, exames laboratoriais (troponina I, creatina quinase MB, glicemia, colesterol total, HDL/LDL-colesterol, triglicerídeos e hemograma completo), sendo ainda responsáveis pelo tratamento médico intra-hospitalar.

Seis meses após o evento índice e a cada ano, todos os participantes foram contatados por telefone para atualizar a informação sobre seu estado geral de saúde, história cardiovascular, uso de medicamentos, sintomas depressivos e atividade física.

Definição de AOS

Entrevistadores treinados aplicaram o Questionário de Berlim a todos os participantes 30 dias, 180 dias e um ano após a SCA. O Questionário de Berlim inclui 10 perguntas divididas em categorias I (5 perguntas), II (3 perguntas) e III (2 perguntas). Duas respostas positivas às perguntas 1 a 5 definem a categoria I como positiva, e 2 respostas positivas às perguntas 6 a 8 definem a categoria II como positiva. A categoria III é atendida caso o respondente apresente hipertensão ou índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m². Haverá alto risco para AOS se pelo menos duas categorias forem positivas.¹⁹ A sensibilidade e a especificidade do Questionário de Berlim para DAC foram 70% e 48%, respectivamente.¹⁹ Alguns estudos no Brasil apresentam resultados similares.^{11,16}

Desfechos

Analisaram-se dados de mortalidade (desfechos fatais: mortalidade por todas as causas, por DCV e por IAM) e de desfecho composto (IAM fatal ou recorrente não fatal). Cada evento identificado foi adjudicado usando critérios internacionais predefinidos.^{20,21} Os participantes foram definidos como tendo morte de causa cardiovascular (mortalidade por DCV) caso fosse identificada uma causa de morte classificada na 10ª versão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10) capítulo IX “Doenças do sistema circulatório” ou caso fosse identificada uma causa de morte classificada na CID-10 código R57.0 “Choque cardiogênico”.²²

Investigou-se o estado geral de saúde periodicamente através de estratégia de busca ativa de casos durante o seguimento. A informação de mortalidade foi confirmada por declaração de óbito oficial com a colaboração das secretarias

de saúde municipal e estadual (Programa de Aprimoramento das Informações de Mortalidade no Município de São Paulo, PRO-AIM, e Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados-SEADE, respectivamente).

Análise estatística

As características basais foram analisadas de acordo com o risco para AOS (baixo e alto). As variáveis categóricas foram expressas como proporções (%) e comparadas usando-se os testes de qui-quadrado ou exato de Fisher, quando indicado. Testou-se a probabilidade da distribuição das variáveis contínuas com o teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis contínuas paramétricas foram todas expressas como média ($\pm$ desvio padrão) e comparadas nos grupos de risco para AOS usando-se o teste *t* de Student. Realizamos análises de sobrevida (seguimento médio de 2,6 anos), considerando os seguintes desfechos: fatal (mortalidade por todas as causas, mortalidade DCV, mortalidade IAM, desfecho combinado (IAM fatal e recorrente não fatal) usando-se a análise de Kaplan-Meier com o teste *log-rank*. Modelos de riscos proporcionais de Cox para desfechos fatais e não fatais foram construídos, sendo apresentados seus valores brutos, ajustados para idade-sexo e após ajuste multivariado para idade, sexo, história familiar de DAC, história prévia de SCA, diabetes (sim ou não), dislipidemia (sim ou não), tabagismo (nunca, passado ou atual), sedentarismo (sim ou não), tipo de SCA (angina, IAMCSST e IAMSSST) e fração de ejeção (%) à admissão. Não houve ajuste para a presença

de hipertensão e obesidade, porque o Questionário de Berlim inclui esses dois fatores de risco como parte de seus critérios de classificação. Todos os testes foram bicaudais, sendo $p < 0,05$ considerado significativo. Realizou-se a análise estatística com o programa SPSS, versão 22.0.

Resultados

A presente análise incluiu 639 (95,9%) participantes com informação completa do Questionário de Berlim 30 dias após o evento índice. Os indivíduos identificados como tendo alto risco para AOS de acordo com o Questionário de Berlim eram homens em sua maioria (55,9%), $p = 0,02$. Além disso, indivíduos com alto risco apresentaram IMC mais elevado se comparados àqueles de baixo risco (28,0 versus 25,9 kg/m², $p < 0,001$). Detectou-se maior frequência de história prévia de DAC, obesidade, hipertensão, diabetes e sedentarismo entre indivíduos de maior risco para AOS se comparados àqueles de baixo risco. As curvas de sobrevida de Kaplan-Meier não diferiram estatisticamente quando se compararam indivíduos classificados como de alto e baixo risco para AOS com relação aos desfechos mortalidade por todas as causas e por DCV ou DAC fatal. Entretanto, ao se analisar o desfecho combinado (IAM fatal e recorrente não fatal), o grupo de alto risco para AOS apresentou menor sobrevida livre de evento do que o grupo de baixo risco após seguimento médio de 2,6 anos ($p\text{-log rank} = 0,03$) (Figura 1). As análises de regressão de Cox confirmaram esses achados (Tabela 1).

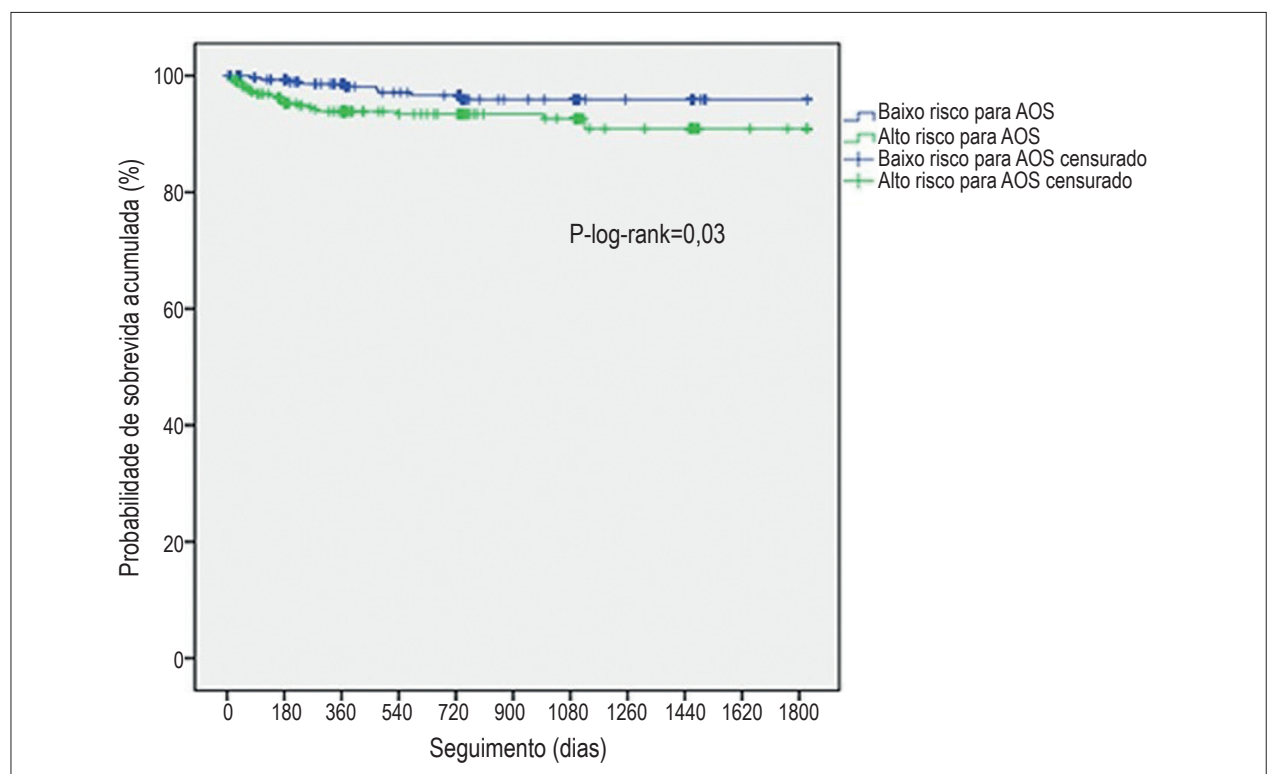


Figura 1 – Apneia obstrutiva do sono (AOS) como fator preditivo de sobrevida em longo prazo medido pelo Questionário de Berlim em participantes do estudo ERICO durante seguimento médio de 2,6 anos.

Artigo Original

Tabela 1 – Características gerais dos participantes do Estudo ERICO de acordo com a presença de baixo e alto risco para apneia obstrutiva do sono (AOS) 30 dias após síndrome coronariana aguda

Características	Risco de AOS		Valor de p
	Baixo n = 310	Alto n = 329	
Homens (%)	201 (64,8)	184 (55,9)	0,02
Idade média (anos) ($\pm$ DP)	62,1 (13,1)	63,1 (12,2)	0,31
Índice de massa corporal (kg/m ²) ($\pm$ DP)	25,9 (4,2)	28,0 (5,1)	<0,0001
Estado civil (%)			0,50
Solteiro	44 (14,2)	35 (10,7)	
Casado	189 (61,2)	210 (64)	
Divorciado	26 (8,4)	24 (7,3)	
Viúvo	50 (16,2)	59 (18)	
Educação (%)			0,23
Sem educação formal	35 (11,3)	42 (12,8)	
Elementar	183 (59)	198 (60,2)	
Média	56 (18,1)	66 (20,1)	
Superior	36 (11,6)	23 (7,0)	
História prévia de doença arterial coronariana (%)	61 (20,5)	101 (31,9)	0,001
História familiar de doença arterial coronariana (%)	71 (29,2)	102 (39,2)	0,02
Obesidade (%)	41 (13,4)	113 (34,8)	<0,0001
Hipertensão (%)	182 (59,9)	300 (92)	<0,0001
Diabetes (%)	100 (32,9)	131 (40,7)	0,04
Dislipidemia (%)	135 (48,7)	168 (56)	0,08
Tabagismo (%)			0,29
Atual	102 (33,2)	89 (27,5)	
Passado	119 (38,8)	135 (41,7)	
Nunca	86 (28)	100 (30,9)	
Sedentarismo (%)	201 (67,2)	240 (75,5)	0,02
Tipo de síndrome coronariana aguda (%)			<0,0001
Angina	74 (23,9)	112 (34,0)	
Infarto agudo do miocárdio sem supra de ST	127 (41,0)	148 (45,0)	
Infarto agudo do miocárdio com supra de ST	109 (35,2)	69 (21,)	
Fração de ejeção média (%) ($\pm$ DP)	55,8 (13,1)	56,2 (13,2)	0,79

p-valores derivados do teste qui-quadrado para variáveis categóricas ou teste t de Student para variáveis contínuas. DP: desvio padrão.

As razões de risco (HR) da análise multivariada com ajuste para o grupo de alto risco para AOS comparado ao de baixo risco foram calculadas para mortalidade por todas as causas [HR, 1,29; intervalo de confiança 95% (IC95%): 0,64-2,61]; mortalidade DCV (HR, 1,65; IC95%: 0,63-4,38), mortalidade DAC (HR, 2,85; IC95%: 0,54-15,12) e desfecho composto (HR, 4,26; IC95%: 1,18-15,36) (Tabela 2).

Discussão

Usando-se o Questionário de Berlim como um substituto da polissonografia, nossos resultados mostraram uma

associação positiva do alto risco para AOS como desfecho combinado (IAM fatal e recorrente não fatal) em pacientes com seguimento médio de 2,6 anos. A HR de morte devida a DAC ou reinfarcto foi quatro vezes maior entre indivíduos com alto risco para AOS se comparados aos de baixo risco. O alto risco para AOS medido pelo Questionário de Berlim não foi significativamente associado com mortalidade por todas as causas, mortalidade DCV e morte devida a DAC. A recente meta-análise de Wang et al.,¹ incluindo 12 estudos prospectivos de coorte nos quais AOS foi diagnosticada por polissonografia, mostrou uma associação de AOS grave com risco cardiovascular significativamente aumentado,

Tabela 2 – Razão de risco e intervalo de confiança 95% de mortalidade por todas as causas, DCV e DAC, e de desfecho combinado incluindo DAC fatal e não fatal em participantes do Estudo ERICO com baixo e alto risco para apneia obstrutiva do sono

	Crua	Ajustada para idade e sexo	Multivariada ajustada
Mortalidade por todas as causas			
Baixo risco para apneia obstrutiva do sono	1,0 (Referência)	1,0 (Referência)	1,0 (Referência)
Alto risco para apneia obstrutiva do sono	1,17 (0,632-1,7)	1,31 (0,83-2,07)	1,29 (0,64-2,61)
Mortalidade por DCV*			
Baixo risco para apneia obstrutiva do sono	1,0 (Referência)	1,0 (Referência)	1,0 (Referência)
Alto risco para apneia obstrutiva do sono	1,21 (0,453-2,4)	1,23 (0,66-2,29)	1,65 (0,63-4,38)
Mortalidade por DAC†			
Baixo risco para apneia obstrutiva do sono	1,0 (Referência)	1,0 (Referência)	1,0 (Referência)
Alto risco para apneia obstrutiva do sono	1,21 (0,453-2,4)	1,24 (0,46-3,34)	2,85 (0,54-15,12)
Desfecho combinado DAC (IAM fatal e recorrente não fatal)			
Baixo risco para apneia obstrutiva do sono	1,0 (Referência)	1,0 (Referência)	1,0 (Referência)
Alto risco para apneia obstrutiva do sono	2,31 (1,06-5,02)	2,34 (1,07-5,08)	4,26 (1,18-15,36)

*DCV: doença cardiovascular; †DAC: doença arterial coronariana. Análise multivariada ajustada para idade, sexo, diabetes, dislipidemia, tabagismo, sedentarismo, DAC prévia, história familiar de DAC, subtipo de síndrome coronariana aguda e fração de ejeção.

acidente vascular encefálico e mortalidade por todas as causas. A maioria dos estudos que avaliam AOS como fator prognóstico para eventos cardiovasculares analisou subamostras específicas de síndrome coronariana aguda e crônica,^{5,9} IAMCSST,⁸ angina instável ou CRM,^{6,7,23} tendo usado polissonografia para medir AOS com resultados positivos. Entretanto, outros estudos usando perguntas simples²⁴ ou questionários específicos para medir AOS^{12,14} também encontraram associações positivas.²⁵ Embora alguns estudos no Brasil tenham usado o Questionário de Berlim para avaliar a relação entre AOS e outros desfechos,¹¹⁻¹³ apenas dois avaliaram a associação de AOS definida pelo Questionário de Berlim com eventos cardiovasculares.^{14,15} Em um estudo prospectivo de coorte com 200 indivíduos com SCA, Jesus et al.¹⁴ avaliaram a associação de AOS com eventos cardiovasculares usando um desfecho composto de morte cardiovascular, eventos de DAC recorrente, edema agudo de pulmão ou acidente vascular encefálico. No modelo de regressão logística multivariada, relatou-se associação positiva entre alto risco para AOS e o desfecho composto (OR, 3,66; IC95%: 1,22-11,0).¹⁴ Nosso estudo tem várias semelhanças com aquele de Jesus et al.¹⁴ Os dois estudos mostraram uma associação positiva de AOS em uma amostra de pacientes com SCA usando desfechos compostos de morbimortalidade – ainda que não exatamente os mesmos – e a mesma estratégia para ajuste multivariado. Entretanto, um aspecto muito importante é que no estudo de Jesus et al.,¹⁴ o seguimento foi restrito ao período de hospitalização em contraste com o seguimento médio de 2,6 anos do nosso estudo. Além disso, há diferenças na estrutura dos dois hospitais em que os estudos foram

conduzidos. O estudo de Jesus et al.¹⁴ foi conduzido em um hospital de referência com unidade de hemodinâmica adequada, enquanto o nosso foi conduzido em um hospital geral que assiste a população do bairro do Butantã e usa o Instituto do Coração (InCor) como centro de referência em cardiologia. Mais recentemente, Correia et al.¹⁵ testaram a hipótese de que suspeita clínica de AOS é um fator preditivo independente de pior desfecho intra-hospitalar em pacientes com SCA sem supra de T. A presença de alto risco para AOS foi positivamente associada com risco para evento cardiovascular (OR, 3,4; IC95%: 1,3-9,0), porém o seguimento também foi restrito ao período de hospitalização.¹⁵ Nossos resultados também mostraram que a AOS acha-se associada com pior prognóstico na SCA. Descobrimos que tal associação existe, inclusive para todos os tipos de SCA. Não pudemos avaliar adequadamente o prognóstico de acordo com o subtipo de SCA, mas com a continuação do seguimento, poderemos abordar este objetivo em análise futura.

O estudo ERICO tem algumas diferenças em relação a outros estudos que avaliam a SCA no âmbito mundial. O HU-USP é um hospital comunitário geral que presta assistência aos residentes do Butantã. Nesse ambiente, mostramos uma associação positiva com o desfecho composto após seguimento médio de 2,6 anos após o evento índice. Entretanto, apresenta algumas importantes limitações dignas de nota. O Questionário de Berlim apresenta pior desempenho do que a polissonografia em pacientes com DAC.²⁵ Entretanto, a polissonografia é uma ferramenta de alto custo, nem sempre disponível. Esse importante obstáculo, associado à falta de uma eficiente e fácil ferramenta para

Artigo Original

triagem de AOS, pode explicar em parte o sub-diagnóstico da AOS no contexto da cardiologia.²⁶ No nosso estudo, o Questionário de Berlim foi aplicado 30 dias após a SCA. Logo, deve haver um viés de sobrevivência na análise, onde pacientes com formas mais graves de SCA, e provavelmente com maior frequência de AOS, morrem antes de poder entrar no estudo. Mesmo nessas circunstâncias, encontramos uma associação positiva que sugere real causalidade entre alto risco de AOS e o desfecho combinado, não composto de DAC. Além disso, este estudo relata alguns dados interessantes, como existem poucos estudos avaliando exclusivamente a relação entre AOS grave e eventos cardiovasculares apenas para pacientes com SCA em um seguimento longo. Outro ponto importante são os rigorosos critérios usados para definir SCA, e a análise estatística que utilizou o modelo de riscos proporcionais de Cox, que são pontos positivos desta análise.

Conclusões

Esta coorte prospectiva de DAC demonstra que o alto risco para AOS, medido pelo Questionário de Berlim, foi um fator preditivo independente de reinfarto ou mortalidade por DAC entre indivíduos com SCA após seguimento de 2,6 anos.

Agradecimentos

Agradecemos a todos os envolvidos, médicos e administradores do hospital por sua ajuda na coleta de dados.

Referências

1. Wang X, Ouyang Y, Wang Z, Zhao G, Liu L, Bi Y. Obstructive sleep apnea and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cardiol.* 2013;169(3):207-14.
2. Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi Filho G. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(5):613-8.
3. Drager LF, Bortolotto LA, Maki-Nunes C, Trombetta IC, Alves MJ, Fraga RF, et al. The incremental role of obstructive sleep apnoea on markers of atherosclerosis in patients with metabolic syndrome. *Atherosclerosis.* 2010;208(2):490-5.
4. Weinreich G, Wessendorf TE, Erdmann T, Moebus S, Dragano N, Lehmann N, et al; Heinz Nixdorf Recall (HNR) study group. Association of obstructive sleep apnoea with subclinical coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2013;231(2):191-7.
5. Loo G, Tan AY, Koo CY, Tai BY, Richards M, Lee CH. Prognostic implications of obstructive sleep apnea diagnosed by post-discharge sleep study in patients presenting with acute coronary syndrome. *Sleep Med.* 2014;15(6):631-6.
6. Yumino D, Tsurumi Y, Takagi A, Suzuki K, Kasanuki H. Impact of obstructive sleep apnea on clinical and angiographic outcomes following percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol.* 2007;99(1):26-30.
7. Cassar A, Morgenthaler TI, Lennon RJ, Rihal CS, Lerman A. Treatment of obstructive sleep apnea is associated with decreased cardiac death after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(14):1310-4.
8. Lee CH, Khoo SM, Chan MY, Wong HB, Low AF, Phua QH, et al. Severe obstructive sleep apnea and outcomes following myocardial infarction. *J Clin Sleep Med.* 2011;7(6):616-21.

Além disso, somos gratos às secretarias de saúde municipal (PRO-AIM) e estadual (SEADE) pela colaboração neste estudo.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Maia FC, Goulart AC, Drager LF, Staniak HL, Santos IS, Lotufo PA, Bensenor IM; Obtenção de dados: Maia FC, Goulart AC, Staniak HL, Santos IS, Bensenor IM; Análise e interpretação dos dados: Maia FC, Goulart AC, Drager LF, Santos IS, Lotufo PA, Bensenor IM; Análise estatística: Maia FC, Goulart AC, Bensenor IM; Obtenção de financiamento: Lotufo PA, Bensenor IM.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

9. Mehra R, Principe-Rodríguez K, Kirchner HL, Strohl KP. Sleep apnea in acute coronary syndrome: high prevalence but low impact on 6-month outcome. *Sleep Med.* 2006;7(6):521-8.
10. Levendowski D, Steward D, Woodson BT, Olmstead R, Popovic D, Westbrook P. The impact of obstructive sleep apnea variability measured in-lab versus in-home on sample size calculations. *Int Arch Med.* 2009;2(1):2.
11. Gus M, Gonçalves SC, Martinez D, de Abreu Silva EO, Moreira LB, Fuchs SC, et al. Risk for obstructive sleep apnea by Berlin questionnaire, but not daytime sleepiness, is associated with resistant hypertension: a case-control study. *Am J Hypertens.* 2008;21(7):832-5.
12. Massierer D, Martinez D, Fuchs SC, Pellin PP, Garcia MS, Zacharias AL, et al. Obstructive sleep apnea detected by the Berlin questionnaire: an associated risk factor for coronary artery disease. *Cad Saude Publica.* 2012;28(8):1530-8.
13. Martinez D, da Silva RP, Klein C, Fiori CZ, Massierer D, Cassol CM, et al. High risk for sleep apnea in the Berlin questionnaire and coronary artery disease. *Sleep Breath.* 2012;16(1):89-94.
14. Jesus EV, Dias-Filho EB, Mota Bde M, Souza LD, Marques-Santos C, Rocha JB, et al. Suspicion of obstructive sleep apnea by Berlin questionnaire predicts events in patients with acute coronary syndrome. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(3):313-20.
15. Correia LC, Souza AC, Garcia G, Sabino M, Brito M, Maraux M, et al. Obstructive sleep apnea affects hospital outcomes of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Sleep.* 2012;35(9):1241-5A.
16. Margallo VS, Muxfeldt ES, Guimarães GM, Salles GF. Diagnostic accuracy of the Berlin questionnaire in detecting obstructive sleep apnea in patients with resistant hypertension. *J Hypertens.* 2014;32(10):2030-7.

17. Goulart AC, Santos IS, Sitnik D, Staniak HL, Fedeli LM, Pastore CA, et al. Design and baseline characteristics of a coronary heart disease prospective cohort: two-year experience from the strategy of registry of acute coronary syndrome study (ERICO study). *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;68(3):431-4.
18. Santos IS, Goulart AC, Brandão RM, Santos RC, Bittencourt MS, Sitnik D, et al. One-year mortality after an acute coronary event and its clinical predictors: The ERICO study. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(1):53-64.
19. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med*. 1999;31(7):485-91.
20. Luepker RV, Apple FS, Christenson RH, Crow RS, Fortmann SP, Goff D, et al; AHA Council on Epidemiology and Prevention; AHA Statistics Committee; World Heart Federation Council on Epidemiology and Prevention; European Society of Cardiology Working Group on Epidemiology and Prevention; Centers for Disease Control and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute. Case definitions for acute coronary heart disease in epidemiology and clinical research studies: a statement from the AHA Council on Epidemiology and Prevention; AHA Statistics Committee; World Heart Federation Council on Epidemiology and Prevention; the European Society of Cardiology Working Group on Epidemiology and Prevention; Centers for Disease Control and Prevention; and the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation*. 2003;108(20):2543-9.
21. Thygesen K, Alpert JS, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2007;28(20):2525-38.
22. World Health Organization. (WHO). 2010. International statistical classification of diseases and related health problems. 10th rev. Canada: Canadian Institute for Health Information; 2012.
23. Danzi-Soares NJ, Genta PR, Nerbass FB, Pedrosa RP, Soares FS, César LA, et al. Obstructive sleep apnea is common among patients referred for coronary artery bypass grafting and can be diagnosed by portable monitoring. *Coron Artery Dis*. 2012;23(1):31-8.
24. Yeboah J, Redline S, Johnson C, Tracy R, Ouyang P, Blumenthal RS, et al. Association between sleep apnea, snoring, incident cardiovascular events and all-cause mortality in an adult population: MESA. *Atherosclerosis*. 2011;219(2):963-8.
25. Nunes FS, Danzi-Soares NJ, Genta PR, Drager LF, Cesar LA, Lorenzi-Filho G. Critical evaluation of screening questionnaires for obstructive sleep apnea in patients undergoing coronary artery bypass grafting and abdominal surgery. *Sleep Breath*. 2014;19(1):115-22.
26. Costa LE, Uchôa CH, Harmon RR, Bortolotto LA, Lorenzi-Filho G, Drager LF. Potential underdiagnosis of obstructive sleep apnoea in the cardiology outpatient setting. *Heart*. 2015;101(16):1288-92.

Estudo Comparativo entre Alterações de Perfusão e Achados Positivos da Reserva de Fluxo Coronariano

Comparative Study between Perfusion Changes and Positive Findings on Coronary Flow Reserve

Costantino Roberto Frack Costantini,¹ Jose Antonio Ramires,² Costantino Ortiz Costantini,¹ Marcos Antonio Denk,¹ Sergio Gustavo Tarbine,¹ Marcelo de Freitas Santos,¹ Daniel Aníbal Zanuttini,¹ Carmen Weigert Silveira,¹ Admar Moraes de Souza,¹ Rafael Michel de Macedo¹

Hospital Cardiológico Costantini,¹ Curitiba, PR; Instituto do Coração (InCor) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,² São Paulo, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: A avaliação funcional da obstrução arterial coronariana é empregada na prática cardiológica para correlacionar a obstrução anatômica e a queda de fluxo. Dentre as formas de avaliação, o estudo da reserva fracionada de fluxo (RFF) coronariano se tornou a mais utilizada.

Objetivo: Avaliar a correlação entre a RFF com achados de isquemia, obtidos por métodos não invasivos como a ecocardiografia de estresse ou medicina nuclear, e a presença de obstrução crítica da artéria coronária.

Métodos: Estudo retrospectivo de casos tratados com procedimentos sistematizados e padronizados para doença coronariana entre março de 2011 e agosto de 2014. Foram incluídos 96 pacientes com 107 obstruções coronarianas críticas (> 50% no tronco da coronária e/ou ≥ 70% nos demais segmentos) estimadas por angiografia coronariana quantitativa (ACQ) e ultrassonografia intracoronariana (USIC). Todos os casos apresentaram isquemia em um dos estudos não invasivos.

Resultados: Ao estudo da RFF com adenosina na dose de 140 µg/kg/min, valores ≤ 0,80 foram encontrados em 52% dos casos. Na análise de correlação para RFF ≤ 0,80, avaliando-se sensibilidade/especificidade, valor preditivo positivo/negativo, acurácia e curva ROC em relação ao grau de estenose, extensão da estenose e presença de isquemia, não foram observados valores de significância ou de forte correlação.

Conclusão: A RFF coronariana a um valor de corte de 0,80 não apresentou correlação com testes não invasivos de isquemia em pacientes com obstruções coronarianas graves à ACQ e USIC. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(1):38-46)

Palavras-chave: Doença Arterial Coronariana / mortalidade; Intervenção Coronária Percutânea; Isquemia Miocárdica; Reserva Fracionada de Fluxo; Miocárdio / fisiologia.

Abstract

Background: Functional assessment of coronary artery obstruction is used in cardiology practice to correlate anatomic obstructions with flow decrease. Among such assessments, the study of the coronary fractional flow reserve (FFR) has become the most widely used.

Objective: To evaluate the correlation between FFR and findings of ischemia obtained by noninvasive methods including stress echocardiography and nuclear medicine and the presence of critical coronary artery obstruction.

Methods: Retrospective study of cases treated with systematized and standardized procedures for coronary disease between March 2011 and August 2014. We included 96 patients with 107 critical coronary obstructions (> 50% in the coronary trunk and/or ≥ 70% in other segments) estimated by quantitative coronary angiography (QCA) and intracoronary ultrasound (ICUS). All cases presented ischemia in one of the noninvasive studies.

Results: All 96 patients presented ischemia (100%) in one of the functional tests. On FFR study with adenosine 140 µg/kg/min, 52% of the cases had values ≤ 0.80. On correlation analysis for FFR ≤ 0.80, the evaluation of sensitivity, specificity, positive and negative predictive values, accuracy, and ROC curve in relation to the stenosis degree and length, and presence of ischemia, no significant values or strong correlation were observed.

Conclusion: Coronary FFR using a cut-off value of 0.80 showed no correlation with noninvasive ischemia tests in patients with severe coronary artery obstructions on QCA and ICUS. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(1):38-46)

Keywords: Coronary Artery Disease / mortality; Percutaneous Coronary Intervention; Myocardial Ischemia; Fractional Flow Reserve, Myocardial / physiology.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Rafael Michel de Macedo •

Rua Pedro Collere, 890, CEP 80330-290. Vila Izabel, Curitiba, PR – Brasil

E-mail: rafael.macedo@hospitalcostantini.com.br, acbrandt@bol.com.br

Artigo recebido em 22/03/16, revisado em 15/07/16, aceito em 08/08/16

DOI: 10.5935/abc.20160184

Introdução

A doença arterial coronariana (DAC) é considerada a causa mais comum de morte por doença cardiovascular no Brasil e no mundo. Apesar disto, o número de indivíduos com mais de 60 anos que sobrevivem a um primeiro evento aumenta ano após ano, fato atribuído ao avanço tecnológico de métodos diagnósticos e de técnicas de tratamento nos últimos 30 anos.¹⁻³

Diretrizes internacionais recomendam uma combinação de avaliação funcional e anatômica para definir a estratégia ideal de tratamento da DAC.^{4,5} Entretanto, alguns estudos⁶⁻¹⁰ visando revascularização completa das lesões, propuseram tratamento com intervenção coronariana percutânea (ICP) para lesões com estenose de diâmetro $\leq 50\%$, valorizando achados anatômicos independentes de sua repercussão funcional (avaliada por métodos não invasivos).

O estudo DEFER mostrou que é seguro diferir o tratamento de lesões coronarianas funcionalmente não significativas.¹¹ Mais recentemente, o estudo FAME mostrou que na presença de doença em múltiplos vasos, o tratamento das lesões epicárdicas guiado pela reserva fracionada de fluxo (RFF) está associado a uma redução de complicações isquêmicas quando comparado com o tratamento guiado pela angiografia.¹²

Com base nestes achados, a medida da RFF se tornou rotineira, norteando a tomada de decisão clínica para o tratamento da DAC. No entanto, a técnica da RFF e seu valor de corte de 0,80 ainda não foram testados em algumas situações específicas como nas obstruções coronarianas graves (os resultados iniciais envolveram lesões leves e moderadas). Sendo assim, será de grande relevância avaliar o impacto da medida da RFF em lesões graves com isquemia previamente detectada por exames funcionais não invasivos, uma vez que a decisão de tratar ou não tratar essas lesões poderá ser fundamentada no resultado do estudo da RFF.

Sendo assim, o objetivo deste estudo foi correlacionar os resultados da RFF, utilizando como ponto de corte o valor de 0,80, com a presença de isquemia, obtida por testes não invasivos como ecocardiografia de estresse ou medicina nuclear, em pacientes portadores de obstruções coronarianas graves avaliadas por cinecoronariografia e ultrassonografia intracoronariana (USIC).

Métodos

Tipo de estudo

Foi realizado um estudo retrospectivo de casos tratados com procedimentos sistematizados e padronizados para doença coronariana entre março de 2011 e agosto de 2014 no Hospital Cardiológico Costantini (HCC) em Curitiba.

População estudada

Foram triados 264 pacientes com suspeita de DAC, submetidos a testes funcionais não invasivos, ecocardiografia de estresse farmacológico ou medicina nuclear e com indicação de cinecoronariografia.

Crítérios de inclusão

O projeto deste estudo foi descrito em consonância com a Declaração de Helsinki e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Erasto Gaertner (2274/13). Todos os pacientes leram, compreenderam e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido preparado conforme a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. Foram incluídos no estudo pacientes que apresentavam isquemia ao estudo de perfusão com ecocardiografia de estresse farmacológico ou medicina nuclear devido a lesões graves com obstrução $> 50\%$ em tronco de coronária esquerda (TCESQ) e/ou $\geq 70\%$ nos demais segmentos, indutoras de isquemia na região irrigada pela artéria lesionada.

Crítérios de exclusão

Foram excluídos do estudo os casos com neoplasias associadas, doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência renal (creatinina $> 2,0$ mg/dL), doença hemorrágica, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, ou tratamento cirúrgico nos últimos 6 meses, bem como obstruções coronarianas $< 50\%$ no território do TCESQ e/ou $< 70\%$ nos demais segmentos.

Método de avaliação funcional não invasiva

Todos os pacientes incluídos no estudo realizaram avaliação funcional não invasiva com cintilografia de perfusão miocárdica (CPM) e/ou ecocardiografia sob estresse farmacológico.

Cintilografia de perfusão miocárdica

A CPM foi realizada de acordo com protocolo padronizado e recomendado pela *American Society of Nuclear Cardiology* (ASNC),¹³ tanto para o protocolo de esforço quanto para o farmacológico com dipiridamol endovenoso. As imagens foram obtidas por gama câmara tomográfica (Philips Cardio MD3), reconstruídas com o programa *Cedars Quantitative Gated Spect* e interpretadas por dois examinadores independentes e concordantes para o diagnóstico de isquemia. A interpretação das imagens da CPM foi realizada de modo qualitativo e quantitativo por mais de um observador experiente e de acordo com as recomendações da ASNC. Para a quantificação da CPM, denominou-se subjetivamente (visual) um valor numérico para cada um dos 17 segmentos em ambas as fases, que foi então categorizado em 0 (captação homogênea), 1 (hipocaptação leve), 2 (hipocaptação moderada), 3 (hipocaptação acentuada), ou 4 (ausência de captação). A soma dos escores atribuídos aos 17 segmentos na fase de estresse (SSS) e repouso (SRS) permite a avaliação semiquantitativa da intensidade e extensão da doença coronariana.¹³

O ECG de esforço foi realizado com o protocolo de Bruce, de acordo com os critérios estabelecidos pela diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia.¹⁴ O estresse farmacológico foi realizado com injeção endovenosa de dipiridamol 0,84 mg/kg por 3 minutos, seguido 4 minutos depois pela injeção do radio traçador (sestamibi-^{99m}Tc) na dose de 555 a 740 MBq.¹⁵

Artigo Original

As imagens foram analisadas por dois examinadores independentes e a presença de isquemia foi considerada quando havia concordância na interpretação.

Ecocardiografia sob stress farmacológico

O estudo ecocardiográfico com estresse farmacológico foi realizado de acordo com os critérios das diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia¹³ com dobutamina em infusão contínua em doses crescentes a cada 2 minutos, iniciando com 5 µg/kg/min; quando a frequência cardíaca máxima não era atingida, utilizava-se atropina na dose inicial de 0,25 mg em bolus.¹⁶

Método de avaliação angiográfica

Todos os voluntários incluídos no estudo foram submetidos à angiografia coronariana. As lesões coronarianas diagnosticadas foram inicialmente classificadas quanto à severidade pelo método de angiografia coronariana quantitativa (ACQ). Em complemento, foram também avaliadas por USIC para melhor quantificação das áreas de lesão. Além disso, os pacientes foram submetidos à medida da RFF e os resultados foram comparados com as áreas isquêmicas sugeridas pelos exames funcionais não invasivos.

Angiografia coronariana quantitativa

As imagens angiográficas foram avaliadas pelo pesquisador principal (CRC) e pela equipe de hemodinâmica do Hospital Cardiológico Constantini. Para tal, foi utilizado um programa específico para quantificação de lesão obstrutiva coronária (CASS versão 5.7.4, Pie Medical Imaging B.V., Holanda).

Em todos os casos, as imagens foram obtidas em diferentes projeções, procurando-se sempre uma melhor visualização da lesão e das porções proximal e distal da artéria. Assim, pôde-se estabelecer o diâmetro médio de referência do vaso, a extensão da lesão, o diâmetro luminal mínimo e o percentual de diâmetro da estenose [(diâmetro de referência - diâmetro luminal mínimo)/(diâmetro de referência x 100)] antes e após o procedimento. O padrão de calibração foi estabelecido pelo diâmetro exterior do cateter preenchido com contraste.¹⁷

Medida da reserva fracionada de fluxo

Para a avaliação do impacto da lesão no fluxo coronariano, foi utilizada a RFF de acordo com critérios estabelecidos,¹⁸ sendo a pressão distal medida por meio de uma corda-guia de 0,014 polegadas (Pressure Wire 4 Sensor, RADI Medical Systems, Uppsala, Suécia) ou Volcano Wave Wire (Volcano Inc., Rancho Cordova, Califórnia, EUA), imediatamente distal à estenose, uma de cada vez,¹⁸ durante o período de hiperemia máxima induzida pela injeção endovenosa de adenosina na dose de 140 µg/kg/min, por meio de acesso venoso calibroso em veia antecubital. A pressão na aorta foi obtida por cateter-guia de 6 ou 7 F. As lesões com RFF ≤ 0,80 foram consideradas responsáveis pela isquemia, como determinam as diretrizes.¹⁹

Ultrassonografia intracoronariana

As imagens de USIC foram obtidas com um transdutor de elemento único, rotacional, com frequência de 40 MHz, envolto em bainha com perfil 2,6 F e recuo automatizado

em sistema de tração automática com velocidade de 0,5 mm/s, conectado a um escâner iLAB 2 (Boston Scientific Corporation, Natick, EUA) e Eagle Eye Platinum Intravenous Ultrasound (IVUS) Catheter (Volcano Corporation, San Diego, Califórnia, EUA).

As imagens foram digitalizadas e analisadas de acordo com os critérios do *Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (American College of Cardiology)*²⁰ e do programa EchoPlaque 3.0.48 (INDEC Systems Inc., Mountain View, EUA), respectivamente. Os segmentos arteriais foram analisados a cada milímetro com uso de planimetria computadorizada para medida das áreas e volumes das lesões.²¹

Desenho do estudo

Veja a figura 1 na página seguinte.

Análise estatística

Na análise estatística descritiva, os resultados de variáveis categóricas estão expressos como frequências absolutas e percentuais. Para variáveis contínuas, são apresentados valores de média ± desvio padrão. Para verificação de homogeneidade e normalidade, foram aplicados os testes de Levene e Shapiro-Wilk. Para a comparação de dois grupos em relação a variáveis quantitativas, foi utilizado o teste *t* de Student para amostras independentes. Quando a comparação incluiu mais de dois grupos, foi utilizado o modelo de análise de variância (ANOVA) com um fator. Em relação às variáveis categóricas, as comparações foram feitas com o teste exato de Fisher. Para avaliação de pontos de corte para variáveis quantitativas associados a resultados dicotômicos de interesse, foram ajustadas curvas do tipo *receiver operating characteristic* (ROC). Significância estatística foi estabelecida para valores de $p < 0,05$. Os dados foram analisados com os programas IBM SPSS Statistics v.20 e GraphPad Prism, v.6.05. Foi utilizada a regra de regressão logística e curva ROC para definir os coeficientes de correlação entre a avaliação funcional não invasiva e a avaliação funcional invasiva com a medida de RFF.

Resultados

Dentre os 96 pacientes incluídos no estudo, foram diagnosticadas por angiografia 107 lesões obstrutivas. Em 34% dos casos, as obstruções eram multiarteriais e em 81 casos (87% da amostra), as obstruções eram do tipo B/C, segundo a classificação do *American College of Cardiology/American Heart Association*.²² A artéria descendente anterior foi a que apresentou maior prevalência (52,34%) de lesões.

Partindo do pressuposto fundamentado pela literatura¹⁹ de que lesões coronarianas com RFF ≤ 0,80 devem ser consideradas responsáveis pela isquemia miocárdica, as seguintes variáveis foram comparadas entre os grupos com medidas de RFF > 0,80 e RFF ≤ 0,80 dentro da amostra com teste funcional isquêmico: fatores de risco modificáveis e não modificáveis, características clínicas prévias dos pacientes ao início da investigação clínica, achados dos exames funcionais não invasivos e achados angiográficos (ACQ, USIC e RFF).

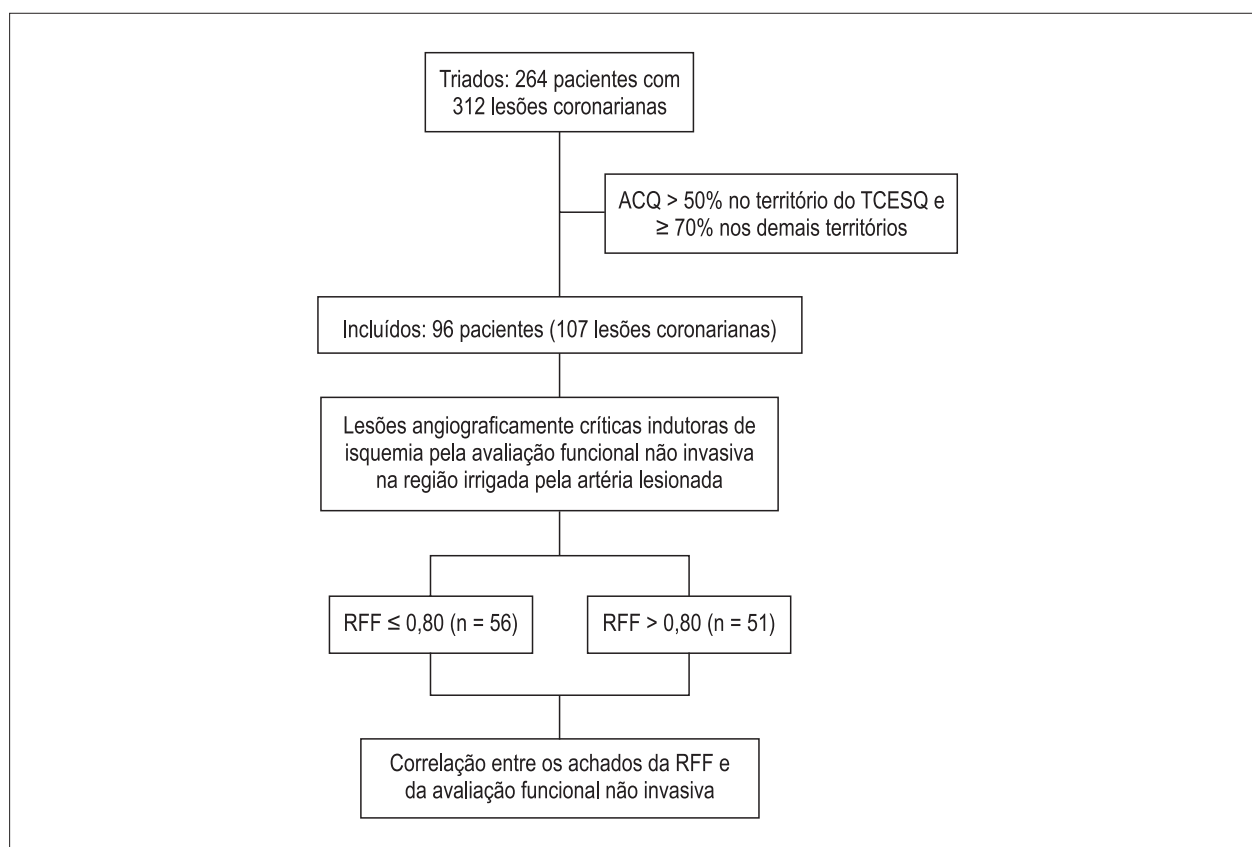


Figura 1 – Desenho do estudo. ACQ: angiografia coronariana quantitativa; TCESQ: tronco da coronária esquerda; RFF: reserva fracionada de fluxo.

A Tabela 1 apresenta as características da amostra em termos de fatores de risco e características clínicas nos grupos com RFF $\leq 0,80$ e $> 0,80$. Nota-se similaridade dos resultados entre os grupos.

A Figura 2 apresenta os resultados referentes à avaliação funcional não invasiva realizada pelos grupos para diagnóstico de isquemia miocárdica. No grupo com RFF $> 0,80$, ao todo 41 pacientes (85%) realizaram CPM e sete (15%) realizaram ecocardiografia de estresse, enquanto que no grupo com RFF $\leq 0,80$, esses testes foram realizados por 42 (88%) e seis (12%) pacientes, respectivamente. A Figura 2 mostra ainda os resultados encontrados de acordo com a classificação da isquemia em discreta, moderada e importante. Nota-se uma maior frequência de isquemia discreta no grupo com RFF $> 0,80$ e de isquemia moderada no grupo com RFF $\leq 0,80$.

Quando os grupos foram comparados em relação às características angiográficas, verificou-se uma diferença significativa ($p < 0,03$) em relação à porção anatômica da lesão, sendo que o grupo com RFF $\leq 0,80$ apresentou um número maior de lesões na artéria descendente anterior (Tabela 2).

A Tabela 2 mostra ainda que quando o diâmetro da estenose foi avaliado à ACQ, não houve diferença significativa entre as lesões com RFF $\leq$ ou $>$ que 0,80 ($74,25 \pm 7,2\%$ versus $75,5 \pm 6,84\%$, respectivamente). Não houve também diferença significativa na avaliação da extensão da lesão entre

os grupos com RFF $\leq 0,80$ e $> 0,80$: $12,12 \pm 5,22$ mm versus $10,53 \pm 4,24$ mm, respectivamente, à avaliação com ACQ e $20,92 \pm 7,27$ mm versus $18,76 \pm 7,22$ mm, respectivamente, à avaliação comUSIC.

A Tabela 3 apresenta as características dos preditores de isquemia para RFF $\leq 0,80$. Quando avaliadas a sensibilidade, especificidade e os valores preditivos positivos e negativos, foram encontrados diâmetro de referência do vaso de $< 2,62$ mm e diâmetro luminal mínimo de $< 0,36$ mm pela ACQ e $< 2,50$ mm pelaUSIC.

Discussão

Os principais achados deste estudo foram: 1) na avaliação geral da amostra, a artéria descendente anterior foi a que apresentou maior prevalência de lesões (52,34%), enquanto 87% da amostra apresentou obstruções do tipo B/C; 2) quando os pacientes com isquemia diagnosticada por exame funcional não invasivo foram divididos nos grupos RFF $> 0,80$ e RFF $\leq 0,80$, não houve diferença significativa entre os grupos em relação a fatores de risco modificáveis e não modificáveis, ou em relação a sintomas clínicos que motivaram o início da investigação. Nos dados angiográficos avaliados, houve diferença significativa com relação à posição anatômica da lesão, sendo que lesões na artéria descendente anterior foram mais comuns no grupo com RFF $\leq 0,80$; 3) a análise

Artigo Original

Tabela 1 – Comparação dos fatores de risco e características clínicas entre os grupos RFF $\leq 0,80$ e RFF $> 0,80$

Características Clínicas	Total 96 pacientes	RFF $\leq 0,8$ 48 pacientes	RFF $> 0,8$ 48 pacientes	p*
Idade, média $\pm$ DP	65,60 $\pm$ 10,34	65,8 $\pm$ 10,4	65,4 $\pm$ 10,4	0,90
Sexo masculino, n (%)	66 (69)	31 (65)	35 (73)	0,46
Hipertensão arterial, n (%)	93 (97)	47 (98)	46 (96)	0,50
Obesidade, n (%)	17 (18)	11 (23)	6 (12)	0,14
Diabetes mellitus, n (%)	48 (50)	23 (48)	25 (52)	0,41
Dislipidemia, n (%)	93 (97)	46 (96)	47 (98)	0,50
Tabagismo atual, n (%)	14 (15)	10 (21)	4 (8)	0,03
Sintomas Clínicos	Total 96 pacientes	RFF $\leq 0,8$ 48 pacientes	RFF $> 0,8$ 48 pacientes	p*
Isquemia silenciosa, n (%)	16 (17)	10 (21)	6 (13)	0,20
Angina estável, n (%)	40 (42)	20 (42)	20 (42)	0,09
Angina instável, n (%)	33 (34)	13 (27)	20 (42)	0,09
Angina atípica, n (%)	6 (6)	4 (8)	2 (3)	0,33
Síndrome coronariana aguda, n (%)	1 (1)	1 (2)	0 (0)	0,50

(*) Teste exato de Fisher (variáveis categóricas) ou teste t de Student para amostras independentes (variáveis quantitativas); $p < 0,05$; n: número; DP: desvio padrão.

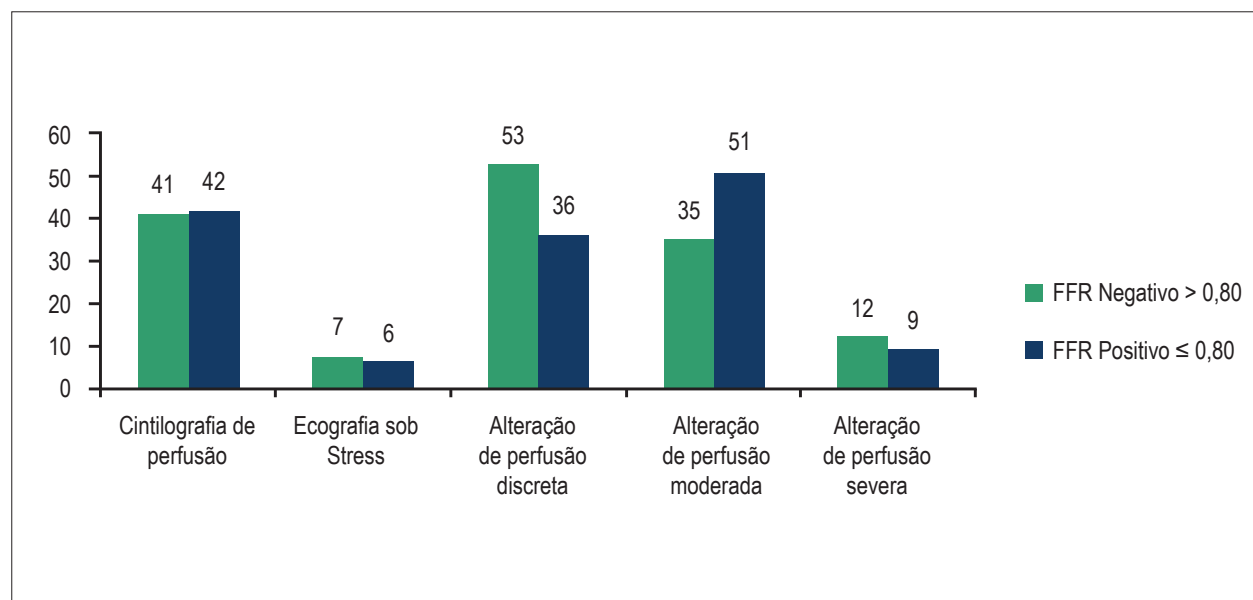


Figura 2 – Distribuição percentual de exames funcionais realizados. RFF: reserva fracionada de fluxo.

de correlação para RFF $\leq 0,80$ avaliando-se sensibilidade/especificidade, valor preditivo positivo/negativo, acurácia e curva ROC em relação ao grau ou extensão da estenose e à presença de isquemia não mostrou valores significantes ou de forte correlação.

Para alguns autores, o valor de corte de 0,80 para a RFF pode representar mais do que uma avaliação anatômica. Pijls et al.²² estudaram 45 pacientes com estenoses angiograficamente duvidosas de acordo com severidade

à angiografia. Em 24 e 21 pacientes com percentuais de estenose de $44 \pm 9\%$ e $41 \pm 8\%$, respectivamente, os resultados sugeriram que a RFF tinha uma precisão muito maior em distinguir quando uma estenose apresentaria um significado hemodinâmico (sensibilidade de 88% e especificidade de 100%) em comparação aos exames de teste ergométrico, CPM e ecocardiografia de estresse.

Outros trabalhos foram publicados utilizando a RFF como uma medida para recomendar ou não recomendar

Tabela 2 – Comparação entre as características angiográficas na amostra geral e nos grupos RFF $\leq 0,80$ e RFF $> 0,80$

Características angiográficas	Total 107 lesões	RFF $\leq 0,8$ 56 lesões	RFF $> 0,8$ 51 lesões	p*
Lesões tipo B/C, n (%)	87 (81)	42 (75)	39 (76,47)	0,07
Multiarterial, n (%)	36 (34)	21 (37,5)	15 (29,41)	0,42
Bifurcação, n (%)	13 (12)	7 (12)	6 (11,76)	0,42
Tronco de coronária esquerda, n (%)	7 (6,54)	2 (3,57)	5 (9,80)	0,46
Tronco de coronária esquerda envolvendo DA proximal, n (%)	2 (1,87)	2 (3,57)	0 (0)	0,52
DA, n (%)	56 (52,34)	36 (64,29)	20 (39,21)	0,11
Diagonal, n (%)	5 (4,67)	3 (5,35)	2 (3,9)	0,65
Circunflexa, n (%)	16 (14,95)	8 (14,28)	8 (15,68)	0,56
Marginal circunflexa, n (%)	3 (2,8)	0 (0)	3 (5,88)	0,10
Coronária direita, n (%)	15 (14,02)	4 (7,14)	11 (21,57)	0,05
Descendente posterior – coronária direita, n (%)	2 (1,87)	1 (1,78)	1 (1,97)	0,72
Ponte de safena, n (%)	1 (0,93)	0 (0)	1 (1,97)	0,47
ACQ, DRV, mm (DP)	2,71 $\pm$ 0,63	2,70 $\pm$ 0,72	2,73 $\pm$ 0,53	0,31
ACQ, estenose diâmetro, (%)	75,43 $\pm$ 6,68	75,5 $\pm$ 5,85	74,25 $\pm$ 8,5	0,39
ACQ, extensão, mm (DP)	11,36 $\pm$ 5,19	12,12 $\pm$ 6,19	10,53 $\pm$ 3,71	0,11
Características Ultrassonográficas				
DRV, mm (DP)	2,99 $\pm$ 0,42	2,98 $\pm$ 0,40	3,15 $\pm$ 0,44	0,03
USIC, estenose diâmetro, (%)	84,21 $\pm$ 8,46	84,25 $\pm$ 8,03	84,18 $\pm$ 9,00	0,96
USIC, extensão, mm (DP)	19,89 $\pm$ 7,22	20,93 $\pm$ 8,02	18,76 $\pm$ 6,12	0,88
Reserva fracionada de fluxo (média $\pm$ DP)	0,80 $\pm$ 0,10	0,72 $\pm$ 0,09	0,88 $\pm$ 0,04	0,00

(*) *Teste exato de Fisher (variáveis categóricas) ou teste t de Student para amostras independentes (variáveis quantitativas); p < 0,05. DA: descendente anterior; DP: desvio padrão; DRV: diâmetro de referência do vaso; ACQ: angiografia coronariana quantitativa; USIC: ultrassonografia intracoronariana. *Considerada diferença estatística significativa para p < 0,05.*

Tabela 3 – Características da análise dos preditores de isquemia para RFF $\leq 0,80$

Variável	AUC (%)	IC 95%	Acurácia	Valores associados a RFF $\leq 0,80$ (pontos de corte)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VPN (%)
Diâmetro ACQ	0,5	0,39 - 0,62	53,3%	$\geq 76\%$	48,2	58,8	56,3	50,8
Diâmetro USIC	0,49	0,38 - 0,60	52,3%	$\geq 86\%$	57,1	47,1	54,2	50,0
DRV ACQ (mm)	0,54	0,43 - 0,65	57,0%	$< 2,62$	57,1	56,9	59,3	54,7
DLM ACQ (mm)	0,53	0,42 - 0,64	57,0%	$< 0,36$	48,2	66,7	61,4	54,0
DLM USIC (mm)	0,54	0,43 - 0,65	57,9%	$< 2,50$	53,6	62,7	61,2	55,2
CL ACQ (mm)	0,59	0,48 - 0,70	64,5%	$\geq 9,68$	66,1	62,7	66,1	62,7
CL USIC (mm)	0,58	0,47 - 0,69	57,9%	≥ 20	51,8	64,7	61,7	55,0

ACQ: angiografia coronariana quantitativa; USIC: ultrassonografia intracoronariana; DRV: diâmetro de referência do vaso; DLM: diâmetro luminal mínimo; CL: comprimento da lesão; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; AUC: área sob a curva ROC; IC 95%: intervalo de confiança de 95% para a AUC. Para estes cálculos, a prevalência de RFF $\leq 0,80$ na população deste estudo foi estimada a partir dos resultados da amostra (56/107 = 52,3%).

ICP, como por exemplo o estudo DEFER¹¹ que avaliou 325 pacientes divididos em três grupos, todos sem avaliação funcional que justificasse o procedimento. Os pacientes foram randomizados em grupo 1 (*defer*; ICP imediata ou não, n = 91, sem exames funcionais prévios e com RFF $\geq 0,75$,

nos quais foi realizado tratamento clínico otimizado), grupo 2 (*reference*; n = 144, sem exames funcionais prévios e com RFF $< 0,75$, submetidos à ICP imediata) e grupo 3 (*perform*; n = 90, sem exames funcionais prévios, com RFF $\geq 0,75$ e média de percentual de estenose de $48 \pm 10\%$, mas ainda

assim submetido à ICP imediata). O seguimento de 5 anos no estudo DEFER²³ mostrou resultados consistentes, com um risco de morte ou infarto de 1% ao ano na população cujo tratamento foi adiado com base na RFF. Vale salientar que os pacientes do grupo *perform* que não tinham critérios clínicos ou funcionais não invasivos para a ICP apresentaram uma taxa de óbito/infarto agudo do miocárdio de 7,9% aos 5 anos. Porém, questiona-se se esses resultados seriam os mesmos se testes diagnósticos não invasivos prévios como a CPM tivessem sido utilizados. No presente estudo, diferentemente da metodologia do estudo DEFER, os pacientes submetidos à coronariografia tinham uma avaliação funcional positiva para isquemia miocárdica e, como resultado, notou-se que não houve significância ou forte correlação (sensibilidade/especificidade), valor preditivo positivo/negativo e acurácia em relação ao grau e extensão da estenose e à presença de isquemia. Embora o estudo FAME¹⁹ tenha mostrado que 60% dos pacientes apresentavam lesões obstrutivas > 70% e quase 20% apresentavam lesão > 90%, esses pacientes não realizaram exames funcionais não invasivos que pudessem ser confrontados com os valores obtidos pela medida da RFF.

É evidente que a decisão sobre intervenção coronariana deve ser baseada em provas objetivas de significado funcional e anatômico sobre o estreitamento de uma artéria coronariana;^{24,25} estes achados auxiliam na estratificação de risco da doença e de eventos coronarianos futuros, possibilitando uma melhor orientação sobre a conduta terapêutica.^{26,27} Pacientes com áreas significativas de isquemia têm um pior prognóstico quando mantidos em tratamento clínico.²⁸ Se a isquemia interfere negativamente no cotidiano do indivíduo devida à presença de sintomas, a revascularização pode trazer grandes benefícios, já foram comprovados pelo estudo COURAGE, que demonstrou melhor controle de sintomas quando o paciente é revascularizado;²⁹ até mesmo pacientes assintomáticos com isquemia moderada/importante apresentam melhor evolução em termos de redução de eventos adversos após revascularização da lesão.³⁰

Uma questão muito importante que deve ser abordada nesta discussão é referente às inúmeras mudanças que a metodologia empregada na medida da RFF passou no decorrer da evolução da cardiologia intervencionista. Essas mudanças dizem respeito a:

A) Dose ideal de adenosina: Pijls et al.²² validaram o método com infusão endovenosa de adenosina na dose de 140 µg/kg/min para induzir hiperemia máxima. O estudo DEFER¹¹ utilizou dois métodos de administração de adenosina: endovenosa na dose de 140 µg/kg/min e intracoronariana na dose de 15 µg na coronária direita e 20 µg na coronária esquerda. Já o estudo ISCHEMIA³¹ propôs que a dose de 140 µg/kg/min seja dobrada caso os resultados da medida da RFF estejam entre $\geq 0,81$ ou $\leq 0,82$. Adicionalmente, De Luca et al.³² mostraram que doses crescentes de adenosina intracoronariana de até 720 µg diminuíram progressivamente os valores de RFF. Deve-se enfatizar ainda que a infusão de adenosina na dose de 140 µg/kg/min pode não produzir vasodilatação máxima absoluta no miocárdio subepicardial em todos os pacientes.³³

B) Via de administração: Diferentes protocolos sugerem utilização de vias diferentes de administração, incluindo a via endovenosa e a intracoronariana, além de acesso central.

C) Tempo até hiperemia máxima: Em 2013, Tarkin et al.³⁴ publicaram um estudo que mostrou que as medidas só devem ser feitas quando o estado de hiperemia estável tiver sido alcançado por ≥ 60 segundos durante a infusão endovenosa de adenosina, o que não condiz com protocolos utilizados em estudos prévios.¹²

D) Ponto de corte ideal: O valor de corte para detecção de isquemia com uma sensibilidade de 90% e especificidade de 100% é de 0,75. Valores inferiores a 0,75 estão praticamente sempre associados à isquemia miocárdica, enquanto estenoses associadas à RFF maior que 0,80 quase nunca se associam à isquemia, criando uma zona cinzenta para valores de RFF entre 0,75–0,80.³⁵ Para aumentar a sensibilidade da detecção de isquemia para próximo de 100%, tem sido utilizado mais recentemente o valor de corte de 0,80 para a RFF.¹² Em um estudo recente, Petraco et al.³⁶ sugerem que a zona cinzenta da medida da RFF está entre 0,75 e 0,85. Na prática clínica, isto significa que cada vez que uma única medida de RFF resultar entre 0,75 e 0,85, há uma chance de que a recomendação para revascularização guiada por RFF mude, caso a medida seja repetida após 10 minutos; essa chance é cada vez maior quanto mais próximo de 0,80 for o resultado da RFF. Fundamentados na clássica equação dinâmica do fluxo, na qual a resistência do fluxo através da estenose depende tanto do comprimento quanto do diâmetro da estenose, Lopez-Palop et al.^{37,38} e Jaffe et al.,³⁹ mostraram recentemente que na estimativa do significado funcional de uma lesão, o comprimento da lesão é mais importante que o seu diâmetro. É importante ressaltar que em nosso registro, quanto mais longa foi a lesão, maior foi a correlação com a RFF positiva, corroborando a teoria defendida por estes autores.

Questiona-se se a medida de corte de 0,80 obtida com a medida da RFF seria a melhor forma de quantificar uma lesão e se é realmente possível definir a terapia de um paciente com base apenas neste método, já que este estudo não mostrou reprodutibilidade em lesões severas com exames funcionais não invasivos que confirmem seu significado fisiológico.

Fundamentados pelos achados deste estudo nesta amostra, acreditamos que é precoce a utilização da medida da RFF com valor de corte de 0,80 como padrão-ouro e com grau de recomendação I e nível de evidência A⁴⁰ para a definição da estratégia de tratamento da DAC. Algumas barreiras ainda precisam ser vencidas, como a definição do real valor de referência da medida de corte ideal, o tempo de hiperemia e a dosagem e a via de administração ideal para a realização da medida da RFF.

Limitações do estudo

O número de pacientes incluídos no estudo foi baixo. Sugere-se a continuidade do estudo com a inclusão de um número maior de participantes.

Conclusão

Este estudo não encontrou correlação entre os valores da RFF (corte de 0,80) com a presença de isquemia miocárdica obtida por meio de estudos funcionais não invasivos em lesões coronarianas angiograficamente severas avaliadas por ACQ.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Redação do manuscrito: Costantini CRF, Ramires JA, Costantini CO, Denk MA, Macedo RM; Obtenção de dados: Costantini CRF, Costantini CO, Denk MA, Silveira CW, Macedo RM; Análise e interpretação dos dados e Análise estatística: Costantini CRF, Costantini CO, Denk MA, Macedo RM; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Costantini CRF, Ramires JA, Costantini CO, Denk MA, Tarbine SG, Santos MF, Zanuttini DA, Souza AM, Macedo RM.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

1. Mansur Ade P, Favarato D. Mortality due to cardiovascular diseases in Brazil and in the metropolitan region of São Paulo: a 2011 update. *Arq Bras Cardiol.* 2012;99(2):755-61.
2. Sociedade Brasileira de Cardiologia. [Guideline for cardiopulmonary and metabolic rehabilitation: practical aspects]. *Arq Bras Cardiol.* 2006;86(1):74-82.
3. Nilsson B, Westheim A, Risberg M. Effects of group-based high-intensity aerobic interval training in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 2008;102(10):1361-5.
4. Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Kern MJ, King SB 3rd, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(1):216-35.
5. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, et al; SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med.* 2003;349(14):1315-23.
6. De Bruyne B, Sarma J. Fractional flow reserve: a review: invasive imaging. *Heart.* 2008;94(7):949-59.
7. Holmes DR Jr, Leon MB, Moses JW, Popma JJ, Cutlip D, Fitzgerald PJ, et al. Analysis of 1-year clinical outcomes in the SIRIUS trial: a randomized trial of a sirolimus-eluting stent versus a standard stent in patients at high risk for coronary restenosis. *Circulation.* 2004;109(5):634-40.
8. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, et al; TAXUS-IV Investigators. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2004;350(3):221-31.
9. Grube E, Sonoda S, Ikeno F, Honda Y, Kar S, Chan C, et al. Six- and twelve-month results from first human experience using everolimus-eluting stents with bioabsorbable polymer. *Circulation.* 2004;109(18):2168-71.
10. Costa RA, Lansky AJ, Mintz GS, Mehran R, Tsuchiya Y, Negoita M, et al. Angiographic results of the first human experience with everolimus-eluting stents for the treatment of coronary lesions (the FUTURE I trial). *Am J Cardiol.* 2005;95(1):113-6.
11. Bech GJ, De Bruyne B, Pijls NH, de Muinck ED, Hoorntje JC, Escaned J, et al. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate stenosis: a randomized trial. *Circulation.* 2001;103(24):2928-34.
12. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van't Veer M, et al; FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med.* 2009;360(3):213-24.
13. Barbosa MM, Nunes MC, Campos Filho O, Camarozano A, Rabischoffsky A, Maciel BC, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes das indicações da ecocardiografia. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(6 supl.3):e265-e302.
14. Brito FS, Vilas-Boas F, Castro I, Oliveira JA, Guimarães JJ, Stein R; Sociedade Brasileira de Cardiologia. II Diretrizes sobre teste ergométrico. *Arq Bras Cardiol.* 2002;78(supl 2):1-16.
15. Imaging guidelines for nuclear cardiology procedures, part 2. American Society of Nuclear Cardiology. *J Nucl Cardiol.* 1999;6(2):C47-84.
16. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, et al; European Association of Echocardiography. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (a registered branch of the ESC). *Eur J Echocardiogr.* 2008;9(4):415-37.
17. Reiber JHC, Serruys PW, Kooijman CJ, Wijns W, Slager CJ, Gerbrands JJ, et al. Assessment of short, medium, and long-term variations in arterial dimensions from computer assisted quantitation of coronary cineangiograms. *Circulation.* 1985;71(2):280-8.
18. Pijls NH. Optimum guidance of complex PCI by coronary pressure measurement. *Heart.* 2004;90(9):1085-93.
19. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z, et al; FAME 2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2012;367(11):991-1001. Erratum in: *N Engl J Med.* 2012;367(18):1768.
20. Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, Bailey SR, Erbel R, Fitzgerald PJ, et al. American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(5):1478-92.
21. Myler RK, Shaw C, Stertzer SH, Hecht HS, Ryan C, Rosenblum J, et al. Lesion morphology and coronary angioplasty: current experience and analysis. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19(7):1641-52.
22. Pijls NHJ, De Bruyne B, Peels K, Van Der Voort PH, Bonnier HJ, Bartunek J, Koolen JJ, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med.* 1996;334(26):1703-8.
23. Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G, Boersma E, Bech JW, van't Veer M, et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(21):2105-11.
24. Windecker S, Remondino A, Eberli FR, Jüni P, Räber L, Wenaweser P, et al. Sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization. *N Engl J Med.* 2005;353(7):653-62.

Artigo Original

25. Park DW, Yun SC, Lee SW, Kim YH, Lee CW, Hong MK, et al. Stent thrombosis, clinical events, and influence of prolonged clopidogrel use after placement of drug-eluting stent data from an observational cohort study of drug-eluting versus bare-metal stents. *JACC Cardiovasc Interv.* 2008;1(3):494-503.
26. Loong C, Anagnostopoulos C. Diagnosis of coronary artery disease by radionuclide myocardial perfusion imaging. *Heart.* 2004;90 Suppl 5:v2-9.
27. Siqueira ME, Segundo Neto EM, Kelendjian JF, Smanio PE. Diagnostic value of myocardial radionuclide imaging in patients with multivessel coronary disease. *Arq Bras Cardiol.* 2011;97(3):194-8.
28. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation.* 2003;107(23):2900-7.
29. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2007;356(15):1503-16.
30. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, Hayes SW, Hartigan PM, et al; COURAGE Investigators. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the clinical outcomes utilizing revascularization and aggressive drug evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation.* 2008;117(10):1283-91.
31. International Study of Comparative Health Effectiveness with medical and invasive approaches (ISCHEMIA). [Internet]. [Accessed in 2016 May 10]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01471522>
32. De Luca G, Venegoni L, Iorio S, Giuliani L, Marino P. Effects of increasing doses of intracoronary adenosine on the assessment of fractional flow reserve. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4(10):1079-84.
33. Wilson RF, Wyche K, Christensen BV, Zimmer S, Laxson DD. Effects of adenosine on human coronary arterial circulation. *Circulation.* 1990;82(5):1595-606.
34. Tarkin JM, Nijjer S, Sen S, Petraco R, Echavarria-Pinto M, Asress KN, et al. Hemodynamic response to intravenous adenosine and its effect on fractional flow reserve assessment: results of the Adenosine for the Functional Evaluation of Coronary Stenosis Severity (AFFECTS) study. *Circ Cardiovasc Interv.* 2013;6(6):654-61.
35. De Bruyne B, Baudhuin T, Melin JA, Pijls NH, Sys SU, Bol A, et al. Coronary flow reserve calculated from pressure measurements in humans. Validation with positron emission tomography. *Circulation.* 1994;89(3):1013-22.
36. Petraco R, Sen S, Nijjer S, Echavarria-Pinto M, Escaned J, Francis DP, et al. Fractional flow reserve-guided revascularization: practical implications of a diagnostic gray zone and measurement variability on clinical decisions. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6(3):222-5. Erratum in: *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6(4):431.
37. Lopez-Palop R, Carrillo P, Agudo P, Frutos A, Cordero A, López-Aranda MA, Ramos D. (2013). Correlation between intracoronary ultrasound and fractional flow reserve in long coronary lesions: a three-dimensional Intracoronary Ultrasound Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2013;66(9):707-14.
38. López-Palop R, Carrillo P, Cordero A, Frutos A, Mateo I, Mashlab S, et al. Effect of lesion length on functional significance of intermediate long coronary lesions. *Cathet Cardiovasc Interv.* 2013;81(4):E186-94.
39. Jaffe R, Halon DA, Roguin A, Rubinshtein R, Lewis BS. A Poiseuille-based coronary angiographic index for prediction of fractional flow reserve. *Int J Cardiol.* 2013;167(3):862-5.
40. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, et al; Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2010;31(20):2501-55.

Nesina[®]
alogliptina

Nesina Met[®]
alogliptina+cloridrato de metformina

Em breve
Nova combinação!

Quando tratamos pacientes
com diabetes tipo 2 e risco
cardiovascular, cada peça
é fundamental.



* Maior **SELETIVIDADE** vs. outros iDPP-4¹

* **EFICÁCIA:** o único inibidor da DPP-4 que demonstrou superioridade do controle glicêmico vs. sulfonilureia* em 2 anos²⁻⁶

* **SEGURANÇA**

- O único inibidor da DPP-4 com segurança cardiovascular comprovada em pacientes diabéticos **Tipo 2** que apresentaram **Síndrome Coronariana Aguda RECENTE**⁷⁻¹³
- Segurança comprovada para pacientes com **insuficiência cardíaca**¹⁴

Preço acessível em todas as farmácias,
sem necessidade de cadastro em
programas de desconto ou quantidade
mínima de compra¹⁷

Referências bibliográficas: 1. Capuano A, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes therapy—focus on alogliptin. *Drug Des Devel Ther*. 2013;7:989-1001. 2. Del Prato S, Carrasasca R, Wilson C, et al. Durability of the efficacy and safety of alogliptin compared with glipizide in type 2 diabetes mellitus: a 2-year study. *Int J Clin Pract*. 2010 Apr;64(5):562-76. 3. Goke B, Galwitz B, Eriksson JG, et al. Savagliptin vs. glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: long-term (52-week) extension of a 52-week randomised controlled trial. *Int J Clin Pract*. 2013 Apr;67(4):307-16. 4. Galwitz B, Rosenstock J, Raudh T, et al. 2-year efficacy and safety of iraglipitin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012 Aug 4;380(9840):475-83. 5. Matthews DR, DeGager S, Ahren B, et al. Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study. *Diabetes Obes Metab*. 2010 Sep;12(9):780-9. 6. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1327-35. 7. Sirtori CR, Bittoli DL, Braunwald E, et al. Savagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013 Oct 3;369(14):1317-26. 8. Galvus[®]. [Bula]. São Paulo: Novartis Biofarmácias S.A. 10. Onglyza[®]. [Bula]. São Paulo: Bristol-Myers Squibb Farmacêutica S.A. 11. Tranyate[®]. [Bula]. São Paulo: Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda. 12. Januvia[®]. [Bula]. São Paulo: Merck Sharp and Dohme Farmacêutica Ltda. 13. Green JB, et al. TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(3):232-42. 14. Zarnad F, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2015;385(9982):2067-76. 15. Nesina[®][bula]. São Paulo: Takeda Pharma Ltda. 16. Nesina Met[®][bula]. São Paulo: Takeda Pharma Ltda. 17. Lista de Preço. Revista ABC Farma. Maio/2015.

NESINA[®] (alogliptina), USO ADULTO. Apresentações: comprimidos revestidos de 6,25 mg, 12,5 mg ou 25 mg. **Indicações:** adjuvante à dieta e à prática de exercícios para melhorar o controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 em vários cenários clínicos. **Contraindicações:** indivíduos que apresentem histórico de hipersensibilidade à alogliptina ou aos demais componentes da fórmula. **Advertências e precauções:** NESINA[®] não deve ser utilizado para o tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 1 ou para o tratamento da cetoadose diabética. Existem relatos pós-comercialização de pancreatite aguda. Se houver suspeita de pancreatite, NESINA[®] deverá ser descontinuado. Cautela ao associar NESINA[®] com agentes que sabidamente causam hipoglicemia como insulina e sulfonilureias. Dose menor de insulina ou sulfonilureia pode ser necessária. Categoria "B" de risco para a gravidez. NESINA[®] não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. **Interações medicamentosas:** não foram observadas interações medicamentosas com substratos ou inibidores da CYP testados ou com medicamentos excretados pela via renal. **Reações adversas:** monoterapia com alogliptina nos ensaios clínicos pivotais combinados e controlados de fase 3 - Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): infecções no trato respiratório, nasofaringite, cefaleia, dor abdominal, doença de refluxo gastroesofágico, prurido, erupção cutânea. Pós-comercialização - Frequência desconhecida: hipersensibilidade, pancreatite aguda, disfunção hepática (incluindo insuficiência), doenças estomatológicas de pele, incluindo síndrome de Stevens-angioedema, urticária. **Posologia e modo de usar:** 25 mg uma vez ao dia. NESINA[®] pode ser administrado com ou sem alimentos. Em pacientes com insuficiências renais moderada e grave ajuste de dose é necessário. MS - 1.0639.0266. **SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. MEDICAMENTO SOB PRESCRIÇÃO.** NS_0414_0115_VPS.

CONTRAINDICAÇÃO: NESINA[®] não deve ser usado por indivíduos que apresentem histórico de alergia (hipersensibilidade) à NESINA[®] ou aos demais componentes da fórmula.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: não foram observadas interações medicamentosas com substratos ou inibidores da CYP testados ou com medicamentos excretados pela via renal.

NESINA[®] MET[®] (alogliptina + cloridrato de metformina), USO ADULTO. USO ORAL. Apresentações: comprimidos revestidos de 12,5 mg + 500 mg, 12,5 mg + 850 mg ou 12,5 mg + 1.000 mg. **Indicações:** adjuvante à dieta e à prática de exercício, para melhorar o controle glicêmico em pacientes adultos, a partir dos 18 anos, com diabetes mellitus tipo 2: que não conseguem o controle adequado com a dose máxima tolerada de metformina isolada; em combinação com a pioglitazone, em pacientes que não conseguem o controle adequado com a dose máxima tolerada de metformina e pioglitazone; em combinação com a insulina, quando a insulina numa dose estável e a metformina isolada não assegurarem o controle glicêmico. **Contraindicações:** hipersensibilidade à alogliptina, ou outro inibidor de DPP4, à metformina ou aos demais componentes da fórmula; cetoadose diabética, pré-coma diabético; comprometimentos renais moderado e grave e doença renal em fase terminal (depuração da creatinina < 60 mL/min); doenças agudas ou crônicas com potencial para alterar a função renal ou causar hipoxia tecidual; comprometimento hepático; intoxicação alcoólica aguda, alcoolismo; **Advertências e precauções:** não deve ser utilizado em pacientes com diabetes mellitus tipo 1. Caso suspeita de acidose metabólica, a administração de NESINA[®] MET[®] deve ser suspensa e o paciente deve ser imediatamente hospitalizado. NESINA[®] MET[®] não é recomendada em pacientes com comprometimento renal moderado e grave e doença renal em fase terminal (depuração da creatinina < 60 mL/min). Alogliptina não foi estudada em pacientes com comprometimento hepático grave (≥ 9 na escala de Child-Pugh), portanto, a sua utilização não é recomendada nestes pacientes. Como NESINA[®] MET[®] contém metformina, o tratamento deve ser suspenso 48 horas antes de uma cirurgia eletiva com anestesia geral, raqui-anestesia ou epidural ou realização de exames contrastados. Devido ao risco acrescido de hipoglicemia em associação com a pioglitazone ou insulina, pode ser considerada uma dose mais baixa de pioglitazone ou insulina quando em associação com NESINA[®] MET[®]. Se houver suspeita de pancreatite, deve-se interromper o tratamento. NESINA[®] MET[®] é categoria "B" de risco para a gravidez e, portanto, não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Recomenda-se cautela ao se administrar NESINA[®] MET[®] a lactantes. **Interações medicamentosas:** não foram observadas interações medicamentosas com substratos ou inibidores da CYP testados ou com medicamentos excretados pela via renal para alogliptina. A acidose láctica pode ocorrer quando administrada metformina com agentes de contraste iodado ou álcool. A metformina pode diminuir as concentrações de vitamina B12. **Reações adversas:** monoterapia com alogliptina nos ensaios clínicos pivotais combinados e controlados de fase 3 - Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): infecções no trato respiratório, nasofaringite, cefaleia, dor abdominal, doença de refluxo gastroesofágico, prurido, erupção cutânea. Sintomas gastrointestinais ocorrem mais frequentemente durante o início do tratamento e se resolvem espontaneamente na maioria dos casos. Foram relatados casos isolados de hepatite ou anormalidade dos testes de função hepática que se resolvem com a descontinuação da metformina. **Posologia e modo de usar:** duas vezes ao dia com uma refeição. A dose pode ser ajustada com base na eficácia e tolerabilidade, sem exceder a dose máxima diária recomendada de 25 mg de alogliptina e 2000 mg de cloridrato de metformina. Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado. MS - 1.0639.0272. **SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. MEDICAMENTO SOB PRESCRIÇÃO.** NM_0614_1115_VPS

CONTRAINDICAÇÃO: hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na composição.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: pode ocorrer perda do controle glicêmico quando administrado com diuréticos, corticosteroides ou simpaticomiméticos.

EM CASO DE DÚVIDAS LIGUE GRATUITAMENTE

SAC: 0800-7710345

www.takedabrasil.com/br

Rua do Estilo Barroco, 721 - 04709-011 - São Paulo - SP.
Mais informações poderão ser obtidas diretamente com nosso
departamento de assuntos científicos ou por meio de nossos representantes.
Este material é de uso exclusivo médico. Agosto/2016



Desempenho do Eletrocardiograma no Diagnóstico da Hipertrofia Ventricular Esquerda em Pacientes Hipertensos na Presença de Bloqueio de Ramo Esquerdo

Electrocardiogram Performance in the Diagnosis of Left Ventricular Hypertrophy in Hypertensive Patients With Left Bundle Branch Block

Paula Freitas Martins Burgos,¹ Bráulio Luna Filho,¹ Francisco de Assis Costa,¹ Maria Teresa Nogueira Bombig,¹ Dilma de Souza,² Henrique Tria Bianco,¹ Japy Angelini Oliveira Filho,¹ Maria Cristina de Oliveira Izar,¹ Francisco Antonio Helfenstein Fonseca,¹ Rui Póvoa¹

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP),¹ São Paulo, SP; Universidade Federal do Pará (UFPA),² Belém, PA - Brasil

Resumo

Fundamento: A hipertrofia ventricular esquerda (HVE) é importante fator de risco para eventos cardiovasculares, e sua identificação se inicia, geralmente, pela realização do eletrocardiograma (ECG).

Objetivo: Avaliar, em hipertensos, o impacto do bloqueio completo do ramo esquerdo (BCRE) no desempenho diagnóstico da HVE pelo ECG.

Métodos: Foram estudados 2.240 pacientes hipertensos. Todos realizaram ECG e ecocardiograma (ECO). Foram avaliados os critérios eletrocardiográficos mais utilizados para o diagnóstico de HVE: Cornell voltagem, Cornell voltagem produto, Sokolow-Lyon voltagem, Sokolow-Lyon produto, RaVL, RaVL produto, RaVL+SV₃, Relação RV₆/RV₅, padrão strain, aumento atrial esquerdo e o intervalo QT. O padrão de identificação da HVE foi o índice de massa do ventrículo esquerdo (IMVE) obtido pelo ECO em todos participantes.

Resultados: A média de idade foi de 11,3 anos $\pm$ 58,7 anos, 684 (30,5%) homens e 1.556 (69,5%) mulheres. Nos participantes sem BCRE, a sensibilidade do ECG para a presença de HVE variou de 7,6 a 40,9%, e a especificidade de 70,2 a 99,2%. Nos participantes com BCRE, a sensibilidade para a HVE variou de 11,9 a 95,2%, e a especificidade de 6,6 a 96,6%. Dentre os critérios com melhor desempenho para HVE com BCRE, destacou-se o de Sokolow-Lyon para voltagem $\geq$ 3,0mV com sensibilidade de 22,2% (IC 95% 15,8 - 30,8) e especificidade de 88,3% (IC 95% 77,8 - 94,2).

Conclusão: Nos hipertensos com BCRE, os critérios mais utilizados para detecção da HVE pelo ECG apresentaram diminuição significativa de desempenho da sensibilidade e especificidade. Nesse cenário, o critério de Sokolow-Lyon com voltagem $\geq$ 3,0mV apresentou melhor comportamento. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(1):47-52)

Palavras-chave: Hipertensão; Eletrocardiografia / métodos; Hipertrofia Ventricular Esquerda / diagnóstico; Bloqueio de Ramo.

Abstract

Background: Left ventricular hypertrophy (LVH) is an important risk factor for cardiovascular events, and its detection usually begins with an electrocardiogram (ECG).

Objective: To evaluate the impact of complete left bundle branch block (CLBBB) in hypertensive patients in the diagnostic performance of LVH by ECG.

Methods: A total of 2,240 hypertensive patients were studied. All of them were submitted to an ECG and an echocardiogram (ECHO). We evaluated the most frequently used electrocardiographic criteria for LVH diagnosis: Cornell voltage, Cornell voltage product, Sokolow-Lyon voltage, Sokolow-Lyon product, RaVL, RaVL+SV₃, RV₆/RV₅ ratio, strain pattern, left atrial enlargement, and QT interval. LVH identification pattern was the left ventricular mass index (LVMI) obtained by ECHO in all participants.

Results: Mean age was 11.3 years $\pm$ 58.7 years, 684 (30.5%) were male and 1,556 (69.5%) were female. In patients without CLBBB, ECG sensitivity to the presence of LVH varied between 7.6 and 40.9%, and specificity varied between 70.2% and 99.2%. In participants with CLBBB, sensitivity to LVH varied between 11.9 and 95.2%, and specificity between 6.6 and 96.6%. Among the criteria with the best performance for LVH with CLBBB, Sokolow-Lyon, for a voltage of $\geq$ 3.0mV, stood out with a sensitivity of 22.2% (CI 95% 15.8 – 30.8) and specificity of 88.3% (CI 95% 77.8 – 94.2).

Conclusion: In hypertensive patients with CLBBB, the most often used criteria for the detection of LVH with ECG showed significant decrease in performance with regards to sensitivity and specificity. In this scenario, Sokolow-Lyon criteria with voltage $\geq$ 3.0mV presented the best performance. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(1):47-52)

Keywords: Hypertension; Electrocardiography / methods; Hypertrophy, Left Ventricular / diagnosis; Bundle-Branch Block.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Henrique Tria Bianco •

Rua Loeffgren, 1350 - CEP 04004-001. Vila Clementino, São Paulo, SP - Brasil

E-mail: henriquetria@uol.com.br

Artigo recebido em 04/07/16; revisado em 24/08/16; aceito em 13/09/16.

DOI: 10.5935/abc.20160187

Introdução

O diagnóstico da hipertrofia ventricular esquerda (HVE) pelo eletrocardiograma (ECG) em pacientes hipertensos envolve decisões clínicas e prognósticas. Os estudos pioneiros de Framingham demonstraram que as alterações na voltagem do QRS e na repolarização ventricular são determinantes importantes para eventos cardiovasculares.^{1,2}

O ECG, apesar da sensibilidade relativamente baixa, compensa essa limitação com alta especificidade na identificação da HVE. Além disso, é um método amplamente disseminado, de fácil acesso e de baixo custo. Entretanto, diversas situações podem alterar negativamente o desempenho do ECG no diagnóstico da HVE. Dentre essas, destaca-se a presença do bloqueio completo de ramo esquerdo (BCRE).³ Por interferir na mensuração de seus critérios e parâmetros, as alterações promovidas pelo BCRE no traçado do ECG são descritas como restritivas para o diagnóstico eletrocardiográfico da HVE.

O objetivo deste estudo foi avaliar a influência do BCRE na sensibilidade e especificidade dos principais critérios eletrocardiográficos utilizados no diagnóstico de HVE em pacientes com hipertensão arterial sistêmica (HAS).

Métodos

Foram analisados os traçados eletrocardiográficos em 12 derivações de 2.240 pacientes hipertensos em tratamento ambulatorial. Pacientes com doença orovalvar, doença arterial coronária conhecida, infarto do miocárdio prévio, doença de Chagas, distúrbios do ritmo, bloqueio de ramo direito, uso de compostos digitálicos, pré-excitação ventricular ou qualidade técnica inadequada do ecocardiograma foram excluídos da presente análise.

Eletrocardiograma

Todos os participantes realizaram ECG de repouso nas 12 derivações clássicas, registro com velocidade de 25 mm/s e calibração padronizada para 10 mm/cm (aparelho Dixel® EP3, Brasil). Para análise precisa do traçado foi utilizada lupa que permitia aumento de cinco vezes em sua face de contato. Em todos os traçados (analisados pelo mesmo observador), um cardiologista certificado e com experiência em interpretação de ECG foi convocado. Foram estimados o eixo e a duração do complexo QRS; a amplitude da onda R nas derivações aVL, V₅ e V₆; a amplitude da onda S em V₁, V₂ e V₃ e o padrão "strain" em V₅ e V₆. Foram avaliados, em separado, 14 critérios eletrocardiográficos para HVE, a saber:

- a) Critério de Cornell voltagem: $RaVL + SV_3 \geq 20$ mm para mulheres e ≥ 28 mm para homens.⁴
- b) Critério de Cornell duração: $(RaVL + SV_3) \times \text{duração de QRS}$, para mulheres adicionar 8 mm, ≥ 2440 mm.ms.⁵
- c) Critério de Sokolow-Lyon voltagem: $SV_1 + RV_5$ ou $V_6 \geq 30$ mm e ≥ 35 mm.⁶
- d) Critério de Sokolow-Lyon produto: $(SV_1 + RV_5 \text{ ou } V_6) \times \text{duração QRS} \geq 3710$ mm.ms.⁷
- e) Escore de Gubner-Ungerleider: $RD1 + SV3 > 25$ mm.⁸
- f) Onda R de aVL ≥ 11 mm.⁹

- g) RaVL produto: $RaVL \times \text{duração QRS} \geq 1030$ mm.ms.⁷
- h) $RaVL + SV_3 > 16$ mm em homens e > 14 mm em mulheres.¹⁰
- i) Relação $RV_6/RV_5 > 1$.¹¹
- j) $(\text{Maior onda R} + \text{maior onda S}) \times (\text{duração QRS}) > 28$ mm.ms.¹²
- k) Presença do padrão "strain": definido como depressão convexa do segmento ST com inversão assimétrica da onda T oposta ao complexo QRS nas derivações V₅ ou V₆.¹³
- l) Aumento atrial esquerdo: duração ≥ 120 ms; alteração da onda P em D2 com empastamento no ápice ou sinal de Morris em V1: componente terminal com duração e amplitude $\geq 0,04$ mm.s.¹⁴

Outras variáveis eletrocardiográficas analisadas

- a) Intervalo QT: medido em ms, do início da onda Q até o final da onda T (corrigido pela fórmula de Bazett: $QTc = QT/RR^{1/2}$; valores normais de 350 a 440 ms).¹⁵
- b) O BCRE foi identificado quando: duração do QRS ≥ 120 ms; ausência de onda "q" em D1, aVL, V₅ e V₆; ondas R alargadas e com entalhes e/ou empastamento médio-terminal em D1, aVL, V₅ e V₆; onda "r" com crescimento lento de V1 a V3 podendo ocorrer QS; ondas S alargadas com espessamentos e/ou entalhes em V1 e V2; deflexão intrínseca em V5 e V6 $\geq 0,05$ s, eixo elétrico entre -30° e $+60^\circ$; depressão de ST e onda T assimétrica em oposição ao retardo médio-terminal.¹⁶

Ecocardiograma transtorácico

Os exames foram realizados em aparelho ATL® 1500, USA, com transdutores de 2,0 e 3,5 MHz. Todas as medições foram obtidas pelo mesmo observador, que desconhecia as características clínicas dos participantes, e de acordo com as recomendações da Associação Européia de Ecocardiografia.¹⁷ As imagens foram obtidas com o participante em decúbito lateral esquerdo a partir da região paraesternal esquerda entre o quarto ou quinto espaço intercostal, procedendo-se aos cortes habituais para completo estudo aos modos M e bidimensional, simultaneamente ao registro do ECG. De acordo com as recomendações da Convenção de Penn, as seguintes medidas foram efetuadas: tamanho do ventrículo esquerdo (VE) em sístole e diástole; espessura do septo interventricular em diástole (SIVD) e da parede posterior do VE no final da diástole (PPVED); diâmetro diastólico final do VE (DDVE); volumes diastólico e sistólico finais e percentual de encurtamento diastólico e fração de ejeção pelo método do cubo. A massa do VE foi calculada pela fórmula: massa do VE = $0,8 \times \{1,04 [(SIVD + DDVE + PPVED)^3 - (DDVE)^3]\} + 0,6$ g.¹⁷ A massa do VE foi indexada para a superfície corpórea para ajuste das diferenças do tamanho do coração às variações do tamanho do paciente. A superfície corpórea foi calculada pela fórmula: $SC = (P - 60) \times 0,01 + H$, em que SC é a superfície corpórea em m², P é o peso, em Kg e H é a altura em metros.¹⁸ Foi considerado aumento da massa do VE quando o índice de massa era ≥ 96 g/m² para mulheres e ≥ 116 g/m² para homens.

Análise estatística

Variáveis contínuas foram expressas em média e desvio-padrão. Variáveis categóricas foram expressas em percentagem. Utilizou-se o coeficiente de correlação linear de Pearson para determinar a associação entre o IMVE e os diversos critérios eletrocardiográficos. Para a análise do desempenho dos critérios eletrocardiográficos de HVE foram utilizados os valores obtidos para sensibilidade e especificidade com os respectivos intervalos de confiança de 95%. Na avaliação das diferenças estatísticas entre os critérios eletrocardiográficos para HVE nos pacientes com e sem BCRE empregou-se o teste de McNemar pareado. O estudo da reprodutibilidade dos traçados do ECG foi realizado por três observadores que interpretaram 100 traçados retirados aleatoriamente da amostra. Com esse objetivo foram analisadas a amplitude das ondas R e S e duração do complexo QRS e utilizou-se do teste de Kappa.¹⁹ Para a verificação de significância estatística, em todas as comparações, foram considerados intervalos de confiança de 95% e $p < 0,05$. Todas as análises foram executadas em programa SPSS (versão 17.0, SPSS Inc., Chicago, IL EUA).

Resultados

Dos 2.240 participantes estudados, 684 eram do gênero masculino (30,5%) e 1.556 do feminino (69,5%), com idade média de $11,3 \pm 58,7$ anos. Desse total, 2.054 (91,7%) constituíram o grupo dos pacientes sem BCRE e 186 (8,3%) formavam o grupo de pacientes com BCRE. No grupo de pacientes sem BCRE, 46,8% tinham HVE, ao passo que no grupo com BCRE, 67,7% dos pacientes tinham HVE, conforme descrito na Tabela 1. Nessa casuística tivemos 11,8% (22/186) dos pacientes com BCRE com bloqueio divisional anterior esquerdo.

De acordo com a correlação de Pearson, houve, em ambos os grupos, associação significativa entre o IMVE e as variáveis eletrocardiográficas para a maioria dos critérios de HVE (Tabela 2). Todavia, as correlações entre os diversos critérios e o IMVE evidenciaram correlação moderada ou fraca, sugerindo que esses critérios têm baixa capacidade para explicar a presença da HVE, independentemente da presença do BCRE no traçado eletrocardiográfico. Não foram executadas as correlações entre o IMVE com o aumento do átrio esquerdo e o padrão “strain” por serem essas variáveis qualitativas.

Em relação à especificidade dos critérios eletrocardiográficos para a HVE, os pacientes com BCRE apresentaram alterações significativas com diminuições expressivas de valores. Os critérios de Sokolow-Lyon voltagem ($\geq 3,0$ mV e $\geq 3,5$ mV), a amplitude da onda R em aVL e o aumento do átrio esquerdo foram os que tiveram as menores reduções de especificidades. De forma interessante, isso ocorreu com inexpressiva alteração da sensibilidade (Tabelas 3 e 4). Nos critérios em que ocorreram aumentos substanciais dos índices de sensibilidade, como o de Cornell voltagem e Cornell voltagem produto, isso foi concomitante com a expressiva perda de especificidade, o que inviabiliza a aplicação desses critérios no cenário de ECG com presença de BRE.

Quanto ao estudo de reprodutibilidade, o nível de concordância entre os três observadores variou de 0,82 a 0,98, números considerados excelentes. A primeira cifra corresponde à duração do complexo QRS e a última à amplitude das ondas R e S respectivamente.

Discussão

A presença de HVE é preditora consistente de alto risco cardiovascular, independentemente de outras comorbidades.

Tabela 1 – Características da amostra de acordo com presença ou ausência de BCRE

Sem BCRE (n=2054)		Com BCRE (n=186)	
Idade	Homens / Mulheres	Idade	Homens / Mulheres
11,4±58,3	610 (29,7%) / 1444 (70,3%)	8,5±63,4	74 (39,8%) / 112 (60,2%)

Dados expressos como média e desvio padrão e n (%). BCRE: bloqueio completo de ramo esquerdo.

Tabela 2 – Correlação de Pearson entre o IMVE e os critérios eletrocardiográficos analisados

Variável	Sem BCRE (n=2054)	Com BCRE (n=186)
Cornell voltagem	0,400*	0,306*
Cornell duração	0,456*	0,392*
Sokolow-Lyon voltagem	0,404*	0,124
R de aVL	0,300*	0,141
QTc	0,085*	0,210*
Gubner-Ungerleider	0,536*	0,305*
(R _{máx} +S _{máx}) x dur QRS	0,546*	0,383*

* $p < 0,05$; IMVE: índice de massa do ventrículo esquerdo; BCRE: bloqueio completo de ramo esquerdo.

Tabela 3 – Sensibilidade das variáveis eletrocardiográficas para HVE em pacientes com e sem BCRE

Critério	Sem BCRE (n=2054)	Com BCRE (n=186)	p
	Sensibilidade (IC ^{95%})	Sensibilidade (IC ^{95%})	
Sokolow-Lyon voltagem ≥ 35 mm	12,5 (10,6-14,8)	12,7 (7,90-19,6)	ns
Sokolow-Lyon voltagem ≥ 30 mm	21,0 (18,5-23,6)	22,2 (15,8-30,8)	ns
Sokolow-Lyon duração ≥ 3710 mm.ms	7,6 (6,1-9,5)	46,8 (38,3-55,5)	*
Cornell Voltage ≥ 28 mm (h), ≥ 20 (m)	9,3 (7,6-11,3)	78,5 (67,6-86,5)	*
Cornell Voltage duração 2440 mm.ms	17,4 (15,2-19,9)	86,5 (79,4-91,4)	*
Gubner-Ungerleider ≥ 25 mm	33,2 (30,3-36,3)	59,5 (50,7-67,6)	*
RaVL ≥ 11 mm	10,0 (8,3-12,1)	11,9 (7,3-18,7)	ns
RaVL duração > 103 mm.ms	8,9 (7,3-10,9)	46,0 (37,5-54,7)	*
RaVL+SV3 > 16 mm (h), 4 mm (m)	40,9 (37,8-44,0)	88,1 (81,4-92,7)	*
QTc ≥ 440 ms	35,4 (32,4-38,5)	80,9 (73,2-86,8)	*
V6/V5 > 1	12,4 (10,5-14,7)	72,3 (72,3-86,1)	*
(Rm+Sm) produto ≥ 28 mm.ms	30,8 (28,0-33,8)	95,2 (90,0-97,8)	*
Átrio E aumentado	38,1 (35,1- 41,2)	32,5 (24,9-41,1)	ns
Padrão de "strain"	16,6 (14,4-19,1)	51,5 (42,9-60,1)	*

*elevação da sensibilidade com valor de $p < 0,05$; IC 95%: intervalo de confiança; ns: não significante; h: homem; m: mulher. BCRE: bloqueio completo de ramo esquerdo; HVE: hipertrofia ventricular esquerda.

Tabela 4 - Especificidade das variáveis eletrocardiográficas para HVE em pacientes com e sem BCRE

Critério	Sem BCRE (n=2054)	Com BCRE (n=186)	p
	Especificidade (IC ^{95%})	Especificidade (IC ^{95%})	
Sokolow-Lyon voltagem ≥ 35 mm	97,6 (96,5-98,3)	96,6 (88,6-99,0)	ns
Sokolow-Lyon voltagem ≥ 30 mm	92,4 (90,7-93,9)	88,3 (77,8-94,2)	ns
Sokolow-Lyon produto ≥ 3710 mm.ms	99,1 (98,4-99,5)	70,0 (57,4-80,1)	*
Cornell Voltagem	99,2 (98,5-99,6)	38,2 (29,8-47,3)	*
Cornell Voltagem produto ≥ 28 mm (h), ≥ 20 mm (m)	96,7 (95,5-97,6)	20,3 (12,0-32,2)	*
Gubner-Ungerleider ≥ 25 mV	91,1 (89,2-92,6)	61,6 (49,0-72,9)	*
RaVL ≥ 11 mm	97,0 (95,8-97,2)	96,6 (88,6-99,0)	ns
RaVL.durQRS > 103	98,5 (97,6-99,1)	71,6 (59,2-81,4)	*
RaVL+SV3 > 16 mm (h), 14 mm (m)	84,2 (81,9-86,2)	18,3 (10,5-29,9)	*
QTc ≥ 440 ms	70,2 (67,4-72,8)	25,0 (15,7-37,2)	*
V6 > V5	90,9 (89,0-92,5)	18,3 (10,5-29,9)	*
(Rm+Sm) produto ≥ 28 mm.ms	90,4 (88,5-92,0)	6,6 (2,6-15,9)	*
Átrio E aumentado	77,8 (75,2-80,2)	75,0 (62,7-84,2)	ns
Padrão de "strain"	97,7 (96,6-98,4)	50,0 (37,3-62,1)	*

*diminuição da especificidade com valor de $p < 0,05$; IC 95%: intervalo de confiança; ns: não significante; h: homem; m: mulher. BCRE: bloqueio completo de ramo esquerdo; HVE: hipertrofia ventricular esquerda.

Tanto em estudos clínicos quanto em epidemiológicos há clara relação entre HVE e eventos cardiovasculares adversos. Daí a importância de sua detecção precoce e, se possível, por meio de métodos diagnósticos de baixo custo e amplo acesso.

O ECG, inquestionavelmente, é um dos métodos mais utilizados na detecção da HVE, seja pelo baixo custo operacional ou por sua disponibilidade. O ECG, frequentemente, constitui em instrumento inicial de identificação de várias manifestações

cardiológicas. No cenário da HVE secundária à HAS é, indiscutivelmente, o exame mais custo-efetivo. Sabe-se, todavia, que diversos fatores interferem na precisão diagnóstica da HVE, especificamente a presença de distúrbios de condução, principalmente a do tipo BCRE que é um dos mais conhecidos a criar limitações para o diagnóstico da HVE.²⁰⁻²²

Nas últimas décadas, o ECO tornou-se exame de referência na avaliação da função e da massa do VE. Nesse sentido, é utilizado não apenas para a confirmação da presença de HVE, mas também de outras manifestações patológicas. Em contraposição ao ECG, o ECO constatou a limitação na identificação da HVE e propiciou o diagnóstico mais precoce e a abordagem mais agressiva das doenças associadas, como a HAS. Todavia, o ECG, não obstante sua relativa baixa sensibilidade, ainda é o exame mais usado para detecção da HVE em pacientes com hipertensão arterial. Isso se deve tanto à facilidade de realização como também à excelente reprodutibilidade inter e intraobservador. De forma distinta, o ECO, além de ser técnica de maior custo operacional, é extremamente dependente não só da qualidade do aparelho, como também do observador que interpreta as imagens.

Como o BCRE interfere em vários parâmetros eletrocardiográficos empregados no diagnóstico da HVE, avaliamos, neste estudo, os principais critérios utilizados pelo ECG nessa situação.²³ Considerando que o cálculo de massa do VE pressupõe coração com forma normal, elipsóide, os pacientes com órgãos dilatados foram excluídos. Para aumentar a homogeneidade na análise dos membros da amostra, utilizamos a IMVE para comparar indivíduos com diferentes composições corpóreas e, dessa maneira, obter valores que identificassem mais fidedignamente os grupos de alto risco para eventos cardiovasculares.²⁴⁻²⁶

A associação do IMVE com os critérios eletrocardiográficos para HVE mostrou correlação moderada ou fraca tanto nos pacientes com BCRE quanto naqueles sem BCRE. Entretanto, no grupo com BCRE os critérios de Sokolow-Lyon voltagem e RaVL, embora não apresentassem correlação significativa estatisticamente com o IMVE, foram aqueles com melhores desempenhos diagnósticos.

Nos pacientes com BCRE a sensibilidade variou de 12,7 a 95,2% e a especificidade de 6,6 a 96,6%. Os critérios eletrocardiográficos que utilizaram predominantemente a voltagem do complexo QRS apresentaram aumento da sensibilidade, mas à custa de grande redução da especificidade. Observou-se que os critérios que tiveram maiores aumentos da sensibilidade como os critérios de Cornell, RaVL duração, RaVL+SV₃ tiveram também maiores diminuições estatisticamente significantes da especificidade. Exceções apenas para os critérios de Sokolow-Lyon voltagem e RaVL. Esses últimos tiveram reduções discretas, não significativas, da especificidade.

De forma geral, houve redução da especificidade em maior ou menor intensidade em todos os critérios. Todavia, entre os critérios que demonstraram melhores desempenhos para detectar a HVE na presença do BCRE, destacou-se o critério de Sokolow-Lyon para voltagem

≥3,0mV com sensibilidade de 22,2% (IC 95% 15,8 - 30,8) e especificidade de 88,3% (IC 95% 77,8 - 94,2). Ressalva para o fato de esses valores não terem significância estatística. É conhecido que os dados de sensibilidade e especificidade estão relacionados à prevalência do fenômeno na amostra avaliada. Também é reconhecido que os pacientes hipertensos com BCRE geralmente são mais idosos e com mais tempo de doença. Isso explica por que no presente estudo o grupo de pacientes com BCRE apresentou prevalência de 67,7%. Já o grupo sem BCRE teve uma prevalência mais baixa (46,8%).

As razões para os diferentes desempenhos dos diversos critérios eletrocardiográficos não estão claras. Porém, se relacionam à especificidade dos parâmetros que compõem cada critério, aliados às limitações de um método, essencialmente decorrente da atividade elétrica do músculo cardíaco e, dedutivamente, correlacionado à alteração anatômica tridimensional. Por conseguinte, além das limitações específicas de cada critério em particular, há ainda características individuais da amostra estudada.

Conclusão

O BCRE modifica a sensibilidade e especificidade do ECG em detectar a HVE. Todavia, o melhor desempenho diagnóstico do ECG na presença de BCRE ocorreu com os critérios de Sokolow-Lyon voltagem e RaVL. Os demais critérios eletrocardiográficos apresentaram perdas expressivas da especificidade, tornando-os menos recomendáveis na presença desse distúrbio de condução. Por tratar-se de estudo realizado em população de hipertensos relativamente jovens e em acompanhamento ambulatorial, é necessário cuidado na extrapolação desses resultados para grupos de pacientes mais idosos e com doenças hipertensivas mais avançadas.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Burgos PFM, Bianco HT, Póvoa R; Obtenção de dados: Burgos PFM, Luna Filho B, Costa FA, Bombig MTN, Souza D, Bianco HT, Oliveira Filho JA, Póvoa R; Análise e interpretação dos dados: Burgos PFM; Redação do manuscrito: Burgos PFM, Bianco HT, Izar MCO, Fonseca FAH, Póvoa R; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Póvoa R.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado pela Capes.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Paula Freitas Martins Burgos pela Universidade Federal de São Paulo.

Referências

1. Levy D, Labib SB, Anderson KM, Christiansen JC, Kannel WB, Castelli WP. Determinants of sensitivity and specificity of electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy. Framingham Heart Study. *Circulation*. 1990;81(3):815-20.
2. Prineas RJ, Rautaharju PM, Grandits G, Crow R; MRFIT Research Group. Independent risk for cardiovascular disease predicted by modified continuous score electrocardiographic criteria for 6-year incidence and regression of left ventricular hypertrophy among clinically disease free men: 16-year follow-up for the multiple risk factor intervention trial. *J Electrocardiol*. 2001;34(2):91-101.
3. Petersen GV, Tikoff G. Left bundle branch block and left ventricular hypertrophy: electrocardiographic-pathologic correlations. *Chest*. 1971;59(2):174-7.
4. Casale PN, Devereux RB, Alonso DR, Campo E, Kligfield P. Improved sex-specific criteria of left ventricular hypertrophy for clinical and computer interpretation of electrocardiograms: validation with autopsy findings. *Circulation*. 1987;75(3):565-72.
5. Okin PM, Roman MJ, Devereux RB, Kligfield P. Electrocardiographic identification of increased left ventricular mass by simple voltage-duration products. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25(2):417-23.
6. Sokolow M, Lyon T. The ventricular complex in left ventricular hypertrophy as obtained by unipolar precordial and limb leads. *Am Heart J*. 1949;37(2):161-86.
7. Molloy T, Okin P, Devereux R, Kligfield P. Electrocardiographic detection of left ventricular hypertrophy by the simple QRS voltage-duration product. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20(5):1180-6.
8. Gubner R, Ungerleider HE. Electrocardiographic criteria of left ventricular hypertrophy: factors determining the evolution of the electrocardiographic patterns in hypertrophy and bundle branch block. *Arch Intern Med*. 1943;72(2):196-209.
9. Surawicz/Knilans. Chou's electrocardiography in clinical practice: adult & pediatric. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001.
10. Casale PN, Devereux RB, Kligfield P, Eisenberg RR, Miller DH, Chaudhary BS, Phillips MC. Electrocardiographic detection of left ventricular hypertrophy: development and prospective validation of improved criteria. *J Am Coll Cardiol*. 1985;6(3):572-80.
11. Koito H, Spodick DH. Accuracy of the RV6: RV5 voltage ratio for increased left ventricular mass. *Am J Cardiol*. 1988;62(13):985-7.
12. Mazzaro CL, Costa Fde A, Bombig MT, Luna Filho B, Paola AA, Carvalho AC, et al. Ventricular mass and electrocardiographic criteria of hypertrophy: evaluation of new score. *Arq Bras Cardiol*. 2008;90(4):227-31.
13. Levy D, Salomon M, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 1994;90(4):1786-93.
14. Miller DH, Eisenberg RR, Kligfield PD, Devereux RB, Casale PN, Phillips MC. Electrocardiographic recognition of left atrial enlargement. *J Electrocardiol*. 1983;16(1):15-22.
15. Schouten EG, Dekker JM, Meppelink P, Kok FJ, Vandenbroucke JP, Pool J. QT interval prolongation predicts cardiovascular mortality in an apparently healthy population. *Circulation*. 1991;84(4):1516-23.
16. Pastore CA, Pinho C, Germiniani H, Samesima N, Mano R, Grupi CJ, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre análise e emissão de laudos eletrocardiográficos (2009). *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(3 supl. 2):1-19.
17. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Feachskamp FA, Foster E, Pellika PA, et al; Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantifications. A report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the chamber quantifications writing group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(12):1440-63.
18. Mattar JA. A simple calculation to estimate body surface area in adults and its correlation with Du Bois formula. *Crit Care Med*. 1989;17(8):846-7.
19. Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educational Psychological Measurement*. 1960;20(1):37-67.
20. Bacharova L, Schoken D, Estes EH, Strauss D. The role of ECG in the diagnosis of left ventricular hypertrophy. *Curr Cardiol Rev*. 2014;10(3):257-61.
21. Petersen GV, Tikoff G. Left bundle branch block and left ventricular hypertrophy: electrocardiographic-pathologic correlations. *Chest*. 1971;59(2):174-7.
22. Baranowski R, Malek L, Prokopowicz D, Spiewack M, Misko J. Electrocardiographic diagnosis of the left ventricular hypertrophy in patients with left bundle branch block: is it necessary to verify old criteria? *Cardiol J*. 2012;19(6):591-6.
23. Rautaharju PM, Manolio TA, Siscovick D, Zhou SH, Gardin JM, Kronmal R, et al. Utility of new electrocardiographic models for left ventricular mass in older adults. The cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *Hypertension*. 1996;28(1):8-15.
24. Warner RA, Ariel Y, Gasperina MD, Okin PM. Improved electrocardiographic detection of left ventricular hypertrophy. *J Electrocardiol*. 2002;35(5):111-5.
25. Missouri CG, Forbat SM, Singer DR, Markandu ND, Underwood R, MacGregor GA. Echocardiography overestimates left ventricular mass: a comparative study with magnetic resonance imaging in patients with hypertension. *J Hypertens*. 1996;14(8):1005-10.
26. Reichek N, Helak J, Plappert T, Sutton MS, Weber KT. Anatomic validation of left ventricular mass estimates from clinical two-dimensional echocardiography: initial results. *Circulation*. 1983;67(2):348-52.

Tratamento Multiprofissional da Hipertensão Arterial Sistêmica em Pacientes Muito Idosos

Multiprofessional treatment of high blood pressure in very elderly patients

Luciana Muniz Sanches Siqueira Veiga Jardim, Thiago Veiga Jardim, Weimar Kunz Sebba Barroso de Souza, Camila Dutra Pimenta, Ana Luiza Lima Sousa, Paulo César Brandão Veiga Jardim

Liga de Hipertensão Arterial da Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO - Brasil

Resumo

Fundamento: Indivíduos com mais de 80 anos, denominados muito idosos, são encontrados com uma frequência crescente com o envelhecimento da população mundial. Não há estudos com essa população avaliando a intervenção multidisciplinar no tratamento da hipertensão arterial sistêmica (HAS) e algumas comorbidades associadas.

Objetivo: Avaliar o efeito do tratamento multiprofissional em hipertensos muito idosos acompanhados em serviço especializado.

Métodos: Estudo de coorte longitudinal retrospectivo em serviço multidisciplinar para o tratamento de HAS do centro-oeste brasileiro. Incluídos pacientes com 80 anos ou mais em junho de 2015. Coletados dados da primeira (V1) e última consulta (Vf). Avaliadas variáveis antropométricas, pressão arterial (PA), função renal, medicamentos em uso, hábitos de vida, comorbidades e eventos cardiovasculares, comparando V1 com Vf. Foram considerados controlados os valores de PA inferiores a 140 mmHg para pressão sistólica e inferiores a 90 mmHg para a pressão diastólica. Análise estatística realizada com software SPSSR versão 21.0. Considerados significativos valores de $p < 0,05$.

Resultados: Analisados 71 pacientes, com tempo médio de seguimento de 15,22 anos, 26,8% sexo masculino e idade média em V1 de 69,2 anos e, em Vf, de 84,53 anos. Houve uma redução significativa nos valores médios de PA sistólica (157,3 x 142,1 mmHg; $p < 0,001$) e diastólica (95,1 x 77,8 mmHg; $p < 0,001$), com aumento nas taxas de controle da PA entre V1 e Vf (36,6 x 83,1%; $p < 0,001$). O número de drogas anti-hipertensivas se elevou (1,49 x 2,85; $p < 0,001$), com incremento no uso de inibidores de ECA (22,5 x 46,5%; $p = 0,004$), bloqueadores do receptor de angiotensina (4,2 x 35,2%; $p < 0,001$) e bloqueadores dos canais de cálcio (18,3 x 67,6%; $p < 0,001$). Houve uma redução nos valores de colesterol total (217,9 x 191 mg/dl; $p < 0,001$) e LDL colesterol (139,6 x 119,0 mg/dl; $p < 0,001$) e piora da taxa de filtração glomerular (62,5 x 45,4 ml/min; $p < 0,001$).

Conclusão: A intervenção multiprofissional em pacientes hipertensos muito idosos reduziu os valores de PA e aumentou a taxa de controle da mesma, com uma otimização do tratamento medicamentoso. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(1):53-59)

Palavras-chave: Hipertensão; Idoso de 80 anos ou mais; Equipe de Assistência ao Paciente; Envelhecimento; Estudos de Coortes.

Abstract

Background: As the world population ages, patients older than 80 years, known as very elderly, are more frequently found. There are no studies in this age group aimed at analyzing the multidisciplinary intervention in the treatment of systemic arterial hypertension (SAH) and some comorbidities.

Objectives: To assess the effect of a multidisciplinary approach in very elderly hypertensives cared for at a specialized service.

Methods: Longitudinal retrospective cohort study in a multidisciplinary service specialized in the SAH treatment in the Brazilian West-Central region. Patients aged 80 years and older by June 2015 were included. Data from the first (V1) and last visit (Vf) were assessed. Anthropometric variables, blood pressure (BP), renal function, pharmacological treatment, lifestyle, comorbidities and cardiovascular events were studied, comparing data from V1 and Vf. Controlled BP was defined as systolic blood pressure (SBP) lower than 140 mm Hg and diastolic blood pressure (DBP) lower than 90 mm Hg. Statistical analyses were performed with SPSSR software, version 21.0. Values of $p < 0,05$ were considered significant.

Results: Data of 71 patients were assessed with a mean follow-up time of 15,22 years. Their mean age at V1 was 69.2 years, and, at Vf, 84.53 years, and 26.8% of them were males. There was a significant reduction in mean SBP (157.3 x 142.1 mm Hg; $p < 0,001$) and DBP (95.1 x 77.8 mm Hg; $p < 0,001$), with an increase in BP control rates from V1 to Vf (36.6 x 83.1%; $p < 0,001$). The number of antihypertensive drugs used increased (1.49 x 2.85; $p < 0,001$), with an increase in the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors (22.5 x 46.5%; $p = 0,004$), angiotensin II receptor blockers (4.2 x 35.2%; $p < 0,001$) and calcium-channel blockers (18.3 x 67.6%; $p < 0,001$). There was a reduction in total cholesterol (217.9 x 191 mg/dl; $p < 0,001$) and LDL-cholesterol (139.6 x 119.0 mg/dl; $p < 0,001$), but worsening of the glomerular filtration rate (62.5 x 45.4 mL/min; $p < 0,001$).

Conclusion: The multidisciplinary intervention in very elderly hypertensives increased BP control rate, with optimization of the pharmacological treatment. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(1):53-59)

Keywords: Hypertension; Aged, 80 and over; Patient Care. Team; Aging; Cohort Studies.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Thiago Veiga Jardim •

Rua B20 Qd 13b Lt 7. CEP 74885-614, Jardins Paris, Goiânia, GO - Brasil

E-mail: thiagoveiga@cardiol.br, thiagoloirin@hotmail.com

Artigo recebido em 19/05/16, revisado em 29/07/16, aceito em 13/09/16

DOI: 10.5935/abc.20160196

Introdução

Ao analisarmos do ponto de vista cronológico, são considerados idosos indivíduos com 65 anos ou mais de idade vivendo em países desenvolvidos, ou com 60 anos ou mais em países em desenvolvimento.¹ Dentro desse grupo etário, são chamados *oldest old*, *very elderly* ou “muito idosos” aqueles que já alcançaram a oitava década de vida.²

O envelhecimento, independentemente dos fatores étnicos, sociais e culturais inerentes a cada população, está associado a uma maior probabilidade do aparecimento de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) secundárias a mudanças morfofisiológicas e funcionais e ao estilo de vida.³

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é a DCNT mais predominante entre os idosos.⁴ Sua prevalência aumenta progressivamente com o envelhecimento, e é considerada o principal fator de risco modificável para doenças cardiovasculares na população geriátrica.⁵ Existe uma relação direta e linear da pressão arterial (PA) com a idade, sendo a prevalência de HAS superior a 60% na faixa etária acima de 65 anos.⁶

Como a HAS é uma síndrome clínica multifatorial, contar com a contribuição da equipe multiprofissional de apoio ao hipertenso é conduta desejável, sempre que possível.^{7,8} A equipe multiprofissional pode ser constituída por todos os profissionais que lidam com pacientes hipertensos^{9,10} e é recomendada por diretrizes nacionais e internacionais.^{11,12}

No paciente hipertenso muito idoso, não existem estudos do nosso conhecimento que comprovem o benefício do tratamento multiprofissional.

O objetivo deste trabalho é avaliar o resultado do tratamento multiprofissional em pacientes hipertensos muito idosos em seguimento regular em um serviço de referência em tratamento multidisciplinar da hipertensão arterial.

Métodos

O estudo foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Médica Humana e Animal (CEP) da instituição (protocolo n.º 700.942 de 26/06/2014).

Analizados retrospectivamente os dados de pacientes muito idosos em acompanhamento regular em um serviço multiprofissional de referência para o tratamento de HAS da região Centro-Oeste do Brasil.

Trata-se de um serviço existente há mais de 20 anos, com enfoque em assistência, ensino e pesquisa, com acompanhamento multiprofissional de pacientes hipertensos. Conta com uma equipe de médicos (cardiologistas, endocrinologistas e nefrologistas), enfermeiros, nutricionistas, fisioterapeutas, professores de educação física, psicólogos e musicoterapeutas. Os pacientes são acompanhados com intervalos máximos entre as consultas de três meses, independentemente da área de saúde responsável pelo atendimento. Além disso, atividades de educação e promoção de saúde com os pacientes vinculados ao serviço são realizadas rotineiramente.

A equipe médica tem a função de avaliar a sintomatologia, os hábitos de vida, as medicações em uso, realizar um exame

físico completo, interpretar os exames complementares realizados e estabelecer a conduta. Tal conduta inclui a prescrição de medicações e de medidas não farmacológicas, a solicitação de exames complementares e o agendamento das consultas de retorno, com a definição do intervalo e para qual profissional será feito o retorno. Além disso, em caso de descompensação de condições clínicas identificada na consulta médica, ocorre encaminhamento para atendimento em pronto-socorro ou internação.

A equipe de enfermagem realiza a avaliação de sintomatologia, sinais vitais, medicações em uso e hábitos de vida. Orienta em relação à adesão ao tratamento tanto nos aspectos medicamentosos quanto não medicamentosos. Define o intervalo de retorno nas consultas de enfermagem e encaminha os pacientes para o atendimento médico quando necessário ou em casos de intervalos superiores a seis meses desde a última consulta médica.

O grupo de nutricionistas realiza um atendimento com enfoque em aspectos não farmacológicos do atendimento, especificamente a parte alimentar. Realiza-se uma anamnese alimentar e avaliam-se dados antropométricos e sinais vitais. A conduta visa à orientação alimentar com grande ênfase na restrição de sal e prescrição de dietas nos casos pertinentes.

As outras áreas da saúde que atuam no serviço não realizam atendimentos formais, mas uma série de intervenções educativas e de promoção de saúde com os pacientes hipertensos do serviço enfocando suas áreas da atuação. Os fisioterapeutas e professores de educação física atuam em reuniões periódicas com os pacientes na sala de espera ou agendadas previamente em que enfocam a importância da prática regular de atividade física e medidas de prevenção de lesões e quedas, além de promoverem atividades físicas assistidas em grupo para os pacientes. Da mesma forma, as equipes de psicologia e musicoterapia atuam principalmente na sala de espera do serviço com orientações e intervenções visando à redução de estresse e melhora do ambiente de espera.

Nesse serviço, os atendimentos são registrados em ficha padronizada desde o início de suas atividades há mais de 20 anos, com preenchimento mandatório por todos os profissionais de campos objetivos, garantindo a confiabilidade e a reprodutibilidade dos dados ao longo dos anos de seguimento.

Incluídos pacientes com 80 anos completos ou mais em junho de 2015, desde que houvesse o registro de pelo menos três consultas ao longo do seguimento no serviço. Foram coletados os dados da primeira consulta no serviço, já com diagnóstico de HAS, porém em tratamento convencional (não multiprofissional) em outros serviços de saúde da região. Esses dados foram comparados com os resultados encontrados na última consulta registrada no prontuário, após a instituição do tratamento multiprofissional, independentemente do tempo decorrido entre as duas.

As metas para os tratamentos instituídos aos pacientes muito idosos seguiram as recomendações das diretrizes nacionais vigentes à época em que tal tratamento estava sendo instituído. Tal orientação pauta as condutas adotadas no serviço desde o início de suas atividades e modifica-se conforme tais diretrizes são atualizadas e sofrem alterações.

Artigo Original

Foram considerados controlados valores de PA inferiores a 140 mmHg para pressão sistólica (PAS) e inferiores a 90 mmHg para a pressão diastólica (PAD), conforme recomendações das diretrizes nacionais.¹¹

A coleta de informações nos prontuários incluiu:

Dados antropométricos:

- Peso, altura e cálculo do índice de massa corporal (IMC) através da fórmula estabelecida por QUETELET ($IMC = \text{Peso em kg} / \text{Altura}^2 \text{ em metro}$).

Pressão arterial:

- As medidas foram realizadas com aparelhos de coluna de mercúrio após 5 minutos de repouso, sendo efetuadas duas medidas, com intervalo de 2 minutos, no membro superior, com o indivíduo na posição sentada e com o braço apoiado. Para fins de análise dos dados, considerou-se a média das duas últimas medidas registradas no atendimento.

Dados laboratoriais:

- Função renal com registro da creatinina;
- Cálculo do clearance de creatinina pela fórmula de MDRD;¹³
- Glicemia de jejum e perfil lipídico: colhidos após 12 horas de jejum e seguindo a recomendação da não ingestão de bebida alcoólica nas 48 horas antecedendo a coleta. O método utilizado para dosagem do colesterol total (CT), HDL colesterol (HDL), triglicérides séricos (TG) e da glicemia plasmática foi o colorimétrico-enzimático. O valor do LDL colesterol (LDL) foi estimado pela Fórmula de Friedewald¹⁴ onde $LDL = CT - (HDL + TG/5)$.

Medicações em uso:

- Drogas anti-hipertensivas: analisando o número das medicações e suas classes;
- Outras drogas: estatinas e ácido acetilsalicílico.

Hábitos de vida:

- Tabagismo: fumante ou não fumante;
- Etilismo: consome ou não bebida alcoólica;
- Sedentarismo:
 - sedentário – sem qualquer atividade física de lazer
 - não sedentário – algum tipo de atividade física de lazer.

Comorbidades associadas:

- Diagnóstico de dislipidemia e diabetes mellitus.

Eventos cardiovasculares:

- Infarto agudo do miocárdio (IAM) – registro em prontuário de IAM confirmado por resumo de alta hospitalar e/ou marcadores de necrose tecidual alterados;

- Acidente vascular cerebral (AVC) – registro em prontuário confirmado por resumo de alta hospitalar e/ou exame de imagem sugestivo de evento cerebrovascular;
- Necessidade de revascularização cirúrgica do miocárdio ou angioplastia – registro em prontuário confirmado por resumo de alta, relatório de cirurgião e/ou laudo de angioplastia.

Banco de dados e análise estatística

Os dados foram armazenados em banco de dados próprio, estruturado no programa Excel (Microsoft) e analisados comparativamente. A análise estatística foi realizada através do Software SPSS (*Statistical Package of Social Science*, versão 21.0, Chicago, IL, EUA). O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para analisar se as variáveis contínuas apresentavam distribuição normal. O teste *t* de Student pareado foi usado para comparar as variáveis numéricas do estudo, expressas em média e desvio padrão. A análise comparativa das variáveis qualitativas foi realizada utilizando o teste de McNemar. Foram considerados significantes valores de $p < 0,05$.

Resultados

Foram estudados 71 pacientes muito idosos em acompanhamento regular no serviço. O tempo médio de seguimento do grupo foi de 15,22 anos (mínimo de 3 meses e máximo de 23,5 anos), sendo que 85,9% dos pacientes foram acompanhados por mais de 5 anos e apenas 2 pacientes por menos de 1 ano.

Os pacientes do sexo masculino representaram 26,8% da amostra, sendo que a idade média do grupo estudado na primeira visita (V1) era 69,2 anos (mínimo de 57 e máximo de 91 anos), chegando a 84,53 anos (mínimo de 80 e máximo de 94 anos) na última visita (Vf).

A taxa de controle da PA inicial, com o tratamento convencional, que era de 36,6% ($n=26$), passou para 83,1% ($n=59$) ($p < 0,001$).

Os valores médios de PA diminuíram de forma significativa ao longo do tempo de seguimento, com um incremento no número de anti-hipertensivos utilizados, assim como uma otimização nas classes de drogas anti-hipertensivas prescritas. Essa otimização caracterizou-se por um aumento na utilização das classes de drogas consideradas de primeira linha [inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA) e bloqueadores de canais de cálcio (BCC)] (Tabelas 1 e 2).

Dentro da análise do tratamento medicamentoso, ao compararmos a prescrição inicial com a final, encontramos um aumento significativo tanto no uso de estatinas (1,4% x 52,1%; $p < 0,001$) quanto no uso de ácido acetilsalicílico (11,3% x 39,4%; $p < 0,001$).

A análise das variáveis laboratoriais evidenciou uma melhora no CT e no LDL, após a instituição do tratamento multiprofissional, com uma ressalva em relação à taxa de filtração glomerular, que piorou ao longo do seguimento (Tabela 3).

Tabela 1 – Valores médios de pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) e número médio de drogas anti-hipertensivas na visita inicial (V1) e na final (Vf). Goiânia-GO

	V1 (n=71)	Vf (n=71)	p
PAS (mmHg)	157,3 ± 21,5	142,1 ± 20,9	<0,001
PAD (mmHg)	95,1 ± 13,9	77,8 ± 10,8	<0,001
Número de drogas	1,49 ± 0,9	2,85 ± 1,2	<0,001

Teste t de Student de amostras relacionadas; significativo – $p < 0,05$; valores expressos em médias ± desvios padrões.

Tabela 2 – Distribuição das classes de drogas anti-hipertensivas na visita inicial (V1) e na final (Vf). Goiânia – GO

	V1	Vf	p
Diuréticos	53,5% (38)	60,6% (43)	0,511
IECA	22,5% (16)	46,5% (33)	0,004
BRA	4,2% (3)	35,2% (25)	<0,001
BCC	18,3% (13)	67,6% (48)	<0,001
BB	16,9% (12)	16,9% (12)	-
Espironolactona	0	5,63% (4)	0,125
Outros	29,6% (21)	16,9% (12)	0,078

Teste de McNemar; significativo $p < 0,05$; valores expressos em percentual e números absolutos; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueador do receptor de angiotensina; BCC: bloqueador de canal de cálcio; BB: betabloqueador.

Tabela 3 – Valores médios das variáveis laboratoriais na visita inicial (V1) e na final (Vf). Goiânia – GO

	V1	Vf	p
CT (mg/dl)	217,9 ± 40,5	191 ± 37,3	<0,001
HDL (mg/dl)	47,7 ± 9,8	47,3 ± 11,5	0,772
LDL (mg/dl)	139,6 ± 30,9	119,0 ± 33,2	<0,001
Triglicérides (mg/dl)	135,04 ± 66,85	122,48 ± 50,7	0,101
Glicemia (mg/dl)	102,5 ± 46,9	103,82 ± 29,7	0,819
TFG (ml/min)	62,5 ± 25,7	45,4 ± 15,2	<0,001

Teste t de Student de amostras relacionadas; significativo – $p < 0,05$; valores expressos em médias ± desvios padrões. CT: colesterol total; HDL: HDL colesterol; LDL: LDL colesterol; TFG: taxa de filtração glomerular.

Na avaliação dos hábitos de vida, não houve modificação na prevalência de tabagismo (5,6% x 1,4%; $p = 0,250$) e sedentarismo (14,1% x 8,5%; $p = 0,388$), mas houve uma redução significativa na prevalência do etilismo com o tratamento multiprofissional (11,3% x 1,4%; $p = 0,039$).

O IMC dos pacientes diminuiu ao longo do seguimento, passando de 27,01 kg/m² para 25,6 kg/m², com $p = 0,001$.

Em relação às comorbidades estudadas, encontrou-se um aumento no número de pacientes diabéticos (8,5% x 28,2%; $p < 0,001$). Houve aumento no número de dislipidêmicos (66,2% x 74,6%; $p = 0,345$), mas não estatisticamente significativo para dislipidemia. Apenas dois eventos cardiovasculares ocorreram na população estudada ao longo do tempo de acompanhamento.

Discussão

Diversos estudos nacionais e internacionais^{7-10,15} já demonstraram a superioridade do controle da PA com o tratamento multiprofissional quando comparado ao tratamento convencional. Essa evidência, entretanto, não está disponível para o hipertenso muito idoso. Este estudo evidenciou um aumento significativo na taxa de controle da PA, com 83,1% dos pacientes hipertensos muito idosos em acompanhamento no serviço multidisciplinar, apresentando níveis tensionais controlados ao final do seguimento. Esses dados superam em muito as taxas de controle da PA em pacientes hipertensos muito idosos analisados em variados contextos clínicos. Dados epidemiológicos norte-americanos, por exemplo, demonstraram taxas de

controle de PA nessa faixa etária de 30,4%, entre 1988 e 1994, e de 53,1%, entre 2005 e 2010.¹⁶

O tratamento multiprofissional do hipertenso muito idoso reduziu os níveis de PAS em cerca de 15 mmHg e de PAD em 17 mmHg. Essa redução mais acentuada da PAD quando comparada à PAS já foi demonstrada em outros estudos com populações muito idosas.^{17,18} Da mesma forma, o incremento no número de drogas anti-hipertensivas ao longo do tempo de seguimento, encontrado neste estudo, também é reportado em outras análises de seguimento de idosos hipertensos.¹⁹

Uma característica marcante do tratamento medicamentoso observada neste levantamento diz respeito à otimização do esquema terapêutico adotado ao longo dos anos de seguimento. Tal achado, caracterizado pelo aumento do uso de drogas de primeira linha como IECA, BRA e BCC, sugere uma boa qualidade no atendimento prestado, com um direcionamento do tratamento medicamentoso para as recomendações das diretrizes mais atuais.^{11,12}

Outro dado relevante ao considerarmos o tratamento medicamentoso diz respeito à utilização crescente de estatinas e ácido acetilsalicílico no grupo estudado ao longo do seguimento. Esse dado também indica uma excelência no tratamento conduzido por equipe multidisciplinar, também norteador por diretrizes de prevenção de eventos cardiovasculares.^{20,21}

Em relação aos achados laboratoriais, demonstrou-se uma redução significativa nos valores de CT e LDL, mesmo com o envelhecimento da população estudada. Tal achado pode ser explicado pelo aumento na utilização de estatinas. Por outro lado, mesmo com uma redução significativa da PA, a taxa de filtração glomerular piorou ao longo dos mais de 15 anos de seguimento. Esse é mais um achado que pode ser explicado pelo envelhecimento da população estudada, uma vez que a perda da função renal é sabidamente progressiva a partir dos 40 anos.²²

Os hábitos de vida dessa população de muito idosos modificaram-se pouco. Tal padrão é esperado em uma população de octogenários, uma vez que a idade é um dos grandes limitadores nas mudanças dos hábitos de vida.^{23,24} Apesar disso, houve uma redução significativa no tabagismo no grupo avaliado.

O envelhecimento está associado no cenário nutricional a declínio da desnutrição e aumento expressivo da prevalência de obesidade.^{25,26} Obesidade não é simplesmente o aumento de peso, mas sim o excesso da gordura corporal. O envelhecimento está associado ao aumento da massa gordurosa e mudanças no seu padrão de distribuição, com aumento de 20% a 30% na gordura corporal total (2% a 5%/década, após os 40 anos).^{27,28} A redução do IMC observada já foi demonstrada em estudos de seguimento de pacientes idosos,²⁹ porém traduz uma avaliação superficial do estado nutricional dos indivíduos idosos, quando lançamos mão apenas do IMC.

Dentre as comorbidades consideradas no estudo, o aumento significativo nos novos casos de diabetes foi demonstrado e reproduz o que encontramos em estudos de seguimento longo de pacientes hipertensos.^{29,30}

É um achado condizente com o caráter degenerativo do diabetes, já amplamente demonstrado em estudos observacionais, mesmo em não idosos.^{31,32}

Um dado extremamente interessante e que merece investigações futuras é o número reduzido de eventos no grupo estudado. Mesmo em pacientes muito idosos e com um tempo de seguimento prolongado, apenas dois eventos cardiovasculares ocorreram. Talvez um indicativo de que o tratamento multiprofissional possa ser capaz de reduzir desfechos cardiovasculares em indivíduos muito idosos.

Uma das limitações deste estudo está em seu caráter retrospectivo. Entretanto, o fato de a coleta dos dados ter sido realizada em um serviço estruturado desde a sua concepção para a geração de conhecimento científico ameniza essa limitação. No serviço em questão, a estrutura do prontuário de atendimento é objetiva e o preenchimento dos campos obrigatórios é exaustivamente treinado por toda a equipe. Com isso a capacidade de gerar dados confiáveis, mesmo não sendo de forma prospectiva, fica garantida.

Além disso, o tempo de seguimento dos pacientes foi não homogêneo na amostra. Por isso um número mínimo de três consultas no serviço foi considerado como critério de inclusão, garantindo um comprometimento mínimo do paciente com o serviço, assim como um atendimento por pelo menos dois profissionais de diferentes áreas da saúde dentro dessas três consultas. Além disso, uma análise mais detalhada desse tempo de seguimento mostra que a imensa maioria dos pacientes (85,9%) foi submetida ao tratamento multiprofissional por pelo menos 5 anos.

Outra limitação foi a ausência de um grupo controle. Não foi realizada a comparação com um grupo semelhante, pois toda a nossa população de pacientes é submetida ao mesmo tratamento multidisciplinar. A comparação que fazemos é do momento inicial em um serviço multidisciplinar, momento em que os pacientes já estão em tratamento anti-hipertensivo não multidisciplinar, com o momento final, após a instituição do tratamento multiprofissional. A utilização de um grupo controle seria a metodologia ideal para a realização de tal trabalho, entretanto a forma como a pesquisa compara de forma indireta dois padrões de tratamento em um grupo populacional pouco estudado e de difícil acompanhamento deve ser destacada. Trata-se de um estudo gerador de hipóteses, uma vez que a abordagem multiprofissional para pacientes hipertensos muito idosos não foi avaliada sob nenhuma metodologia. Além disso, os resultados extremamente positivos encontrados servirão como estímulo para que tal metodologia de tratamento seja melhor estudada e implementada de forma mais abrangente.

As perspectivas de investigação de intervenções multiprofissionais em hipertensos muito idosos são inúmeras e extremamente promissoras, como demonstrado neste estudo. Os dados encontrados sugerem que, assim como os outros subgrupos de pacientes hipertensos, os muito idosos também se beneficiam de uma estratégia de tratamento multifacetada, e que valoriza os diversos aspectos da doença e do ser humano, oferecendo a mais completa e efetiva terapia possível.

Conclusões

A intervenção multiprofissional em pacientes hipertensos muito idosos reduziu a PA e aumentou a sua taxa de controle, com a otimização do tratamento medicamentoso instituído.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados, Análise estatística, Obtenção de financiamento, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Jardim LMSSV, Jardim TSV, Souza WKS, Pimenta CD, Sousa ALL, Jardim PCBV.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Goiás.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de Dissertação de Mestrado de Luciana Muniz Sanches Siqueira Veiga Jardim pela Universidade Federal de Goiás.

Referências

- Organização Mundial de Saúde. (OMS). The uses of epidemiology in the study of the elderly. Geneva; 1984.
- Panagiotakos DB, Chrysoshoou C, Siasos G, Zisimos K, Skoumas J, Pitsavos C, et al. Sociodemographic and lifestyle statistics of oldest old people (>80 Years) living in Ikaria Island: the Ikaria Study. *Cardiol Res Pract*. 2011;2011:679187.
- Gottlieb MG, Schwanke CH, Gomes I, Cruz IB. Longevity and aging in Rio Grande do Sul state: a historical, ethnic and morbi-mortality profile of elderly people. *Rev Bras Geriatr Gerontol*. 2011;14(2):365-80.
- Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006;3(11):e442.
- World Health Organization (WHO). Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva; 2011. [Access in 2016 Jan 10]. Available from: http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report2010/en/
- World Health Organization (WHO). The global burden of disease: 2004 update. Geneva; 2008. [Access in 2016 Jan 10]. Available from: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/
- Proia KK, Thota AB, Njie GJ, Finnie RK, Hopkins DP, Mukhtar Q, et al; Community Preventive Services Task Force. Team-based care and improved blood pressure control - a community guide systematic review. *Am J Prev Med*. 2014;47(1):86-99.
- Fortuna RJ, Nagel AK, Rose E, McCann R, Teeters JC, Quigley DD, et al. Effectiveness of a multidisciplinary intervention to improve hypertension control in an urban underserved practice. *J Am Soc Hypertens*. 2015;9(12):966-74.
- Glynn LG, Murphy AW, Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Interventions used to improve control of blood pressure in patients with hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Mar 17;(3):CD005182.
- Carter BL, Rogers M, Daly J, Zheng S, James PA. The potency of team-based care interventions for hypertension: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2009;169(19):1748-55.
- Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de Hipertensão; Sociedade Brasileira de Nefrologia. [VI Brazilian Guidelines on Hypertension]. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(1 Suppl):1-51. Erratum in: *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(4):553.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al; Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31(7):1281-357.
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999;130(6):461-70.
- Friedewald WT, Levi RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoproteins cholesterol in plasma without use of the ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18(6):499-502.
- Walsh JM, McDonald KM, Shojania KG, Sundaram V, Nayak S, Lewis R, et al. Quality improvement strategies for hypertension management: a systematic review. *Med Care*. 2006;44(7):646-57.
- Berlowitz DR. Hypertension control in the elderly: too much of a good thing? *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014;16(4):265-66.
- Duprez D. Treatment of isolated systolic hypertension in the elderly Expert Rev Cardiovasc Ther. 2012;10(11):1367-73.
- Beckett N, Peters R, Tuomilehto J, Swift C, Sever P, Potter J, et al; HYVET Study Group. Immediate and late benefits of treating very elderly people with hypertension: results from active treatment extension to Hypertension in the Very Elderly randomised controlled trial. *BMJ*. 2011;344:d7541.
- Bohlender J, Nussberger J, Bohlender B. CO-10: are hospitalised patients aged 90 years and over treated well for hypertension? Lessons from a prospective survey. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2015;64 Suppl 1:S7.
- Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. [V Brazilian Guidelines on Dyslipidemias and Prevention of Atherosclerosis]. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(4 Suppl 1):1-20.
- Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S1-45. Erratum in: *Circulation*. 2015;132(25):e396; *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S46-8.
- Fernandes NM, Fernandes N, Magacho EJ, Bastos MG. Nomogram for estimating glomerular filtration rate in elderly people. *J Bras Nefrol*. 2015;37(3):379-81.
- Rolandi E, Frisoni GB, Cavedo E. Efficacy of lifestyle interventions on clinical and neuroimaging outcomes in elderly. *Ageing Res Rev*. 2016;25:1-12.
- Abdelhafiz AH, Sinclair AJ. Diabetes, nutrition, and exercise. *Clin Geriatr Med*. 2015;31(3):439-51.
- World Health Organization. (WHO). Diet, nutrition and prevention of chronic diseases. Report of the joint WHO/FAO expert consultation. Geneva; 2003.
- Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Coordenação-Geral da Política de Alimentação e Nutrição. Guia alimentar para a população

Artigo Original

- brasileira: promovendo a alimentação saudável. Brasília; 2006. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).
27. Tchernof A, Despres JP. Pathophysiology of human visceral obesity: An update. *Physiol Rev*. 2013; 93(1):359-404.
28. Heiat A, Vaccarino V, Krumholz HM. An evidence based assessment of federal guidelines for overweight and obesity as they apply to elderly persons. *Arch Intern Med*. 2001;161(9):1194-203.
29. Nguyen QT, Anderson SR, Sanders L, Nguyen LD. Managing hypertension in the elderly: a common chronic disease with increasing age. *Am Health Drug Benefits*. 2012;5(3):146-53.
30. Twito O, Frankel M, Nabriski D. Impact of glucose level on morbidity and mortality in elderly with diabetes and pre-diabetes. *World J Diabetes*. 2015;6(2):345-51.
31. Al-Saeed AH, Constantino MI, Molyneaux L, D'Souza M, Limacher-Gisler F, Luo C, et al. An inverse relationship between age of type 2 Diabetes onset and complication risk and mortality: the impact of youth-onset type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39(5):823-9.
32. Imamura F, O'Connor L, Ye Z, Mursu J, Hayashino Y, Bhupathiraju SN, et al. Consumption of sugar sweetened beverages, artificially sweetened beverages, and fruit juice and incidence of type 2 diabetes: systematic review, meta-analysis, and estimation of population attributable fraction. *BMJ*. 2015 Jul 21;351:h3576.

Intervenção de Estilo de Vida na Síndrome Metabólica e seu Impacto na Qualidade de Vida: Um Estudo Controlado Randomizado

Lifestyle Intervention on Metabolic Syndrome and its Impact on Quality of Life: A Randomized Controlled Trial

Patrícia Pozas Saboya,² Luiz Carlos Bodanese,² Paulo Roberto Zimmermann,² Andreia da Silva Gustavo,² Fabricio Edler Macagnan,¹ Ana Pandolfo Feoli,² Margareth da Silva Oliveira²

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA;¹ Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS)², Porto Alegre, RS - Brasil

Resumo

Fundamento: Programas de intervenção em estilo de vida podem reduzir a prevalência de síndrome metabólica (SM) e, portanto, diminuir o risco de doença cardíaca, um dos principais problemas de saúde pública da atualidade.

Objetivo: Comparar os efeitos de três tipos de abordagem para programas de mudança no estilo de vida visando à redução dos parâmetros metabólicos, assim como identificar seu impacto na qualidade de vida (QV) de indivíduos com SM.

Métodos: Estudo randomizado controlado incluindo 72 indivíduos com SM com idade de 30 a 59 anos, que foram randomizados em três grupos de intervenção multidisciplinar [Intervenção Padrão (IP) - grupo controle; Intervenção em Grupo (IG); e Intervenção Individual (II)] por 12 semanas. O desfecho primário foi a mudança nos parâmetros metabólicos, e o secundário, a melhora nas medidas de QV em três momentos: condição basal, aos 3 e aos 9 meses.

Resultados: As intervenções IG e II resultaram em uma significativa redução em índice de massa corporal, circunferência abdominal e pressão arterial sistólica, e em melhoras da QV aos 3 meses, embora significativamente associadas com o domínio 'capacidade funcional'. Tais mudanças, entretanto, não permaneceram 6 meses após o final da intervenção. Depressão e ansiedade associaram-se significativamente com pior QV, embora sem efeito na resposta à intervenção.

Conclusão: A intervenção multidisciplinar, em especial em grupo, pode ser uma estratégia efetiva e economicamente possível para controlar os parâmetros metabólicos de SM e melhorar a QV quando comparada à IP, mesmo em uma relação de dose-efeito. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(1):60-69)

Palavras-chave: Síndrome Metabólica; Estilo de Vida; Qualidade de Vida; Doenças Cardiovasculares; Prevenção; Fatores de Risco.

Abstract

Background: Lifestyle intervention programs can reduce the prevalence of metabolic syndrome (MetS) and, therefore, reduce the risk for cardiac disease, one of the main public health problems nowadays.

Objective: The aim of this study was to compare the effects of three types of approach for lifestyle change programs in the reduction of metabolic parameters, and to identify its impact on the quality of life (QOL) of individuals with MetS.

Methods: A randomized controlled trial included 72 individuals with MetS aged 30-59 years. Individuals were randomized into three groups of multidisciplinary intervention [Standard Intervention (SI) - control group; Group Intervention (GI); and Individual Intervention (II)] during 12 weeks. The primary outcome was change in the metabolic parameters, and secondarily, the improvement in QOL measures at three moments: baseline, 3 and 9 months.

Results: Group and individual interventions resulted in a significant reduction in body mass index, waist circumference, systolic blood pressure at 3 months and the improvement of QOL, although it was significantly associated with the physical functioning domain. However, these changes did not remain 6 months after the end of intervention. Depression and anxiety were significantly associated with worse QOL, although they showed no effect on the response to intervention.

Conclusion: Multidisciplinary intervention, especially in a group, might be an effective and economically feasible strategy in the control of metabolic parameters of MetS and improvement of QOL compared to SI, even in a dose-effect relationship. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(1):60-69)

Keywords: Metabolic Syndrome; Life Style; Quality of Life; Cardiovascular Diseases; Prevention; Risk Factors.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Patrícia Pozas Saboya •

Av. Ipiranga, 6690 / 300 - CEP 90610-000, Jardim Botânico, RS - Brasil

E-mail: patricia.saboya@acad.pucrs.br; ppozassaboya@terra.com.br

Artigo recebido em 08/04/16; revisado em 13/09/16; aceito em 13/09/16.

DOI: 10.5935/abc.20160186

Introdução

A síndrome metabólica (SM), considerada um conjunto complexo de fatores de risco cardiovascular relacionado à gordura abdominal e resistência insulínica, tem aumentado progressivamente, apresentando forte associação com alta morbimortalidade cardiovascular^{1,2} e prevalência estimada em torno de 23,7%, de acordo com os critérios do III Painel de Tratamento de Adultos.³ As principais recomendações para prevenção e tratamento da SM são mudanças no estilo de vida através de uma abordagem multifatorial baseada em educação, prática regular de exercício físico e dieta saudável, assim como estratégias farmacológicas.¹

Estudos mostraram que programas para mudança no estilo de vida incluindo orientação nutricional e prática supervisionada de exercício físico foram eficientes para o cumprimento dos objetivos propostos no tratamento da SM.^{4,5} Entretanto, poucos estudos usam essa abordagem multifatorial em suas intervenções, incluindo todos os principais aspectos da intervenção.⁶⁻¹⁰

Além disso, um número crescente de estudos enfatiza a significativa associação entre SM e comprometimento da qualidade de vida (QV),¹¹⁻¹³ podendo tal associação ser preditiva de mortalidade.¹⁴ Por outro lado, poucos estudos intervencionais confirmam a associação entre SM e QV, mostrando melhora nos componentes de SM, seguida por melhor escore de QV após intervenção de mudança no estilo de vida,^{7-10,15-17} em até 24 meses de seguimento.⁷

Além disso, outros estudos, ainda que inconclusivos, relataram associação entre depressão, ansiedade e SM. Enquanto alguns estudos mostraram a associação entre SM e depressão,¹⁸⁻²¹ outros revelaram associação apenas entre SM e ansiedade.^{22,23} Por isso, o presente estudo realizou análise da prevalência dessas situações clínicas para identificar se existe influência dessas variáveis na recuperação ou melhora da condição metabólica.

A avaliação das estratégias de prevenção e tratamento, assim como da relação entre SM e QV, devido à sua relevância, complexidade e possibilidade de tratamento, vem recebendo pouca atenção na literatura médica. Assim, este estudo teve por objetivo testar três diferentes programas para mudança de estilo de vida com uma abordagem multidisciplinar, visando à redução dos parâmetros metabólicos e melhora da QV na população de um país em rápido desenvolvimento.

Métodos

Participantes

Um ensaio randomizado controlado foi conduzido no Centro de Reabilitação do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (HSL-PUCRS), um hospital universitário geral no sul do Brasil, e registrado no Registro de Ensaio Clínico Brasileiro (REBEC, número RBR9wz5fc).

Critérios de inclusão: medida da circunferência abdominal (CA) > 88 cm para mulheres e > 102 cm para homens, acompanhada de pelo menos dois dos seguintes critérios: a) pressão arterial sistólica (PAS) $\geq$ 130 mmHg, pressão arterial

diastólica (PAD) $\geq$ 85 mmHg; b) triglicerídeos (TGL): $\geq$ 150 mg/dL; c) colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-C): < 40 mg/dL para homens e < 50 mg/dL para mulheres;¹ e d) glicemia de jejum (GJ): $\geq$ 100 mg/dL.²

Critérios de exclusão: a) contraindicação absoluta de atividade física devido a problemas musculoesqueléticos, neurológicos, vasculares, pulmonares e cardíacos; b) gravidez; c) diagnóstico de distúrbios psiquiátricos graves, significativo comprometimento cognitivo, avaliado pelo Mini Exame do Estado Mental (escores abaixo de 24 como ponto de corte); d) não disponibilidade para participar do programa.

Procedimentos

Indivíduos recrutados por propaganda em jornais, rádio e websites participaram de uma reunião de triagem, quando foram informados sobre os objetivos e critérios de inclusão e exclusão do estudo. Após a identificação daqueles que poderiam participar do estudo, eles foram consecutivamente randomizados para os três tipos de intervenção para mudança no estilo de vida, através de simples randomização 1:1:1. Esse procedimento ocorreu sucessivamente em quatro ondas até que se atingisse o tamanho da amostra.

Após a randomização, cada indivíduo foi informado quanto aos procedimentos envolvidos no estudo, específicos de cada programa, e assinou o termo de consentimento livre e informado previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS (número 10/05153). As entrevistas iniciais foram marcadas, assim como as seguintes, de acordo com o programa de intervenção sorteado. Todas as entrevistas e intervenções foram previamente confirmadas por telefone e realizadas pelos pesquisadores, que haviam sido submetidos a treinamento de padrão de qualidade para coleta de dados e procedimentos de intervenção.

Intervenção padrão

A intervenção padrão (IP), considerada neste estudo como o grupo controle, foi a intervenção não farmacológica recomendada pelas principais diretrizes para conduta clínica na SM. Os voluntários nesse grupo tinham duas consultas: na condição basal e aos 3 meses. As consultas foram realizadas individualmente pela equipe de enfermagem: a primeira para orientação padrão sobre exercício, dieta e cuidados pessoais, de acordo com as diretrizes. O programa dietético foi baseado em modelo de dieta saudável do Ministério da Saúde brasileiro²⁴ e no programa de cuidados pessoais, focado na administração dos medicamentos usados e nos cuidados gerais de saúde. A segunda consulta abordou a facilidade e a dificuldade para se seguir as recomendações para mudança nos hábitos alimentares e prática regular de exercício.

Intervenção em grupo

O grupo de intervenção em grupo (IG) trabalhou a mudança no estilo de vida através da discussão de temas predefinidos sobre educação em saúde, focados nos principais fatores de risco cardiovascular considerados modificáveis e associados com SM, assim como a motivação para mudança comportamental, baseada no modelo

transteórico de mudança.²⁵ As consultas do grupo IG ocorreram semanalmente por 1 hora e 45 minutos, tendo sido coordenadas por uma equipe com um profissional de psicologia, um de enfermagem, um de fisioterapia e um de nutrição. Durante os primeiros 45 minutos, os voluntários discutiram um tópico de saúde proposto pela equipe. Logo após, discutiram e testaram estratégias para mudança de hábitos alimentares e prática regular de exercício, que pudessem ser incluídas na rotina dos voluntários, conforme a motivação do grupo. Os grupos eram compostos de 10 a 12 indivíduos.

Intervenção individual

Os voluntários no grupo de intervenção individual (II) participaram de consultas semanais individuais com as equipes de psicologia e nutrição, e praticaram exercício regularmente com a equipe de fisioterapia.

Intervenção nutricional: baseada nas necessidades de cada participante conforme o que precisasse ser mudado, respeitando-se as condições intrínsecas e extrínsecas do processo de mudança de hábitos alimentares. Durante as consultas semanais, mediu-se o peso corporal e avaliou-se a adesão ao programa dietético através de um breve recordatório alimentar de 24 horas. Além disso, as possíveis dificuldades de adesão às estratégias, assim como os objetivos acordados na consulta anterior, eram constantemente registrados e monitorados. Os temas relacionados à SM foram desenvolvidos com base em um programa predefinido e abordados individualmente, visando a melhorar a compreensão e a adesão às estratégias para mudança de hábitos alimentares.

Intervenção psicológica: baseada no modelo transteórico de mudança,²⁵ adaptado para o modelo individual, que trabalhou os diferentes estágios de mudança com base em um programa estruturado, com objetivos predefinidos, e em processos de mudança específica. Utilizaram-se folhetos que foram preenchidos pelos voluntários.

Intervenção física: realizada em esteira, com 36 sessões de 60 minutos contínuos cada, frequência de três vezes por semana e intensidade do exercício ajustada de acordo com a frequência cardíaca (FC) recomendada para cada indivíduo. A faixa de treinamento variou de 75% a 85% da FC máxima, avaliada pelo teste de esforço gradual (GXT). Durante o exercício físico, monitoraram-se a pressão arterial, a FC e os sintomas de alterações cardiovasculares. A velocidade e a inclinação foram constantemente ajustadas para manter a FC dentro da faixa de treinamento.

Medidas

Todos os grupos foram avaliados na condição basal, ao final das intervenções (3 meses) e 6 meses mais tarde (9 meses). A avaliação compreendeu aspectos físicos, metabólicos, comportamentais e psicológicos dos indivíduos estudados.

Dados sociodemográficos

Os dados sobre identificação pessoal, aspectos psicossociais e de saúde, como diagnóstico, medicações

usadas e estilo de vida (tabagismo, consumo de álcool, atividade física), foram coletados em entrevistas individuais, usando-se um questionário estruturado.

Consumo de álcool: masculino, até 30 ml de etanol/dia; feminino, até 15 ml de etanol/dia.²⁶

Atividade física: exercício pelo menos uma vez por semana em oposição a nenhum exercício, o último caracterizando um estilo de vida sedentário.

Parâmetros clínicos

A avaliação do perfil antropométrico incluiu a medida da CA com uma fita não extensível milimetrada na altura do maior diâmetro abdominal,²⁷ do peso corporal e da altura para o cálculo do índice de massa corporal (IMC). O peso corporal foi medido com os indivíduos descalços e vestindo roupas leves, usando-se uma balança Cauduro® de 160kg adequadamente calibrada. A altura foi medida com o antropômetro vertical Sunny®. Foram tomadas três medidas consecutivas da pressão arterial, de acordo com recomendação da Diretriz Americana de Hipertensão.²⁶

Parâmetros laboratoriais

Amostras de sangue foram coletadas após jejum para análise dos marcadores bioquímicos. Plasma e soro foram separados e armazenados a -80°C para análises posteriores no laboratório do HSL-PUCRS. Foram realizados os exames de GJ, colesterol total, HDL-C e TGL, sendo o colesterol da lipoproteína de baixa densidade determinado indiretamente.

Depressão e ansiedade

Essas variáveis foram medidas através de *Adult Self-Report* (ASR),²⁸ uma escala auto-administrada com 126 itens, que visa a identificar os aspectos da função adaptativa de adultos com idades entre 19 e 59 anos, identificando problemas comportamentais e emocionais e maior incidência de distúrbios psicopatológicos, como ansiedade e depressão. O escore varia de 0 a 100, sendo que os mais altos indicam maior número de problemas comportamentais. Indivíduos com escores acima de 60 na escala de internalização, que são limítrofes (*borderline*) ou estão em tratamento medicamentoso, foram classificados como deprimidos ou ansiosos.

Qualidade de vida

A QV foi analisada usando-se o Questionário de Qualidade de Vida SF-36²⁹ que avalia a QV de indivíduos em relação a suas doenças. Consiste em 36 perguntas divididas nos oito domínios seguintes: capacidade funcional; limitação por aspectos físicos; dor corporal; estado geral de saúde; vitalidade; aspectos sociais; limitação por aspectos emocionais; e saúde mental. Esses domínios foram resumidos nos Sumários do Componente Físico e do Componente Mental (PCS e MCS, respectivamente). Os escores variam de 0 a 100 para cada domínio, os mais altos indicando melhor QV.

Análise estatística

Para $\alpha = 0,05$, poder de 90% e estimando-se uma diferença entre as médias de CA de 0.9 unidades de desvio-padrão, calculou-se uma amostra de 27 voluntários em cada grupo. Para uma perda máxima de 20%, o tamanho da amostra passou a 34 voluntários por grupo.

Os dados quantitativos foram descritos como média e desvio-padrão. As variáveis categóricas foram expressas como números absolutos e porcentagens. Os dados quantitativos foram comparados usando-se ANOVA de 1 via para os três grupos e o teste *t* para dois grupos. Para os dados categóricos, usaram-se os testes do qui-quadrado e exato de Fisher, quando necessário. Para avaliação dos desfechos, componentes da SM e escores de QV, considerando-se ajuste para fatores de confusão, utilizaram-se análise de covariância e regressão

linear múltipla. Além disso, usou-se análise de covariância para comparações aos 3 e 9 meses, ajustando-se para as medidas da condição basal e outros fatores de confusão. Os resultados foram submetidos a análise estatística usando-se o programa SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*), versão 21, com um nível α de significância de 5%.

Resultados

Este estudo incluiu 72 indivíduos que concluíram a intervenção, divididos em três grupos: IP, 19; IG, 25; e II, 28 (Figura 1). Os indivíduos que não completaram o estudo e aqueles que permaneceram no estudo apresentavam características similares quanto a cor da pele, estado civil e IMC. No entanto, um maior número de mulheres tinha nível educacional baixo (dados não apresentados).

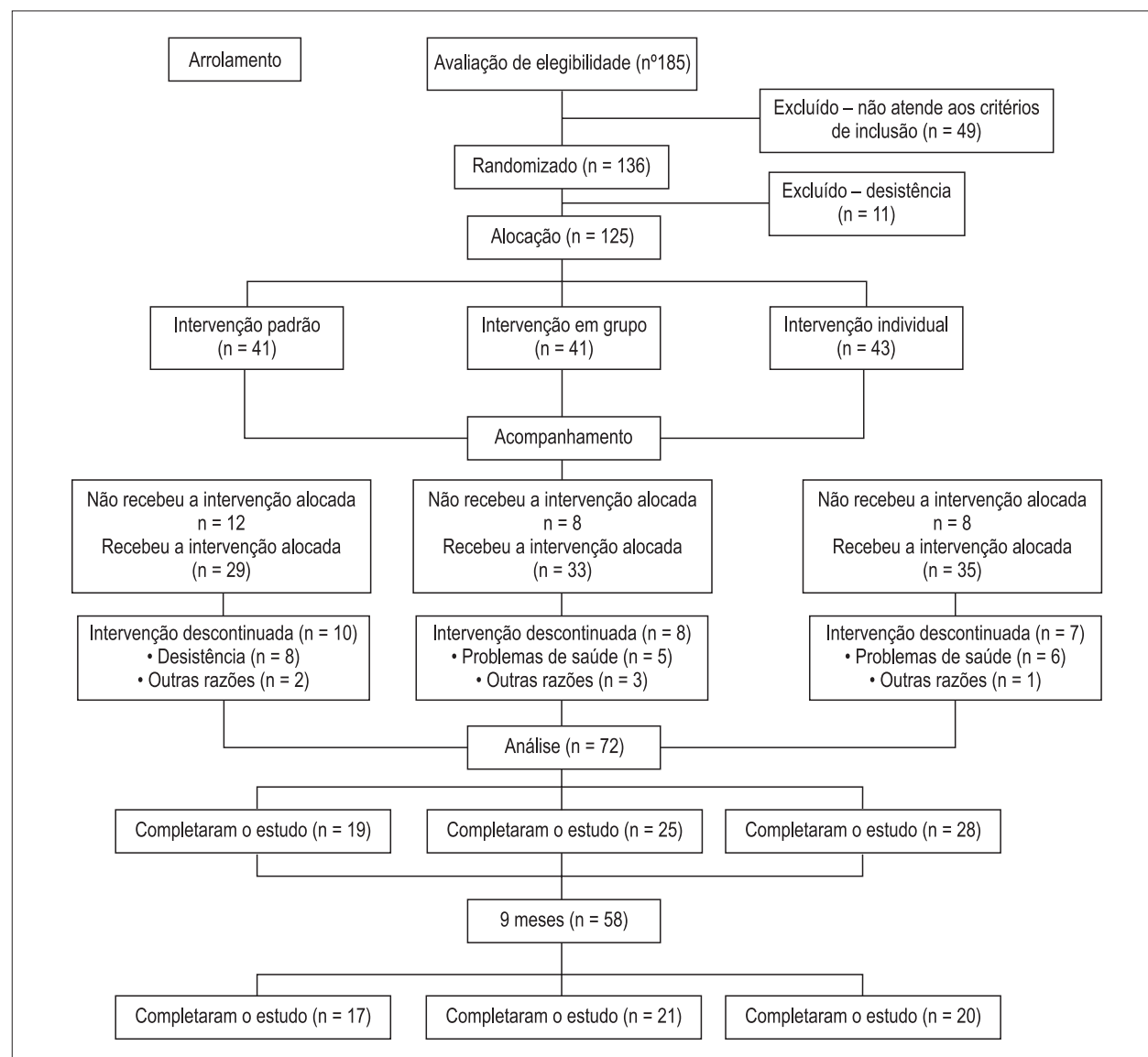


Figura 1 – Fluxograma dos participantes do estudo.

Tabela 1 – Características basais dos participantes do estudo

Características	IP n=19	IG n=25	II n=28	p
Idade, anos	52,1±7,2	50,9±7,7	51,6±5,6	0,831 [*]
Mulher, n (%)	7 (36,8)	13 (52,0)	20 (71,4)	0,055 [†]
Cor branca, n (%)	17 (89,5)	23 (92,0)	24 (85,7)	0,763 [†]
Estado civil, n (%)				0,768 [†]
Com companheiro	12 (66,7)	15 (71,4)	17 (68,0)	
Solteiro	3 (16,7)	5 (23,8)	6 (24,0)	
Viúvo	3 (16,7)	1 (4,8)	3 (16,7)	
Nível educacional, n (%)				0,424 [†]
4 anos de estudo	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,6)	
5 a 8 anos de estudo	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,6)	
9 ou mais anos de estudo	19 (100,0)	25 (100,0)	26 (92,9)	
Sedentarismo, n (%)	11 (57,9)	16 (64,0)	21 (75,0)	0,442 [†]
Tabagismo, n (%)	0 (0,0)	2 (8,0)	1 (3,6)	0,305 [†]
Uso de álcool, n (%)	0 (0,0)	2 (8,0)	2 (7,1)	0,280 [†]
IMC, kg/m ²	33,5±4,1	35,1±3,6	33,7±3,2	0,283 [*]
Componentes de SM				
CA (cm)	112,6±8,3	112,9±10,0	110,7±7,2	0,605 [*]
PAS (mmHg)	132,6±10,3	131,8±15,2	135,5±13,5	0,577 [*]
PAD (mmHg)	90,6±10,3	89,7±12,7	89,2±11,6	0,922 [*]
TGL (mg/dL)	174,6±60,2	266,5±227,0	200,4±84,9	0,101 [*]
HDL-C (mg/dL)	46,4±8,9	47,7±11,3	48,2±14,1	0,872 [*]
SF-36				
Capacidade funcional	76,8±20,6	74,8±18,1	77,0±17,2	0,898 [*]
Aspectos físicos	75,0±35,4	77,1±26,5	86,6±30,0	0,365 [*]
Dor corporal	62,8±21,9	63,6±21,5	70,9±22,8	0,369 [*]
Estado geral de saúde	73,2±14,8	72,8±18,3	72,0±18,6	0,973 [*]
Vitalidade	58,9±22,9	61,0±22,7	58,9±22,0	0,933 [*]
Aspectos sociais	82,4±23,5	78,3±23,8	80,8±16,3	0,810 [*]
Aspectos emocionais	80,7±25,6	72,0±39,3	70,2±38,8	0,600 [*]
Saúde mental	71,6±18,8	71,7±22,8	68,9±16,8	0,842 [*]
Sumário do componente físico	46,8±8,5	47,2±6,8	49,9±5,5	0,227 [*]
Sumário do componente mental	50,2±10,2	48,9±14,1	47,1±9,7	0,664 [*]

*ANOVA; †: teste do qui-quadrado; IP: intervenção padrão; IG: intervenção em grupo; II: intervenção individual; IMC: índice de massa corporal; SM: síndrome metabólica; CA: circunferência abdominal; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; TGL: triglicerídeos; HDL-C: colesterol da lipoproteína de alta densidade; SF-36: Questionário de Qualidade de Vida SF-36.

Como mostrado na Tabela 1, a população estudada apresentava um maior número de mulheres, de indivíduos de cor branca e de alto nível educacional. Os grupos apresentavam distribuições similares em termos de características gerais e dos componentes de SM e QV, sem diferenças estatisticamente significativas na condição basal.

A Tabela 2 mostra os componentes de SM nos três grupos de intervenção. Embora tenha havido redução em TGL, GJ e PAD, apenas IMC, CA e PAS apresentaram significativa redução em suas médias após 12 semanas. Em comparação com a condição basal, apenas a II associou-se a significativa redução nos níveis de PAS. Por outro lado, com relação a IMC e CA, os grupos de IG e de II mostraram

Tabela 2 – Comparações dos parâmetros metabólicos entre os 3 grupos aos 3 e 9 meses por ANCOVA

Variáveis	IP		IG		II		p	p *
	Mês 3 (n=19)	Mês 9 (n=17)	Mês 3 (n=25)	Mês 9 (n=21)	Mês 3 (n=28)	Mês 9 (n=20)		
Componentes de SM								
IMC (Kg/m²)	33,7±0,3	33,2±0,4	33,3±0,3	33,5±0,4	32,2±0,2	32,4±0,4	<0,001	0,144
CA (cm)	110,2±1,2	108,0±1,3	108,5±1,0	108,0±1,1	105,4±1,0	106,4±1,1	0,009	0,522
PAS (mmHg)	134,3±2,8	132,9±3,9	130,6±2,5	128,8±3,3	120,6±2,3	124,6±3,6	0,001	0,330
PAD (mmHg)	86,4±2,5	85,6±2,2	84,6±2,2	82,8±1,8	80,9±2,0	80,7±1,9	0,199	0,263
TGL (mg/dl)	215,0±14,5	182,1±19,7	203,6±12,8	210,7±16,1	176,2±12,3	203,4±15,9	0,103	0,539
HDL-C (mg/dl)	43,6±1,4	45,2±1,7	48,0±1,2	47,4±1,4	46,9±1,2	46,3±1,4	0,060	0,616
GJ (mg/dl)	111,0±4,3	112,3±5,3	107,7±3,6	106,9±4,4	99,5±3,7	105,6±4,3	0,108	0,600

p: Significância estatística aos 3 meses; p *: significância estatística aos 9 meses; IP: intervenção padrão; IG: intervenção em grupo; II: intervenção individual; SM: síndrome metabólica; IMC: índice de massa corporal; CA: circunferência abdominal; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; TGL: triglicerídeos; HDL-C: colesterol da lipoproteína de alta densidade; GJ: glicemia de jejum.

significativa redução em seus escores médios, tendo a IG sido mais eficaz na redução do IMC (Figura 2).

Quanto aos escores de QV, quase todos os domínios em todos os tipos de intervenção mostraram um aumento em seus escores médios após 12 semanas. Entretanto, apenas a ‘capacidade funcional’ mostrou significativa associação ($p=0,024$), embora ‘estado geral de saúde’ tenha apresentado significância limítrofe. Em comparação com a condição basal, em quase todos os domínios do SF-36, a melhora da QV foi maior no grupo de II, embora sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Quanto aos escores PCS e MCS, não houve diferença significativa após a intervenção. Da mesma forma, os grupos não diferiram significativamente, ainda que o grupo de II tenha ensejado maior aumento no MCS (Tabela 3).

No entanto, esses resultados relativos à melhora dos parâmetros metabólicos, assim como da QV, não foram mantidos 6 meses após o final da intervenção.

As prevalências de ansiedade e depressão foram 41,7% e 22,2%, respectivamente. Quanto aos parâmetros metabólicos, não houve associação significativa dos componentes de SM com depressão e ansiedade. Quanto à QV, indivíduos com ansiedade tiveram escores médios mais baixos em todos os domínios do SF-36 em comparação àqueles sem ansiedade, embora com significância apenas em cinco domínios (Tabela 4).

Entre indivíduos com depressão, além dos escores médios de QV mais baixos, todos os domínios de QV, à exceção de ‘capacidade funcional’ e ‘saúde geral’, apresentaram diferença significativa quando comparados aos de indivíduos sem depressão (Tabela 4). Quanto à influência de ansiedade e depressão na resposta à intervenção, o presente estudo demonstrou que apenas depressão teve um efeito negativo significativo nos escores do domínio ‘limitação por aspectos emocionais’, a despeito da ausência de diferença estatística entre os grupos analisados. Os componentes de SM, assim

como os demais domínios de QV, não tiveram associação com depressão e ansiedade.

Discussão

Este estudo testou três tipos de intervenção multidisciplinar para mudança no estilo de vida em indivíduos com SM, acompanhados por 9 meses, para determinar seus efeitos na redução dos parâmetros metabólicos e na melhora da QV. Os resultados sugerem que os grupos de IG e de II associaram-se com significativa redução de IMC e CA, embora apenas o grupo de II apresentasse associação significativa com mais baixos níveis de PAS, confirmando em parte a hipótese previamente levantada. Foi motivo de surpresa que o grupo de IG tenha reduzido o IMC mais do que o de II. Como em estudo prévio,³⁰ demonstrando que a orientação padrão não foi suficiente para operar mudanças no estilo de vida e nos fatores de risco cardiovascular, o grupo de IP, ainda que mostrando leve redução na CA, não obteve resultados positivos quanto à melhora dos outros parâmetros metabólicos ou melhora estatisticamente significativa em QV, tendo os grupos de II e de IG apresentado melhor resposta à intervenção. Embora o grupo de IG tenha apresentado menor redução na CA do que o de II, e considerando que uma redução de 3 cm já melhora significativamente os fatores de risco cardiometabólico,³¹ a IG provou ser eficaz, pois promoveu uma redução de 4,4 cm.

À semelhança de relatos anteriores,^{7-9,15} este estudo demonstrou que a intervenção em estilo de vida produziu efeitos benéficos nos parâmetros metabólicos, em especial em perda de peso e CA, sendo a média da redução de CA no grupo de II similar à encontrada em indivíduos submetidos a um programa intensivo de intervenção em estilo de vida.⁸ Entretanto, o presente estudo, incluindo todas as intervenções, não mostrou efeito estatisticamente significativo em GJ, TGL,³² PAD e HDL-C.^{8,32} Embora este estudo tenha demonstrado melhora na QV nos dois grupos ao final da intervenção, à semelhança de estudos anteriores,^{7-10,15-17,32} apenas o

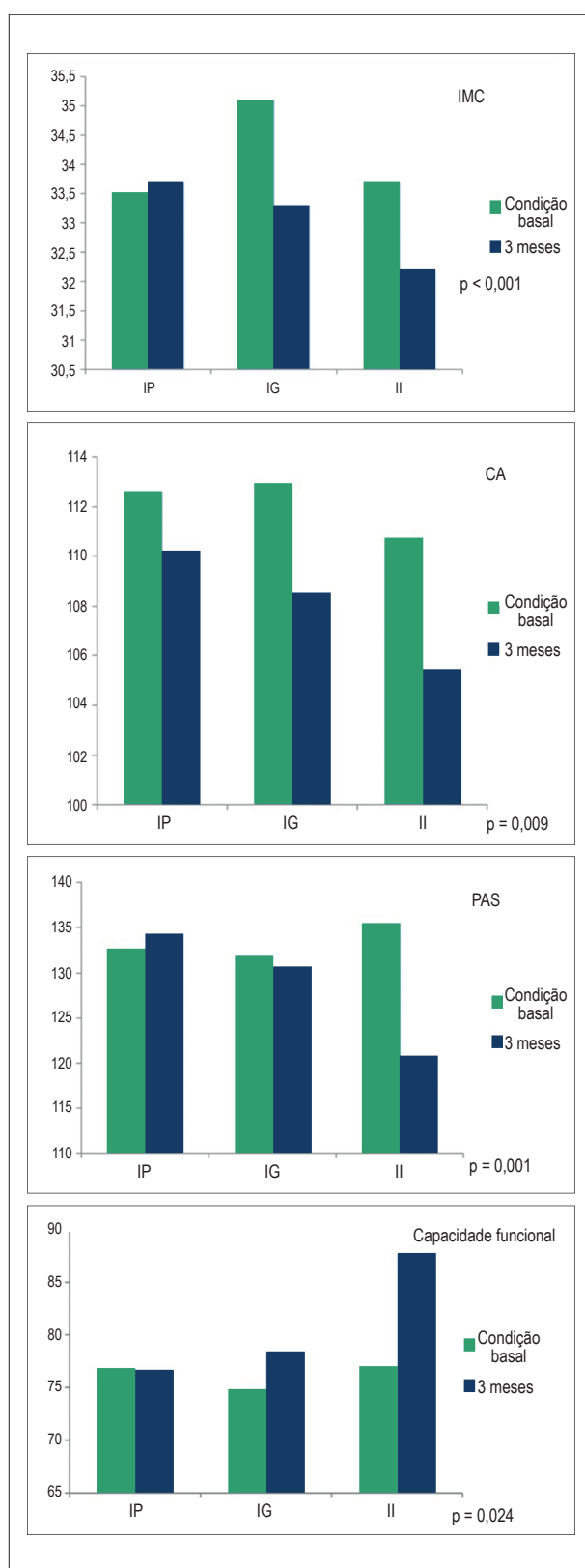


Figura 2 – Medidas de índice de massa corporal (IMC), circunferência abdominal (CA), pressão arterial sistólica (PAS) e capacidade funcional na condição basal e aos 3 meses de intervenção. IP: intervenção padrão; IG: intervenção em grupo; II: intervenção Individual.

domínio ‘capacidade funcional’, também relatado em outros estudos,^{7,10} apresentou significativa associação. Entretanto, em contraste com a maioria dos estudos demonstrando que a melhora da QV se mantém após a intervenção por um período de 12,⁹ 24¹⁷ e até 36 meses,⁷ este estudo não mostrou a permanência de tal efeito uma vez finda a intervenção.³² Como não existem estudos comparando as diferentes abordagens para intervenção em estilo de vida individual ou em grupo em SM, o achado de maior efeito na maioria dos domínios de QV no grupo de II sugere que o resultado possa ser atribuído à intensidade da intervenção. Isso ocorre porque, conforme os resultados de estudos comparando tipos de intervenção relacionados a intensidade (moderada x intensa), indivíduos participando de programas mais intensos mostraram resultados significativamente melhores para redução de peso³³ e na maior parte dos domínios de QV.⁸ Da mesma forma, não foi possível concluir se essa melhora na QV pode estar relacionada com perda de peso, devido à relação entre aumento de IMC e comprometimento da QV,³⁴ ou com melhora na condição física,¹⁶ ou com ambas.¹⁰

Outra importante contribuição deste estudo foi ter demonstrado a influência de depressão e ansiedade na redução de escores para a maioria dos domínios de QV para indivíduos com SM. Estudos já mostraram a associação de SM com depressão e ansiedade,¹⁸⁻²³ mas apenas poucos analisaram seu impacto na QV.³⁵ Ainda que não tenha havido significativa influência dessas variáveis na resposta à intervenção, merece atenção, pois essas situações clínicas levam ao comprometimento da QV, justificando a importância da realização de um rastreamento para depressão e ansiedade em indivíduos com SM.

Este estudo fornece dados preliminares de que um programa de IG possa apresentar resultados similares aos de um programa de II, e, por essa razão, possa ser uma importante estratégia de prevenção, embora seus efeitos não tenham se mantido após a intervenção. Parece, portanto, importante realizar acompanhamento regular, assim como medidas que encorajem os indivíduos a continuar a mudança no estilo de vida para manter tais efeitos. Além disso, programas em grupo para mudança no estilo de vida parecem ser uma estratégia de intervenção alternativa com a melhor relação custo-benefício no manuseio dos parâmetros metabólicos, assim como da QV, de indivíduos com essa importante condição clínica atualmente.

Um fator limitante neste estudo foi a taxa de desistência, que impediu o uso de análise de intenção de tratar. Embora essa taxa tenha sido similar nos grupos de IG e de II, o grupo de IP apresentou alta taxa de desistência. Uma possível explicação seria o fato de que a IP não teria atendido às expectativas dos indivíduos, que esperavam um novo tipo de intervenção. Embora a desistência tenha ocorrido durante o acompanhamento, os indivíduos que não completaram o estudo não apresentaram significativas diferenças quando comparados àqueles que permaneceram no estudo, o que pode ter minimizado o efeito dessas perdas. Outro fator limitante refere-se ao período relativamente curto da intervenção (12 semanas). Embora esse tenha sido o período usado em outros estudos, os parâmetros metabólicos e a melhora da QV poderiam ter se mantido se a intervenção durasse mais.

Tabela 3 – Comparações dos domínios de qualidade de vida entre os 3 grupos aos 3 e 9 meses por ANCOVA

Variáveis	IP		IG		II		p	p *
	Mês 3 (n=19)	Mês 9 (n=17)	Mês 3 (n=25)	Mês 9 (n=21)	Mês 3 (n=28)	Mês 9 (n=20)		
SF-36								
CF	76,7±3,5	76,8±4,5	78,3±3,0	78,5±4,1	87,7±2,8	75,3±4,1	0,024	0,865
AF	83,6±5,3	86,5±9,0	92,1±4,7	73,7±8,1	88,4±4,4	82,7±8,2	0,488	0,543
DC	72,8±5,0	70,5±5,4	73,3±4,4	65,9±4,8	79,3±4,2	61,7±5,1	0,511	0,513
SG	79,6±2,8	79,5±3,9	78,0±2,5	76,2±3,5	85,8±2,3	78,8±3,6	0,057	0,799
VT	69,5±3,1	66,9±4,5	71,2±2,7	64,3±4,1	77,6±2,6	68,9±4,2	0,096	0,732
AS	84,2±4,2	78,9±5,3	87,2±3,6	78,5±4,8	92,7±3,5	81,2±5,1	0,272	0,922
AE	88,8±6,8	79,6±7,3	80,2±5,9	87,9±6,6	88,4±5,6	81,7±6,7	0,522	0,676
SaM	77,8±3,0	72,9±3,9	76,1±2,6	77,3±3,5	82,7±2,5	75,1±3,6	0,163	0,708
PCS	49,2±1,5	50,3±2,3	50,6±1,3	46,7±2,0	51,8±1,3	47,2±2,2	0,444	0,477
MCS	53,2±1,8	49,8±2,2	52,2±1,6	52,5±2,0	55,2±1,5	52,4±2,1	0,377	0,606

p: Significância estatística aos 3 meses; p *: significância estatística aos 9 meses; IP: intervenção padrão; IG: intervenção em grupo; II: intervenção individual; SF-36: Questionário de Qualidade de Vida SF-36; CF: capacidade funcional; AF: aspectos físicos; DC: dor corporal; SG: saúde geral; VT: vitalidade; AS: aspectos sociais; AE: aspectos emocionais; SaM: saúde mental; PCS: sumário do componente físico; MCS: sumário do componente mental.

Tabela 4 – Médias dos escores do SF-36 para indivíduos com depressão (DEP) e sem depressão (N-DEP) e indivíduos com ansiedade (ANS) e sem ansiedade (N-ANS)

Variáveis (n=72)	DEP	N-DEP	p	ANS	N-ANS	p
SF-36						
Capacidade funcional	73,1±5,3	77,0±2,3	0,502	75,0±3,2	77,0±2,9	0,643
Aspectos físicos	54,7±8,9	87,7±3,3	0,002	76,7±5,2	82,9±5,0	0,388
Dor corporal	52,2±4,2	70,2±2,9	0,001	59,1±3,5	71,3±3,5	0,016
Saúde geral	65,7±4,8	74,6±2,2	0,107	70,9±2,8	73,8±2,9	0,471
Vitalidade	45,9±5,3	63,6±2,8	0,007	51,7±3,6	65,3±3,4	0,008
Aspectos sociais	64,4±6,9	85,0±2,2	0,011	72,3±4,4	86,2±2,5	0,009
Aspectos emocionais	45,8±10,0	81,5±4,1	0,004	61,1±7,5	82,5±4,4	0,018
Saúde mental	53,5±5,5	75,4±2,1	0,001	61,7±3,8	76,9±2,4	0,001

Teste t; SF-36- Questionário de Qualidade de Vida SF-36.

Conclusão

A intervenção multidisciplinar, em especial em grupo, pode ser uma estratégia eficiente e economicamente viável para controlar os parâmetros metabólicos da SM e melhorar a QV em comparação à intervenção padrão, mesmo em uma relação de dose-efeito.

Agradecimentos

Os autores agradecem aos colegas do grupo de pesquisa MERC por sua colaboração, em especial aos estudantes pela ajuda na coleta de dados. Agradecem ainda a Isabel Merlo

Crespo, por sua importante colaboração na pesquisa de biblioteca, e ao Dr. Mário Wagner, pela análise estatística do projeto.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Análise e interpretação dos dados: Saboya PP, Bodanese LC, Zimmermann PR, Gustavo AS; Obtenção de dados: Saboya PP, Gustavo AS, Macagnan FE, Feoli AP, Oliveira MS; Análise estatística e Redação do manuscrito: Saboya PP; Obtenção de financiamento: Gustavo AS, Macagnan FE, Feoli AP, Oliveira MS; Revisão crítica do

manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Saboya PP, Bodanese LC, Zimmermann PR, Gustavo AS, Macagnan FE, Feoli AP, Oliveira MS.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo CNPq.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Patrícia Pozas Saboya pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Referências

1. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486-97.
2. International Diabetes Federation. (IDF). The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Brussels; 2006.
3. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002;287(3):356-9.
4. Kukkonen-Harjula KT, Borg PT, Nenonen AM, Fogelholm MG. Effects of a weight maintenance program with or without exercise on the metabolic syndrome: a randomized trial in obese men. *Prev Med*. 2005;41(3-4):784-90.
5. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, et al. Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA*. 2004;292(12):1440-6.
6. Park HS, Sim SJ, Park JY. Effects of weight reduction on metabolic syndrome in Korean obese patients. *J Korean Med Sci*. 2004;19(2):202-9.
7. Bischoff SC, Damms-Machado A, Betz C, Herpertz S, Legenbauer T, Low T, et al. Multicenter evaluation of an interdisciplinary 52-week weight loss program for obesity with regard to body weight, comorbidities and quality of life - a prospective study. *Int J Obes (Lond)*. 2012;36(4):614-24.
8. Kalter-Lebovici O, Younis-Zeidan N, Atamna A, Lubin F, Alpert G, Chetrit A, et al. Lifestyle intervention in obese Arab women: a randomized controlled Trial. *Arch Intern Med*. 2010;170(11):970-6.
9. Eriksson KM, Westborg CJ, Eliasson MC. A randomized trial of lifestyle intervention in primary healthcare for the modification of cardiovascular risk factors. *Scand J Public Health*. 2006;34(5):453-61.
10. Landaeta-Díaz L, Fernández JM, Da Silva-Grigoletto M, Rosado-Alvarez D, Gómez-Garduño A, Gómez-Delgado F, et al. Mediterranean diet, moderate-to-high intensity training, and health-related quality of life in adults with metabolic syndrome. *Eur J Prev Cardiol*. 2013;20(4):555-64.
11. Katano S, Nakamura Y, Nakamura A, Suzukamo Y, Murakami Y, Tanaka T, et al. Relationship between health-related quality of life and clustering of metabolic syndrome diagnostic components. *Qual Life Res*. 2012;21(7):1165-70.
12. Ford ES, Li C. Metabolic syndrome and health-related quality of life among U.S. adults. *Ann Epidemiol*. 2008;18(3):165-71.
13. Corica F, Corsonello A, Apolone G, Mannucci E, Lucchetti M, Bonfiglio C, et al. Metabolic syndrome, psychological status and quality of life in obesity: the QUOVADIS Study. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(1):185-91.
14. Zhang JP, Pozuelo L, Brennan DM, Hoar B, Hoogwerf BJ. Association of SF-36 with coronary artery disease risk factors and mortality: a PreCIS study. *Prev Cardiol*. 2010;13(3):122-9.
15. Madero M, Arriaga JC, Jalal D, Rivard C, McFann K, Pérez-Méndez O, et al. The effect of two energy-restricted diets, a low-fructose diet versus a moderate natural fructose diet, on weight loss and metabolic syndrome parameters: a randomized controlled trial. *Metabolism*. 2011;60(11):1551-9.
16. Levinger I, Goodman C, Hare DL, Jerums G, Selig S. The effect of resistance training on functional capacity and quality of life in individuals with high and low numbers of metabolic risk factors. *Diabetes Care*. 2007;30(9):2205-10.
17. Sarwer DB, Moore RH, Diewald LK, Chittams J, Berkowitz RI, Vetter M, et al; POWER-UP Research Group. The impact of a primary care-based weight loss intervention on quality of life. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37 Suppl 1:S25-30.
18. Nishina M, Nishina K, Ohira T, Makino K, Iso H. Associations of psychological distress with metabolic syndrome among Japanese urban residents. *J Atheroscler Thromb*. 2011;18(5):396-402.
19. Dunbar JA, Reddy P, Davis-Lameloise N, Philpot B, Laatikainen T, Kilkkinen A, et al. Depression: an important comorbidity with metabolic syndrome in a general population. *Diabetes Care*. 2008;31(12):2368-73.
20. Skilton MR, Moulin P, Terra JL, Bonnet F. Associations between anxiety, depression, and the metabolic syndrome. *Biol Psychiatry*. 2007;62(11):1251-7.
21. Van Reedt Dortland AK, Giltay EJ, Van Veen T, Zitman FG, Penninx BW. Metabolic syndrome abnormalities are associated with severity of anxiety and depression and with tricyclic antidepressant use. *Acta Psychiatr Scand*. 2010;122(1):30-9.
22. Luppino FS, Van Reedt Dortland AK, Wardenaar KJ, Bouvy PF, Giltay EJ, Zitman FG, et al. Symptom dimensions of depression and anxiety and the metabolic syndrome. *Psychosom Med*. 2011;73(3):257-64.
23. Carroll D, Phillips AC, Thomas GN, Gale CR, Deary I, Batty GD. Generalized anxiety disorder is associated with metabolic syndrome in the Vietnam experience study. *Biol Psychiatry*. 2009;66(1):91-3.
24. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Coordenação-Geral da Política de Alimentação e Nutrição. Guia alimentar para a população brasileira: promovendo a alimentação saudável. Brasília; 2005.
25. Velasquez M, Maurer G, Crouch C, DiClemente C. Group treatment for substance abuse: a stages-of-change therapy manual. New York: The Guilford Press; 2001.
26. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289(19):2560-72. Erratum in: *JAMA*. 2003;290(2):197.
27. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric Standardization Reference Manual. Champaign: Human Kinetics Books; 1988.
28. Achenbach TM, Rescorla LA. Manual for the ASEBA adult forms & profiles. Burlington, VT: University of Vermont, Research Center for Children, Youth, & Families; 2003.
29. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Brazilian-Portuguese version of the SF-36. A reliable and valid quality of life outcome measure. *Rev Bras Reumatol*. 1999;39(3):143-50.

Artigo Original

30. Lindholm LH, Ekblom T, Dash C, Eriksson M, Tibblin G, Schersten B. The impact of health care advice given in primary care on cardiovascular risk. CELL Study Group. *BMJ*. 1995;310(6987):1105-9.
31. Balkau B, Picard P, Vol S, Fezeu L, Eschwege E; DESIR Study Group. Consequences of change in waist circumference on cardiometabolic risk factors over 9 years: data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR). *Diabetes Care*. 2007;30(7):1901-3.
32. Oh EG, Bang SY, Hyun SS, Kim SH, Chu SH, Jeon JY, et al. Effects of a 6-month lifestyle modification intervention on the cardiometabolic risk factors and health-related qualities of life in women with metabolic syndrome. *Metabolism*. 2010;59(7):1035-43.
33. Wadden TA, Neiberg RH, Wing RR, Clark JM, Delahanty LM, Hill JO, et al. Four-year weight losses in the look AHEAD study: factors associated with long-term success. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(10):1987-98.
34. Søtoft F, Hammer M, Kragh N. The association of body mass index and health-related quality of life in the general population: data from the 2003 Health Survey of England. *Qual Life Res*. 2009;18(10):1293-9.
35. Vetter ML, Wadden TA, Lavenberg J, Moore RH, Volger S, Perez JL, et al. Relation of health-related quality of life to metabolic syndrome, obesity, depression and comorbid illnesses. *Int J Obes (Lond)*. 2011;35(8):1087-94. Erratum in: *Int J Obes (Lond)*. 2012;36(2):325-6.

Conheça as Publicações Científicas da SBC!



NOVIDADE!

Nosso portfólio agora conta com o
International Journal of Cardiovascular Sciences (IJCS).



Acesse o novo Portal e confira o conteúdo na íntegra:
publicacoes.cardiol.br/portal



Heterozigose Composta no Gene SCN5A em Criança – Há Associação com Gravidade da Doença?

Compound Heterozygous SCN5A Mutations in a Toddler - Are they Associated with a More Severe Phenotype?

Luciana Sacilotto, Hindalis Ballesteros Epifanio, Francisco Carlos da Costa Darrieux, Fanny Wulkan, Theo Gremen Mimary Oliveira, Denise Tessariol Hachul, Alexandre da Costa Pereira, Mauricio Ibrahim Scanavacca

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP - Brasil

Resumo

A heterozigose composta é descrita em arritmias hereditárias, geralmente associada a um fenótipo mais grave. Relatos dessa ocorrência em pacientes com síndrome de Brugada ainda são raros. Neste estudo, descrevemos o caso de uma criança com a combinação de duas novas variantes distintas no gene *SCN5A*, apresentando disfunção do nó sinusal, *flutter* e fibrilação atrial, intervalo HV prolongado, padrão tipo 1 espontâneo de Brugada na idade pré-puberal e história familiar de morte súbita.

Introdução

A Síndrome de Brugada é uma canalopatia potencialmente letal. O diagnóstico se baseia principalmente na histórica clínica e no eletrocardiograma, podendo ser complexo devido ao padrão dinâmico das manifestações eletrocardiográficas. A doença é geralmente diagnosticada na fase adulta e raramente na infância.¹

Mais de 300 mutações distintas associadas à síndrome de Brugada² foram descritas no gene *SCN5A*, que codifica o canal de sódio cardíaco. Cerca de 20 a 30% dos pacientes com síndrome de Brugada são portadores de uma mutação nesse gene, que supostamente causam a doença.³ A subunidade alfa do canal de sódio está associada com a despolarização cardíaca e, portanto, com a excitabilidade atrial e ventricular. Apesar da relação causal existente entre mutações no gene *SCN5A* e o fenótipo da Síndrome Brugada, existem manifestações clínicas atípicas que incluem, além do conjunto de sinais e sintomas da síndrome de Brugada, fibrilação atrial, disfunção do nó sinusal, síndrome do QT longo, cardiomiopatia dilatada e uma gama de manifestações sobrepostas.^{4,5}

Embora a heterozigose composta seja descrita em doenças cardíacas monogênicas, incluindo arritmias hereditárias e esteja associada a um fenótipo mais grave, a sua ocorrência na Síndrome de Brugada permanece

pouco elucidada. Neste artigo, descrevemos o caso de uma criança apresentando a combinação de duas variantes possivelmente patogênicas no gene *SCN5A*.

Estudo da família

Criança de 4 anos, sexo masculino, apresentou palpitações e síncope por taquicardia com QRS alargado (Figura 1, A). O ecocardiograma e a ressonância magnética cardíaca não detectaram doença cardíaca estrutural. O estudo eletrofisiológico revelou aumento do intervalo HV (62 ms), sem indução de arritmias ventriculares. O paciente foi tratado com quinidina oral, por seu efeito vagolítico, antes da suspeita de síndrome de Brugada. O monitor de eventos (*loop recorder*) documentou *flutter* atrial paroxístico com condução ventricular 2:1, associado ao sintoma de diaforese, além de pausas sinusais de 3,2 a 4,6 segundos, não relacionado ao *flutter* atrial (Figura 1, B). Foi optado pelo implante de marca-passo atrioventricular. A criança permaneceu assintomática nos três anos seguintes. Aos 8 anos, apresentou um padrão de Brugada tipo 1 ao eletrocardiograma (ECG) (Figura 1, C) e vários episódios de fibrilação atrial sem arritmia ventricular espontânea.

O tio paterno apresentava fibrilação atrial e teve morte súbita aos 34 anos de idade, após a refeição. Os pais apresentavam ECG normal ao repouso. Realizado teste de ajmalina, que demonstrou padrão eletrocardiográfico de Brugada tipo 1 (Figura 1, D e E).

O sequenciamento bidirecional do *SCN5A* pelo método de Sanger revelou a presença de duas variantes em heterozigose, uma herdada do pai (NM_001099404:c.1198 G>A, p.G400R) e a outra da mãe (NM_001099404:c.4382 C>G, p.T1461S). Ambas as variantes eram possivelmente patogênicas (*likely pathogenic*), de acordo com as diretrizes do *American College of Medical Genetics and Genomics* para interpretação das variantes genéticas.⁶ A história familiar e os resultados genéticos estão resumidos na Figura 2.

Discussão

Neste artigo, descrevemos um caso incomum de uma criança com disfunção do nó sinusal, *flutter* e fibrilação atrial, bloqueio atrioventricular, intervalo HV prolongado e história familiar de morte súbita, provavelmente por mutação no gene *SCN5A*, que levou a perda de função dos canais de sódio, nesse caso, por heterozigosidade composta (p.G400R e p.T1461S).

Este relato é original por apresentar um caso de um paciente pré-adolescente com um quadro clínico

Palavras-chave

Síndrome de Brugada; Nó Sinoatrial / anormalidades; Arritmias Cardíacas; Testes Genéticos; Hereditariedade.

Correspondência: Mauricio Scanavacca •

Av. Eneas de Carvalho Aguiar, 44, São Paulo, SP - Brasil

Email: mauricio.scanavacca@incor.usp.br

Artigo recebido em 19/07/16, revisado em 10/10/16, aceito em 10/10/16

DOI: 10.5935/abc.20170006

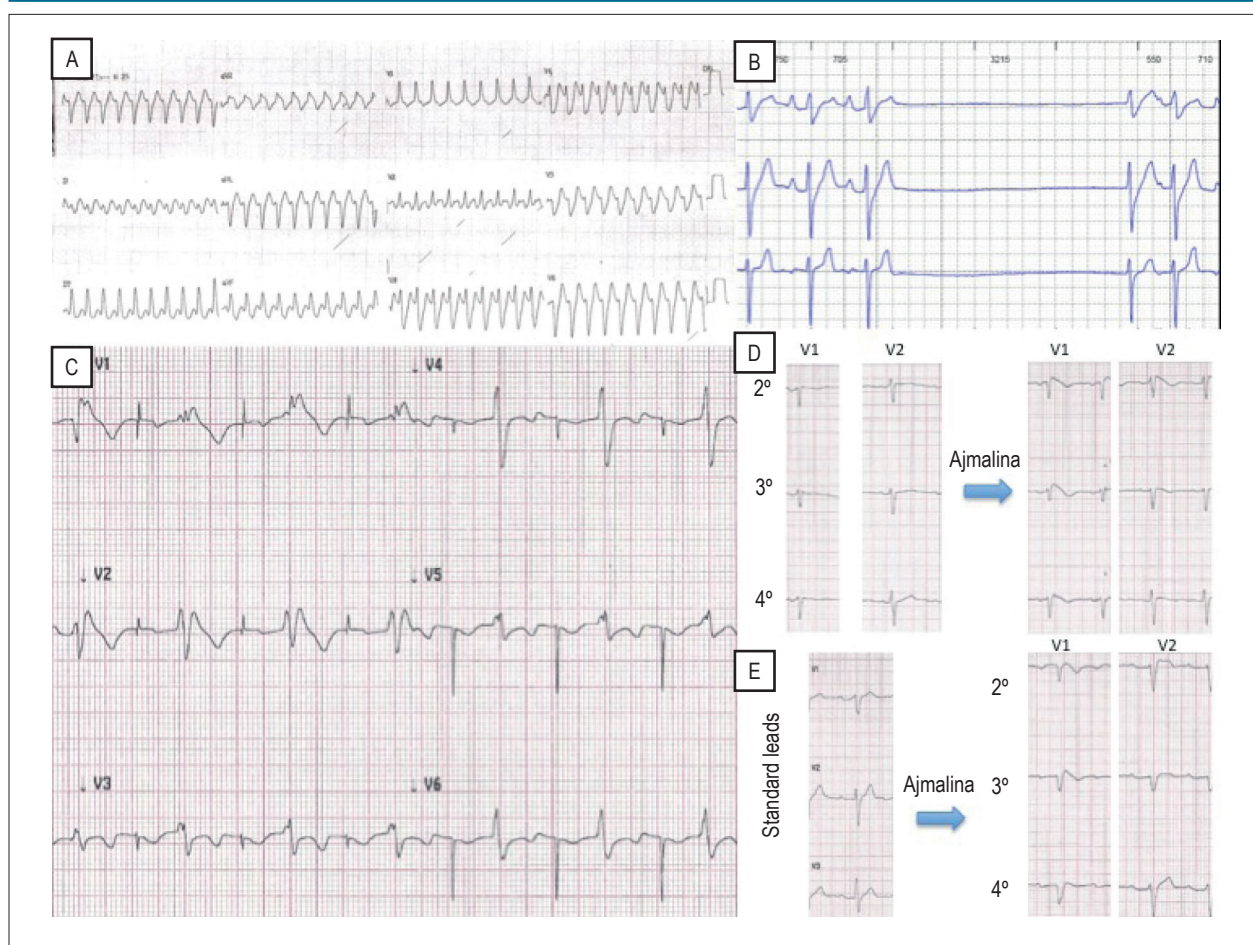


Figura 1 - A) Taquicardia com complexo QRS largo aos 4 anos de idade; B) pausas sinusais; C) eletrocardiograma do probando com derivações precordiais direitas em posição superior (V1 e V2 nos segundo, terceiro e quarto espaços intercostais) após 3 anos de seguimento, aos 8 anos de idade; D) teste de (mãe); E) teste de ajmalina (pai).

peculiar – uma combinação de distúrbios do sistema de condução, taquiarritmias atriais, padrão eletrocardiográfico de Brugada, associados a duas novas variantes genéticas.

É interessante mencionar que os ECGs iniciais de repouso do caso índice e familiares eram normais (exceto pelo bloqueio atrioventricular de primeiro grau do pai). No entanto, o teste provocativo revelou o padrão eletrocardiográfico de Brugada tipo 1.

Nossa hipótese é que, neste caso, o fenótipo grave que esteve presente desde a infância, pode ser resultante da combinação de ambas as mutações. O caso índice apresentou uma síndrome de sobreposição (ou *overlap syndrome*), com manifestação eletrocardiográfica de Brugada tipo 1 espontâneo, identificada ainda na idade pré-puberal, o que é um fenômeno incomum.¹ A apresentação familiar sugere uma penetrância incompleta e expressividade variável das mutações.⁷

A presença de mais de uma mutação no mesmo gene é uma condição rara.⁸⁻¹⁰ Medeiros-Domingos et al.⁸ descreveram um caso de uma criança com distúrbio de condução cardíaca progressivo, taquicardia ventricular monomórfica durante

estado febril, por mutação herdada da mãe (gene *SCN5A*, mutação p.R34fs/60) e intervalo QT prolongado, herdado do pai (gene *SCN5A*, mutação R1195H), explorado por análise funcional. Robyns et al.⁹ também demonstraram mais de uma mutação no gene *SCN5A*, na realidade uma combinação de uma mutação e uma nova variante que pareceu ter gerado um fenótipo grave, incluindo taquiarritmia atrial espontânea em idade jovem.

De acordo com nosso estudo, a p.G400R e a p.T1461S são variantes novas. A ausência dessas variantes no *Exome Agregation Consortium*, além da análise *in silico* dessas variantes por programas de predição de patogenicidade (*Mutation Taster*, *Provean*, *SIFT* e *Polyphen 2*) e a co-segregação familiar da doença (incluindo a resposta ao teste com ajmalina) levaram a classificação de “possivelmente patogênicas” (*likely pathogenic*).⁶ Além disso, um estudo prévio relatou que a substituição de outro aminoácido no gene *SCN5A* no mesmo resíduo (p.G400A) causou tempestade elétrica em um paciente, após infarto do miocárdio. Apesar de as diretrizes do *American College of Medical Genetics* fornecerem boa evidência do status de patogenicidade de cada variante,

Comunicação Breve

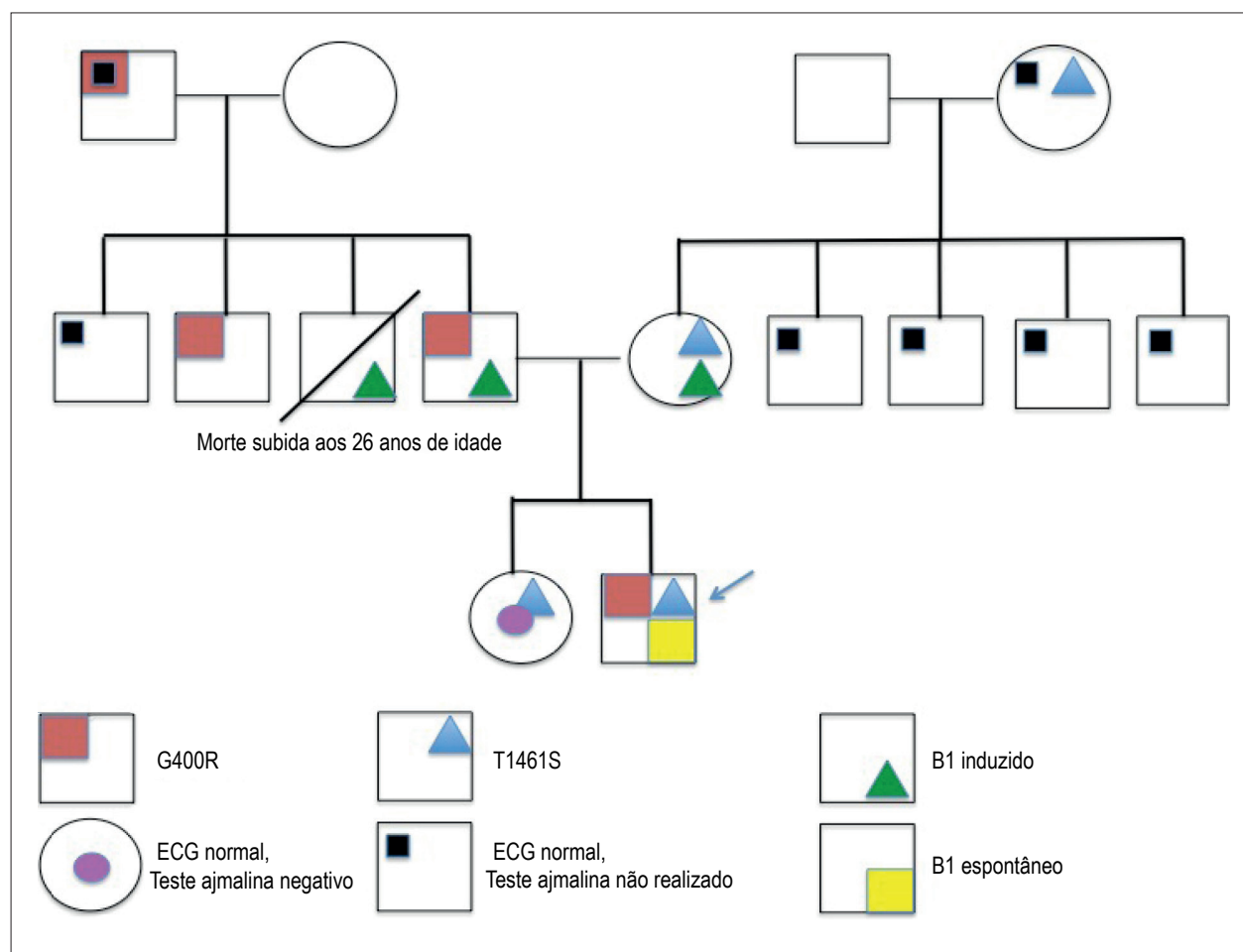


Figura 2 – Heredograma. B1: padrão de Brugada tipo 1.

seria útil a realização de estudos funcionais que avaliassem os efeitos combinados das mesmas.

Conclusão

A ampla expressão fenotípica da mutação no SCN5A ainda representa um desafio clínico. A complexidade genética pode ser uma das explicações da baixa penetrância e expressão variável da doença. Nós descrevemos as variantes e também suas respostas ao teste com ajmalina, que podem indicar seu papel patogênico.

As mutações compostas no gene SCN5A parecem levar a manifestações eletrocardiográficas e clínicas mais graves. No entanto, mais estudos são necessários para descrever as consequências a longo prazo da coexistência das mutações no gene SCN5A

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Sacilotto L, Epifanio HB, Scanavacca MI; Obtenção de dados: Sacilotto L, Epifanio

HB, Wulkan F, Gremen T; Análise e interpretação dos dados: Sacilotto L, Epifanio HB, Darrieux FCC, Wulkan F, Gremen T, Pereira AC, Scanavacca MI; Redação do manuscrito: Sacilotto L, Darrieux, FCC; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Sacilotto L, Darrieux, FCC, Hachul DT, Pereira AC, Scanavacca MI.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

1. Probst V, Denjoy I, Meregalli PG, Amiraault JC, Sacher F, Mansourati J, et al. Clinical aspects and prognosis of Brugada syndrome in children. *Circulation*. 2007;115(15):2042-8.
2. Kapplinger JD, Tester DJ, Alders M, Benito B, Berthet M, Brugada J, et al. An international compendium of mutations in the SCN5A-encoded cardiac sodium channel in patients referred for Brugada syndrome genetic testing. *Heart Rhythm*. 2010;7(1):33-46.
3. Watanabe H, Minamino T. Genetics of Brugada syndrome. *J Hum Genet*. 2015;61(1):57-60.
4. Remme CA, Wilde AA, Bezzina CR. Cardiac sodium channel overlap syndromes: different faces of SCN5A mutations. *Trends Cardiovasc Med*. 2008;18(3):78-87.
5. Kelly M, Semsarian C. Multiple mutations in genetic cardiovascular disease: a marker of disease severity? *Circ Cardiovasc Genet*. 2009;2(2):182-90.
6. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-23.
7. Giudicessi JR, Ackerman MJ. Determinants of incomplete penetrance and variable expressivity in heritable cardiac arrhythmia syndromes. *Transl Res*. 2013;161(1):1-14.
8. Medeiros-Domingo A, Tan BH, Iturralde-Torres P, Tester DJ, Tusié-Luna T, Makielski JC, et al. Unique mixed phenotype and unexpected functional effect revealed by novel compound heterozygosity mutations involving SCN5A. *Heart Rhythm*. 2009;6(8):1170-5.
9. Robyns T, Nuyens D, Casteren LV, Corveleyn A, Ravel TD, Heidebuchel H, et al. Reduced penetrance and variable expression of SCN5A mutations and the importance of co-inherited genetic variants: case report and review of the literature. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2014;14(3):133-49.
10. Tan BY, Yong RY, Barajas-Martinez H, Dumaine R, Chew YX, Wasan PS, et al. A Brugada syndrome proband with compound heterozygote SCN5A mutations identified from a Chinese family in Singapore. *Europace*. 2016;18(6):897-904.

Caquexia Cardíaca: Perspectivas para a Prevenção e Tratamento

Cardiac Cachexia: Perspectives for Prevention and Treatment

Marina Politi Okoshi, Rafael Verardino Capalbo, Fernando G Romeiro, Katashi Okoshi

Departamento de Clínica Médica - Faculdade de Medicina de Botucatu - Universidade Estadual Paulista - UNESP, São Paulo, SP - Brasil

Resumo

Caquexia é condição patológica prevalente em pacientes com insuficiência cardíaca (IC) associada. Sua ocorrência constitui marcador de gravidade da doença e está associada a aumento da morbidade e mortalidade independentemente de variáveis clínicas importantes como idade, função ventricular ou classe funcional da IC. As consequências clínicas da caquexia dependem tanto da perda de peso como da inflamação sistêmica que acompanha seu desenvolvimento. Perda da musculatura esquelética é importante componente da caquexia; ela frequentemente precede o desenvolvimento desta condição e está associada a mau prognóstico da IC. A caquexia afeta vários órgãos e sistemas. Sua origem é multifatorial; como os mecanismos fisiopatológicos envolvidos em seu desenvolvimento não estão completamente entendidos, há grande dificuldade no desenvolvimento de terapia específica para a prevenção e tratamento. Estratégias para a prevenção visam, principalmente, a preservação da massa muscular. Diferentes opções de tratamento têm sido descritas, a maioria delas avaliada em estudos experimentais ou pequenos estudos clínicos. Estas incluem suporte nutricional, bloqueio de sistemas neuro-hormonais, redução de translocação bacteriana intestinal, tratamento da anemia e ferrodeficiência, estimulantes de apetite, agentes imunomodulatórios, hormônios anabólicos, e diferentes programas de exercícios físicos. Atualmente, a terapia não farmacológica como o suporte nutricional e exercícios físicos tem sido considerada de grande importância na prevenção e tratamento da caquexia associada à IC.

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é uma importante questão de saúde pública, devido à sua elevada prevalência, gravidade das manifestações clínicas e prognóstico reservado. Dados estatísticos dos Estados Unidos estimam que 5,7 milhões de americanos com mais de 20 anos de idade tem IC; espera-se um aumento de aproximadamente 46% entre 2012 e 2030, resultando em mais de 8 milhões de adultos com IC.¹

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Perda de Massa Muscular; Exercício Físico; Prognóstico; Nutrição; Anemia.

Correspondência: Marina Politi Okoshi •

Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP. Departamento de Clínica Médica. Rubião Júnior, S/N. CEP 18618-000, Botucatu, SP – Brasil
E-mail: mpoliti@fmb.unesp.br

Artigo recebido em 05/02/16; revisado em 13/05/16; aceito em 23/05/16.

DOI: 10.5935/abc.20160142

A IC é causada por anormalidades estruturais e funcionais do coração, levando a deficiências da ejeção ventricular e/ou da capacidade de enchimento ventricular. No Brasil, as principais causas de IC são a isquemia do miocárdio, hipertensão arterial sistêmica, cardiomiopatia dilatada e doença de Chagas, bem como doença valvular.² Após lesão cardíaca, as consequentes alterações ventriculares moleculares, estruturais e funcionais são conhecidas como remodelação cardíaca. Esse processo é acompanhado pela ativação inflamatória e neuro-hormonal cardíaca e sistêmica, que afeta de maneira adversa o coração em um ciclo vicioso e compromete diferentes órgãos e sistemas.³ Nas últimas décadas, tornou-se claro que as mudanças patológicas envolvem não apenas o sistema cardiovascular, mas também os sistemas renal, neuroendócrino, imunológico, hematológico, gastrointestinal, e musculoesquelético, bem como o estado nutricional. Atualmente, estudos experimentais e clínicos têm se concentrado na fisiopatologia das complicações sistêmicas relacionadas à IC, a fim de estabelecer tratamentos para melhorar a qualidade de vida e aumentar a sobrevida.

A caquexia é uma condição patológica prevalente e importante associada com a IC crônica. Sua ocorrência prediz a redução da sobrevida, independente de variáveis relevantes, tais como idade, classe funcional da IC, fração de ejeção e capacidade física.⁴ Avaliamos estudos sobre caquexia induzida pela IC e discutimos diferentes terapias para sua prevenção e tratamento.

Definição de caquexia cardíaca

A caquexia tem sido definida como, pelo menos, 5% de perda de peso corporal livre de edema nos 12 meses anteriores (ou um índice de massa corporal $< 20 \text{ kg} / \text{m}^2$) em pacientes com doença crônica e, pelo menos, três dos seguintes critérios clínicos e laboratoriais: diminuição da força muscular, fadiga, anorexia, baixo índice de massa livre de gordura e bioquímica anormal, caracterizada por aumento dos marcadores inflamatórios [proteína C-reativa, interleucina (IL)-6], anemia ($\text{Hb} < 12 \text{ g/dL}$), ou baixos níveis de albumina sérica ($< 3,2 \text{ g/dL}$).⁵ Como a IC é uma doença inflamatória, Anker et al.⁶ propuseram que a caquexia cardíaca deveria ser diagnosticada quando a perda de peso corporal é $> 6\%$ independente de outros critérios e na ausência de outras doenças graves. Mais recentemente, os investigadores utilizaram um ponto de corte de perda de peso corporal $> 5\%$ para caracterizar a caquexia cardíaca.^{7,8} Deve-se salientar que a caquexia é diferente da desnutrição ou anorexia, que podem ser facilmente revertidas com nutrição adequada.⁵

Atualmente, diversos biomarcadores têm sido estudados para ajudar a diagnosticar a caquexia cardíaca.⁹ A perda de massa muscular é um importante componente da caquexia.

Ela muitas vezes precede o desenvolvimento da caquexia e pode também prever um prognóstico reservado na IC.¹⁰ Diferentemente da caquexia, o diagnóstico de perda de massa muscular depende da avaliação laboratorial de massa muscular, como a absorciometria de raios-x de dupla energia (DEXA), tomografia computadorizada e ressonância magnética.¹¹ A perda muscular também pode ser sugerida pelo mau desempenho durante a ergoespirometria, teste de caminhada de 6 minutos, velocidade da marcha, ou força de preensão manual.¹¹

A importância da caquexia no prognóstico da IC tornou-se mais evidente após a descrição da epidemiologia reversa da obesidade nessa condição. Em pessoas saudáveis, o aumento do índice de massa corporal está associado com um risco elevado de desenvolver doenças cardiovasculares. No entanto, o índice de massa corporal correlacionou-se positivamente com a sobrevivência em pacientes com IC.¹² Em uma meta-análise de nove estudos observacionais, a mortalidade foi menor nos pacientes com IC com sobrepeso e obesidade.¹³ Os mecanismos envolvidos em ambos o paradoxo da obesidade e o prognóstico pior induzido por caquexia não são completamente claros.¹⁴

A prevalência da caquexia cardíaca varia entre 8 e 42%, de acordo com a definição de caquexia e população do estudo.^{6,7,15} Anker et al.⁶ observaram que 34% dos pacientes ambulatoriais com IC tiveram uma perda de peso corporal $\geq 6\%$ durante 48 meses de seguimento. Mais recentemente, em pacientes ambulatoriais não diabéticos tratados de forma otimizada, uma perda de peso corporal $> 5\%$ foi observada em 10,5%.⁷ A etiologia da caquexia associada à IC é multifatorial e os mecanismos fisiopatológicos subjacentes não estão bem estabelecidos.¹⁶ Fatores importantes incluem a redução da ingestão de alimentos, anormalidades gastrointestinais, ativação imunológica e neuro-hormonal, e um desequilíbrio entre os processos anabólicos e catabólicos.^{16,17}

Consequências clínicas da caquexia

As consequências clínicas da caquexia dependem tanto da perda de peso como da inflamação sistêmica, que acompanha o desenvolvimento da caquexia. A perda severa de peso corporal, mesmo na ausência de inflamação sistêmica, está associada a efeitos deletérios na maior parte dos órgãos e sistemas. A perda de tecido de três compartimentos, tecido magro, massa de gordura e ossos, é geralmente encontrado.⁷ Nos músculos esqueléticos, um desequilíbrio entre a síntese e a degradação proteica leva a alterações moleculares e atrofia muscular, com diminuição da força e comprometimento das atividades diárias.¹⁸⁻²³

As consequências cardíacas da caquexia foram estudadas em condições de coração livre de doenças, tais como o câncer e a desnutrição.²⁴⁻³⁰ Em indivíduos caquéticos, a massa ventricular esquerda correlacionou-se com a massa corporal magra, mostrando que o coração é submetido a consequências semelhantes às do tecido magro durante a caquexia.³¹ Em experimentos com animais, a caquexia associada ao câncer induziu disfunção cardíaca e alterações moleculares característicos do processo de remodelação patológica com redução da via de sinalização anabólica.^{24,25} Observamos que

severa restrição alimentar induz alterações ultraestruturais, morfológicas e funcionais leves em corações normais de ratos, que são exacerbadas pela sobrecarga hemodinâmica em ratos hipertensos.³²⁻³⁷ Portanto, a ocorrência de caquexia pode aumentar ainda mais as alterações cardíacas e a IC, em um círculo vicioso fatal. A caquexia também pode exacerbar a anemia associada à IC e alterações gastrointestinais.³⁸

Prevenção e tratamento da caquexia

Como a caquexia cardíaca é multifatorial, tem sido difícil desenvolver uma terapia específica para a sua prevenção e tratamento.¹¹ Uma vez que a perda muscular esquelética pode preceder a caquexia, estratégias preventivas têm sido principalmente dirigidas para a preservação da massa muscular.³⁹ Opções diferentes foram descritas, a maior parte avaliada em pequenos estudos clínicos ou cenários experimentais. Esses incluem suporte nutricional, bloqueio neuro-hormonal, redução da translocação bacteriana intestinal, tratamento da anemia e ferrodeficiência, estimulantes de apetite, agentes imunomoduladores, hormônios anabólicos e esquemas de exercícios físicos (Tabela 1).¹¹ Atualmente, a terapia não farmacológica, como o suporte nutricional e exercícios físicos tem sido considerada como a base para a prevenção e tratamento de caquexia.⁴⁰

Suporte Nutricional

Pacientes não-obesos com IC estável, muitas vezes têm ingestão inadequada de alimentos.⁴¹ Portanto, o suporte nutricional é recomendado para obter e manter um peso corporal dentro ou um pouco abaixo da faixa normal, sem edema. Atualmente, não há recomendações específicas para a ingestão de proteínas e energia. A ingestão de 35 kcal/kg/dia mostrou-se segura e eficaz no aumento da massa magra em pacientes com IC.⁴² Alguns autores recomendaram uma ingestão calórica de pelo menos 31,8 kcal/kg/dia.⁴¹ O suporte nutricional deve ser iniciado com pequenas quantidades e aumentado lentamente até o peso corporal desejado ser atingido. O consumo de energia em excesso aumenta as concentrações plasmáticas de catecolaminas e insulina e causam estresse fisiológico. Um aumento nos níveis de insulina induz a reabsorção renal de água e sódio e pode descompensar a IC. Assim, os pacientes devem ser aconselhados a avaliar o seu peso corporal diariamente e adaptar a terapia diurética. A ingestão de proteína deve seguir as recomendações para pessoas saudáveis e pode ser aumentada em casos de perda de proteínas pela má absorção intestinal ou nefropatia.

No entanto, um pequeno estudo mostrou que o uso de suplementos nutricionais orais altamente calóricos e ricos em proteínas melhorou o peso corporal e reduziu os marcadores inflamatórios.⁴³ A ingestão de sódio depende da classe funcional da IC, sendo mais restrito (0,5 a 2g/dia) em casos graves, quando os pacientes precisam ser educados sobre o conteúdo alimentar de sódio.

O uso crônico e vigoroso de diuréticos pode depletar os níveis de potássio e magnésio. Com o aumento da ingestão de carboidratos e aminoácidos e aumento dos

Tabela 1 – Caquexia cardíaca: perspectivas para a prevenção e tratamento

Abordagem não farmacológica

Suporte Nutricional
Exercícios Físicos

Abordagem farmacológica

Tratamento clinicamente útil
Bloqueio neuro-hormonal
Redução da translocação bacteriana intestinal através do controle do edema periférico
Correção da anemia e ferrodeficiência

Apenas uso experimental

Suplementação de aminoácidos essenciais
Suplementação de aminoácidos de cadeia ramificada
Estimulantes de apetite
Agentes imuno-modulatórios (pentoxifilina, talidomida, estatinas, metotrexato, N-acetilcisteína, inibidores da ativação de células T, antagonistas de quimiocina, interleucina-10, antagonistas de receptores de interleucina-1)
Hormônios anabolizantes (testosterona, indutores de liberação de hormônio do crescimento, hormônio do crescimento)
Vários mecanismos: inibidores e antagonistas da miostatina, bortezomib, inibidores da bioatividade de lipopolissacarídeos, e bloqueadores de melanocortina.

níveis de insulina, há um deslocamento de potássio, magnésio e fósforo dos compartimentos extracelulares para os intracelulares, diminuindo, assim, as concentrações plasmáticas destes eletrólitos, o que pode induzir a arritmias cardíacas e morte súbita.

Não há recomendação específica para micronutrientes em IC. Ingestão reduzida de alimentos e uso crônico de diuréticos pode causar deficiência de vitaminas solúveis em água. A tiamina precisa de atenção especial, pois sua deficiência pode prejudicar a função cardíaca.⁴⁴ A má absorção intestinal pode reduzir os níveis plasmáticos de vitaminas lipossolúveis A, D, E e K.⁴⁴ Como a congestão hepática e a ascite causam intolerância à ingestão de alimentos, as refeições devem ser frequentes e pequenas. Deve-se ressaltar que, apesar da importância do suporte nutricional, ainda não foi estabelecido se a ingestão adequada de proteínas e energia pode reverter o estado nutricional na IC crônica.⁴⁵ Além disso, o aumento da ingestão de alimentos pode compensar um pouco da perda de peso, mas pode alterar a distribuição do tecido para o aumento da massa gorda, especialmente quando a perda muscular está presente.⁴⁶ Portanto, para preservar ou recuperar a massa muscular, o suporte nutricional deve ser combinado com exercícios físicos.

Pequenos estudos recentes têm sugerido que alterações em componentes específicos da dieta podem ser úteis na caquexia cardíaca. Por exemplo, o uso de suplementos de aminoácidos essenciais melhorou o estado nutricional e metabólico na maioria dos pacientes com IC e perda muscular.⁴⁵ A suplementação com aminoácidos de cadeia ramificada, os quais consistem em leucina, isoleucina e valina, preservou o peso corporal, massa muscular esquelética e função cardíaca em ratos;⁴⁷ no entanto, não conseguiu beneficiar pacientes com IC.⁴⁸

Bloqueio da ativação neuro-hormonal

A IC crônica é caracterizada pela ativação cardíaca e sistêmica sustentada do sistema renina-angiotensina-aldosterona e sistemas nervosos adrenérgicos que, em longo prazo, prejudicam a remodelação ventricular. Portanto, o bloqueio

desses sistemas é recomendado para todos os pacientes com IC e fração de ejeção reduzida.^{2,49} O controle de IC com bloqueio neuro-hormonal pode reverter a caquexia independentemente do suporte nutricional.

No entanto, a ativação neuro-hormonal também está diretamente envolvida na atrofia do músculo esquelético. Os efeitos da angiotensina II podem ser evitados pelos inibidores da enzima conversora da angiotensina (iECA) e pelos bloqueadores do receptor da angiotensina 1. Mais recentemente, foi demonstrado que a angiotensina II tem um papel na caquexia e na perda do músculo esquelético através de diferentes mecanismos, tais como o aumento do estresse oxidativo e degradação de proteínas; equilíbrio energético prejudicado; redução do apetite através de alteração nos neuropeptídeos orexígenos/anorexígenos no hipotálamo; e inibição da função das células satélite e regeneração muscular.^{50,51} A administração do inibidor da ECA enalapril diminuiu o risco de perda de peso em pacientes com IC.⁶ Pode-se argumentar que, como o antagonista da angiotensina II melhora a remodelação cardíaca e função ventricular, também reduziria o risco de desenvolvimento da caquexia. Assim, o bloqueio neuro-hormonal também foi avaliado em caquexia associada ao câncer. Em ratos portadores de tumores, antagonistas da angiotensina e aldosterona, bem como o bloqueio do sistema nervoso adrenérgico atenuaram a perda de peso corporal e de massa magra.²⁵ Em um ensaio clínico de fase III, o inibidor de ECA imidapril preveniu a perda de peso em pacientes com caquexia causada por câncer de pulmão de células não-pequenas e câncer colorretal, mas não por câncer de pâncreas. Quando os dados foram combinados, no entanto, a prevenção da perda de peso não alcançou significância estatística.⁵¹ Futuros estudos são necessários para elucidar o papel do bloqueio neuro-hormonal em diferentes causas de caquexia.

Redução da translocação bacteriana intestinal

Pacientes com IC e edema periférico apresentam aumento da espessura da parede do intestino, o que sugere edema da parede intestinal.³⁸ Entre os parâmetros ecocardiográficos,

a combinação de disfunção ventricular direita e elevação da pressão atrial direita fornece a melhor distinção entre pacientes caquéticos e não caquéticos.⁵² Além disso, a caquexia cardíaca foi associada à congestão intestinal, independentemente do estágio da IC e função cardíaca.⁵² Os pacientes com IC também têm redução do fluxo sanguíneo intestinal e aumento do crescimento bacteriano justa-mucoso.⁵³ Essas anomalias levam à translocação bacteriana intestinal e ativação do sistema imune.^{53,54}

Endotoxinas bacterianas, também conhecidas como lipopolissacarídeos, são potentes indutores de substâncias pró-inflamatórias, tais como o fator de necrose tumoral (TNF)- α . Como a terapia diurética intensiva normalizou o aumento dos níveis de endotoxinas em pacientes com IC com edema periférico,⁵⁴ os pacientes devem ter o mínimo de edema possível, usando um ou uma combinação de diuréticos.⁴⁹ Apesar de estudos experimentais que mostram que a antibioticoterapia diminui a translocação bacteriana intestinal, não está provado se a modulação da microflora é segura ou útil na redução da ativação do sistema imune na IC. Portanto, essa abordagem não é recomendada.⁵⁵

Tratamento da anemia e ferrodeficiência

A prevalência de anemia na IC varia de 4% a 55%, de acordo com a população do estudo e definição da anemia.⁵⁶ A anemia está associada ao aumento da mortalidade, hospitalização e diminuição da qualidade de vida.⁵⁷ A etiologia da anemia na IC é multifatorial. A ferrodeficiência está presente em aproximadamente metade dos pacientes com IC, independente da presença de anemia.⁵⁶ Ambas a anemia e a ferrodeficiência estão associadas com a redução da tolerância ao exercício.⁵⁸ Como a diminuição da capacidade de exercício está relacionada com redução da massa do músculo esquelético, a anemia e a ferrodeficiência podem estar envolvidas no desenvolvimento da caquexia. A avaliação diagnóstica das causas reversíveis da anemia e seu posterior tratamento são apropriados em todos os pacientes. Atualmente, várias associações médicas sugerem que a ferrodeficiência deve ser rotineiramente avaliada em todos os pacientes com IC e corrigida, se presente.⁵⁶ Preparações de ferro por via intravenosa são seguras e eficazes no tratamento da ferrodeficiência;⁵⁸ há pouca informação disponível sobre a eficácia da administração oral de ferro.⁵⁶ O uso do ferro na correção intravenosa da ferrodeficiência foi associada com a melhora do estado funcional.⁵⁹ Como o agente estimulador da eritropoiese, darbepoetina alfa, não conseguiu melhorar os resultados clínicos em pacientes com IC com anemia leve a moderada,⁶⁰ essa classe de fármaco não é recomendada para o tratamento de anemia associada à IC.

Perspectivas para o tratamento futuro da caquexia

Vários agentes farmacológicos foram testados em cenários experimentais e clínicos para prevenir e tratar a caquexia cardíaca. No entanto, eles atualmente representam perspectivas futuras e não são recomendados para uso clínico.

A perda de apetite é um achado comum em caquexia cardíaca e sua origem é multifatorial.¹⁵ Embora estimulantes de apetite como o acetato de megestrol tenham sido usados

em outras condições de caquexia, eles não são aprovados para a caquexia cardíaca.

Como dito anteriormente, a IC crônica é seguida pela ativação imunológica, a qual desempenha um papel importante no desenvolvimento da caquexia. Portanto, vários agentes imunomoduladores foram testados na IC. Os antagonistas do fator de necrose tumoral (TNF)- α etanercept e infliximab foram testados em grandes ensaios clínicos com resultados negativos ou neutros.⁶¹ A pentoxifilina e a talidomida, também consideradas agentes imunomoduladores, foram usadas em pequenos ensaios com resultados neutros ou favoráveis.^{62,63} Outros medicamentos imunomoduladores, tais como estatinas, metotrexato, N-acetilcisteína, inibidores de ativação de células T, os antagonistas de quimiocinas, IL-10, e antagonistas dos receptores da IL-1 foram testados em estudos experimentais.^{19,64}

Hormônios anabólicos também foram avaliados na preservação e/ou aumento da massa muscular. Os níveis de testosterona diminuem com a idade; este fenômeno ocorre mais rápido em homens com IC do que em seus pares masculinos saudáveis.⁶⁵ Baixas concentrações de testosterona foram relacionadas ao aumento do risco de morte, independente da função do ventrículo esquerdo ou a capacidade funcional.^{39,65} No músculo esquelético, a testosterona aumenta a síntese de proteínas, reduz a degradação de proteínas, e estimula a proliferação e diferenciação de células satélites, aumentando, assim, a massa muscular e a força e melhorando a capacidade de exercício.³⁹ Portanto, a deficiência de androgênios pode estar envolvida no desequilíbrio entre processos anabólicos e catabólicos e contribuir para a perda de massa muscular induzida pela IC e caquexia.⁶⁵ A suplementação com testosterona foi avaliada em pequenos estudos duplo-cego randomizados, incluindo homens⁶⁶ e mulheres⁶⁷ idosos com IC. Como a testosterona melhorou a capacidade funcional e a força muscular, foi considerada a hipótese de que seu uso poderia ser seguro e útil para a IC e a caquexia cardíaca.

A grelina, indutor da liberação do hormônio de crescimento, aumenta a adiposidade e ingestão de alimentos através da modulação de circuitos neurais que controlam a ingestão alimentar, o gasto energético, e o centro de recompensa.⁶⁸ A grelina foi avaliada em pequenos ensaios em diferentes condições de caquexia.¹⁵ Na IC, a administração continuada de grelina melhorou a capacidade de exercício e perda de massa muscular, o que sugere que a grelina e o agonista de seu receptor anamorelina podem ser uma abordagem atraente para futuras investigações.^{68,69} O hormônio de crescimento (GH) também tem o potencial de melhorar a massa muscular e a capacidade funcional.⁷⁰ Entretanto, como seus efeitos ainda não foram completamente estabelecidos em pacientes com IC,^{71,72} estudos adicionais são necessários para esclarecer o papel do GH na IC e caquexia.

Atualmente, vários fármacos tais como inibidores e antagonistas de miostatina, bortezomide (um inibidor da via da ubiquitina-proteassoma), inibidores de bioatividade de lipopolissacarídeos, e bloqueadores de melanocortina têm sido investigados com o propósito de preservar e/ou aumentar a massa muscular em caquexia cardíaca.^{9,20,22}

Exercícios Físicos

Os exercícios físicos são a opção mais promissora para o tratamento da perda de massa muscular em várias doenças. As diretrizes atuais de IC recomendam fortemente a prática regular de exercícios físicos para pacientes estáveis a fim de prevenir e/ou atenuar a remodelação cardíaca e alterações no músculo esquelético.^{2,49,73} Estudos clínicos e experimentais têm demonstrado que o exercício aeróbico melhora a remodelação cardíaca e função ventricular, bem como aumenta a capacidade funcional e a qualidade de vida.⁷⁴⁻⁷⁶ No músculo esquelético, o treinamento físico reduz o estresse oxidativo, a ativação do sistema ubiquitina-proteassoma, a expressão da miostatina e citocinas pró-inflamatórias, atividade nervosa simpática e a vasoconstrição periférica, restabelece a expressão de proteínas envolvidas no trânsito intracelular de cálcio, e impede a rarefação de capilares e a atrofia de fibras musculares.⁷⁷⁻⁷⁹

Outras modalidades de exercício também têm demonstrado resultados promissores em IC. Por exemplo, um programa de exercícios de resistência melhorou a capacidade funcional⁴⁸ e uma combinação de hidroterapia com treinamento de resistência melhorou a tolerância ao exercício e perfil hemodinâmico de pacientes com IC.⁸¹ Além disso, exercícios aeróbicos de alta intensidade foram seguros e superiores ao treinamento aeróbico de intensidade moderada no aumento do consumo máximo de oxigênio.⁸² Portanto, estudos adicionais são necessários para estabelecer o melhor protocolo de treinamento em relação ao tipo de exercício, intensidade, duração e frequência para melhorar os resultados na caquexia cardíaca.

Conclusão

A caquexia desempenha um papel importante na morbidade e mortalidade em pacientes com IC. A compreensão dos mecanismos fisiopatológicos que causam caquexia é um passo essencial para o desenvolvimento de

estratégias farmacológicas e não-farmacológicas destinadas a prevenir e tratar a caquexia induzida por IC antes que uma significativa perda de peso corporal e de massa muscular ocorra. Atualmente, a terapia não-farmacológica, tal como suporte nutricional e exercícios físicos, são a base para a prevenção e tratamento da caquexia.

Agradecimento

Agradecemos à Colin Edward Knaggs pela edição da versão em Inglês.

Apoio financeiro foi fornecido pelo CNPq (306857/2012-0, 306845/2012-1, e 479085/2013-7), FAPESP (2012/50512-5, 2014/21972-3), CAPES, e PROPe, UNESP.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Okoshi MP, Capalbo RV, Romeiro FG, Okoshi K; Obtenção de dados: Capalbo RV, Okoshi K; Análise e interpretação dos dados: Okoshi MP, Capalbo RV; Obtenção de financiamento e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Okoshi MP, Okoshi K; Redação do manuscrito: Okoshi MP, Capalbo RV, Romeiro FG.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela FAPESP e CNPq.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. American Heart Association Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics--2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):447-54.
2. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues D, et al. [Updating of the Brazilian guideline for chronic heart failure - 2012]. *Arq Bras Cardiol*. 2012;98(1 Suppl 1):1-33.
3. Mann DL. Pathophysiology of heart failure. In: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, Braunwald E. (eds.). *Braunwald's heart disease*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. p. 487-504.
4. Rossignol P, Masson S, Barlera S, Giererd N, Castelnovo A, Zannad F, et al; GISSI-HF and Val-HeFT Investigators. Loss in body weight is an independent prognostic factor for mortality in chronic heart failure: insights from the GISSI-HF and VAL-HEFT trials. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(4):424-33.
5. Evans WJ, Morley JE, Argiles J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, et al. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr*. 2008;27(6):793-9.
6. Anker SD, Negassa A, Coats AJ, Afzal R, Poole-Wilson PA, Cohn JN, et al. Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study. *Lancet*. 2003;361(9363):1077-83.
7. Christensen HM, Kistorp C, Schou M, Keller N, Zerahn B, Frystyk J, et al. Prevalence of cachexia in chronic heart failure and characteristics of body composition and metabolic status. *Endocrine*. 2013;43(3):626-34.
8. Trullas JC, Formiga F, Montero M, Carrera-Izquierdo M, Grau-Amorós J, Chivite-Guillén D, et al; RICA Investigators. Impact of weight loss on mortality in chronic heart failure: findings from the RICA Registry. *Int J Cardiol*. 2013;168(1):306-11.
9. Martins T, Vitorino R, Amado F, Duarte JA, Ferreira R. Biomarkers for cardiac cachexia: reality or utopia. *Clin Chim Acta*. 2014;436:323-8.
10. Fulster S, Tacke M, Sandek A, Ebner N, Tschöpe C, Doehner W, et al. Muscle wasting in patients with chronic heart failure: results from the studies investigating comorbidities aggravating heart failure (SICA-HF). *Eur Heart J*. 2013;34(7):512-9.
11. Ebner N, Elsner S, Springer J, von Haehling S. Molecular mechanisms and treatment targets of muscle wasting and cachexia in heart failure: an overview. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2014;8(1):15-24.

12. Kalantar-Zadeh K, Block G, Horwich T, Fonarow GC. Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(8):1439-44.
13. Oreopoulos A, Padwal R, Kalantar-Zadeh K, Fonarow GC, Norris CM, McAlister FA. Body mass index and mortality in heart failure: a meta-analysis. *Am Heart J*. 2008;156(1):13-22.
14. Lavie CJ, De Schutter A, Alpert MA, Mehra MR, Milani RV, Ventura HO. Obesity paradox, cachexia, frailty, and heart failure. *Heart Fail Clin*. 2014;10(2):319-26.
15. von Haehling S, Anker SD. Treatment of cachexia: an overview of recent developments. *Int J Cardiol*. 2015;184:736-42.
16. Rahman A, Jafry S, Jeejeebhoy K, Nagpal AD, Pisani B, Agarwala R. Malnutrition and cachexia in heart failure. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2016;40(4):475-86.
17. Okoshi MP, Romeiro FG, Paiva SA, Okoshi K. Heart failure-induced cachexia. *Arq Bras Cardiol*. 2013;100(5):476-82.
18. Martinez PF, Okoshi K, Zornoff LA, Carvalho RF, Oliveira Junior SA, Lima AR, et al. Chronic heart failure-induced skeletal muscle atrophy, necrosis, and myogenic regulatory factors changes. *Med Sci Monit*. 2010;16(12):BR374-83.
19. Martinez PF, Bonomo C, Guizoni DM, Junior SA, Damatto RL, Cezar MD, et al. Influence of N-acetylcysteine on oxidative stress in slow-twitch soleus muscle of heart failure rats. *Cell Physiol Biochem*. 2015;35(1):148-59.
20. Lima AR, Martinez PF, Okoshi K, Guizoni DM, Zornoff LA, Campos DH, et al. Myostatin and follistatin expression in skeletal muscles of rats with chronic heart failure. *Int J Exp Path*. 2010;91(1):54-62.
21. Lima AR, Martinez PF, Damatto RL, Cezar MD, Guizoni DM, Bonomo C, et al. Heart failure-induced diaphragm myopathy. *Cell Physiol Biochem*. 2014;34(2):333-45.
22. Damatto RL, Martinez PF, Lima AR, Cezar MD, Campos DH, Oliveira SA, et al. Heart failure-induced skeletal myopathy in spontaneously hypertensive rats. *Int J Cardiol*. 2013;167(3):698-703.
23. Mancini DM, Walter G, Reichel N, Lenkinski R, McCully KK, Mullen JL, et al. Contribution of skeletal muscle atrophy to exercise intolerance and altered muscle metabolism in heart failure. *Circulation*. 1992;85(4):1364-73.
24. Tian M, Asp ML, Nishijima Y, Belury MA. Evidence for cardiac atrophic remodeling in cancer-induced cachexia in mice. *Int J Oncol*. 2011;39(5):1321-6.
25. Springer J, Tschirner A, Haghighi A, von Haehling S, Lal H, Grzesiak A, et al. Prevention of liver cancer cachexia-induced cardiac wasting and heart failure. *Eur Heart J*. 2014;35(14):932-41.
26. Sugizaki MM, Carvalho RF, Aragon FF, Padovani CR, Okoshi K, Okoshi MP, et al. Myocardial dysfunction induced by food restriction is related to morphological damage in normotensive middle-aged rats. *J Biomed Sci*. 2005;12(4):641-9.
27. Okoshi K, Matsubara LS, Okoshi MP, Cicogna AC, Fioretto JR, Padovani CR, et al. Food restriction-induced myocardial dysfunction demonstrated by the combination of in vivo and in vitro studies. *Nutr Res*. 2002;22(11):1353-64.
28. Gut AL, Okoshi MP, Padovani CR, Aragon FF, Cicogna AC. Myocardial dysfunction induced by food restriction is related to calcium cycling and beta-adrenergic system changes. *Nutr Res*. 2003;23(7):911-9.
29. Fioretto JR, Queiroz SS, Padovani CR, Matsubara LS, Okoshi K, Matsubara BB. Ventricular remodeling and diastolic myocardial dysfunction in rats submitted to protein-calorie malnutrition. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002;282(4):H1327-33.
30. Sugizaki MM, Leopoldo AS, Okoshi MP, Bruno A, Conde SJ, Lima-Leopoldo AP, et al. Severe food restriction induces myocardial dysfunction related to Serca2 activity. *Can J Physiol Pharmacol*. 2009;87(9):666-73.
31. Molino A, Papa A, Gasperini-Zacco ML, Muscaritoli M, Amoroso A, Cascino A, et al. Left ventricular mass correlates with lean body mass in patients with disease-associated wasting. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2014;5(3):251-2.
32. Okoshi MP, Okoshi K, Pai VD, Pai-Silva MD, Matsubara LS, Cicogna AC. Mechanical, biochemical, and morphological changes in the heart from chronic food restricted rats. *Can J Physiol Pharmacol*. 2001;79(9):754-60.
33. Cicogna AC, Padovani CR, Okoshi K, Matsubara LS, Aragon FF, Okoshi MP. The influence of temporal food restriction on the performance of isolated cardiac muscle. *Nutr Res*. 2001;21(4):639-48.
34. Cicogna AC, Padovani CR, Okoshi K, Aragon FF, Okoshi MP. Myocardial function during chronic food restriction in isolated hypertrophied cardiac muscle. *Am J Med Sci*. 2000;320(4):244-8.
35. Okoshi K, Fioretto JR, Okoshi MP, Cicogna AC, Aragon FF, Matsubara LS, et al. Food restriction induces in vivo ventricular dysfunction in spontaneously hypertensive rats without impairment of in vitro myocardial contractility. *Braz J Med Biol Res*. 2004;37(4):607-13.
36. Okoshi MP, Okoshi K, Matsubara LS, Pai-Silva MD, Gut AL, Padovani CR, et al. Myocardial remodeling and dysfunction are induced by chronic food restriction in spontaneously hypertensive rats. *Nutr Res*. 2006;26(11):567-72.
37. Gut AL, Sugizaki MM, Okoshi MP, Carvalho RF, Pai-Silva MD, Aragon FF, et al. Food restriction impairs myocardial inotropic response to calcium and beta-adrenergic stimulation in spontaneously hypertensive rats. *Nutr Res*. 2008;28(10):722-7.
38. Romeiro FG, Okoshi K, Zornoff LA, Okoshi MP. Gastrointestinal changes associated to heart failure. *Arq Bras Cardiol*. 2012;98(3):273-7.
39. Josiak K, Jankowska EA, Piepoli MF, Banasiak W, Ponikowski P. Skeletal myopathy in patients with chronic heart failure: significance of anabolic-androgenic hormones. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2014;5(4):287-96.
40. Alves CR, da Cunha TF, da Paixão NA, Brum PC. Aerobic exercise training as therapy for cardiac and cancer cachexia. *Life Sci*. 2015;125:9-14.
41. Aquilani R, Opasich C, Verri M, Boschi F, Febo O, Pasini E, et al. Is nutritional intake adequate in chronic heart failure patients? *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(7):1218-23.
42. Heymsfield SB, Casper K. Congestive heart failure: clinical management by use of continuous nasogastric feeding. *Am J Clin Nutr*. 1989;50(3):539-44.
43. Rozentritt P, von Haehling S, Lainscak M, Nowak JU, Kalantar-Zadeh K, Polonski L, et al. The effects of a high-caloric protein-rich oral nutritional supplement in patients with chronic heart failure and cachexia on quality of life, body composition, and inflammation markers: a randomized, double-blind pilot study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2010;1(1):35-42.
44. Krim SR, Campbell P, Lavie CJ, Ventura H. Micronutrients in chronic heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2013;10(1):46-53.
45. Aquilani R, Opasich C, Gualco A, Verri M, Testa A, Pasini E, et al. Adequate energy-protein intake is not enough to improve nutritional and metabolic status in muscle-depleted patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2008;10(11):1127-35.
46. Ebner N, Springer J, Kalantar-Zadeh K, Lainscak M, Doehner W, Anker SD, et al. Mechanism and novel therapeutic approaches to wasting in chronic disease. *Maturitas*. 2013;75(3):199-206.
47. Tanada Y, Shioi T, Kato T, Kawamoto A, Okuda J, Kimura T. Branched-chain amino acids ameliorate heart failure with cardiac cachexia in rats. *Life Sci*. 2015;137:20-7.
48. Pineda-Juarez JA, Sanchez-Ortiz NA, Castillo-Martinez L, Orea-Tejeda A, Cervantes-Gaytan R, Keirns-Davis C, et al. Changes in body composition in heart failure patients after a resistance exercise program and branched chain amino acid supplementation. *Clin Nutr*. 2016;35(1):41-7.
49. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):1810-52.
50. Du Bois P, Pablo Tortola C, Lodka D, Kny M, Schmidt F, Song K, et al. Angiotensin II induces skeletal muscle atrophy by activating TFEF-mediated MuRF1 expression. *Circ Res*. 2015;117(5):424-36.

Artigo de Revisão

51. Yoshida T, Delafontaine P. Mechanisms of cachexia in chronic disease states. *Am J Med Sci.* 2015;350(4):250-6.
52. Valentova M, von Haehling S, Bauditz J, Doehner W, Ebner N, Bekfani T, et al. Intestinal congestion and right ventricular dysfunction: a link with appetite loss, inflammation, and cachexia in chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2016;37(21):1684-91.
53. Sandek A, Swidsinski A, Schroedl W, Watson A, Valentova M, Herrmann R, et al. Intestinal blood flow in patients with chronic heart failure: a link with bacterial growth, gastrointestinal symptoms, and cachexia. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(11):1092-102.
54. Azhar G, Wei JY. New approaches to treating cardiac cachexia in the older patient. *Curr Cardiovasc Risk Rep.* 2013;7(6):480-4.
55. Sandek A, Anker SD, von Haehling S. The gut and intestinal bacteria in chronic heart failure. *Curr Drug Metab.* 2009;10(1):22-8.
56. Silverberg DS, Wexler D, Schwartz D. Is correction of iron deficiency a new addition to the treatment of the heart failure? *Int J Mol Sci.* 2015;16(6):14056-74.
57. Tang YD, Katz SD. Anemia in chronic heart failure: prevalence, etiology, clinical correlates, and treatment options. *Circulation.* 2006;113(20):2454-61.
58. McDonagh T, Macdougall IC. Iron therapy for the treatment of iron deficiency in chronic heart failure: intravenous or oral? *Eur J Heart Fail.* 2015;17(3):248-62.
59. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al; FAIR-HF Trial Investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med.* 2009;361(25):2436-48.
60. Swedberg K, Young JB, Anand IS, Cheng S, Desai AS, Diaz R, et al; RED-HF Committees; RED-HF Investigators. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2013;368(13):1210-9.
61. Mann DL, McMurray JJ, Packer M, Swedberg K, Borer JS, Colucci WS, et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation.* 2004;109(13):1594-602.
62. Shaw SM, Shah MK, Williams SG, Fildes JE. Immunological mechanisms of pentoxifylline in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2009;11(2):113-8.
63. Fildes JE, Shaw SM, Yonan N, Williams SG. The immune system and chronic heart failure: is the heart in control? *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(12):1013-20.
64. El Desoky ES. Drug therapy of heart failure: an immunologic view. *Am J Ther.* 2011;18(5):416-25.
65. Jankowska EA, Biel B, Majda J, Szklarska A, Lopuszanska M, Medras M, et al. Anabolic deficiency in men with chronic heart failure: prevalence and detrimental impact on survival. *Circulation.* 2006;114(17):1829-37.
66. Caminiti G, Volterrani M, Iellamo F, Marazzi G, Massaro R, Miceli M, et al. Effect of long-acting testosterone treatment on functional exercise capacity, skeletal muscle performance, insulin resistance, and baroreflex sensitivity in elderly patients with chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(10):919-27.
67. Iellamo F, Volterrani M, Caminiti G, Karam R, Massaro R, Fini M, et al. Testosterone therapy in women with chronic heart failure: a pilot double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(16):1310-6.
68. Muller TD, Nogueiras R, Andermann ML, Andrews ZB, Anker SD, Argente J, et al. Ghrelin. *Mol Metab.* 2015;4(6):437-60.
69. Nagaya N, Moriya J, Yasumura Y, Uematsu M, Ono F, Shimizu W, et al. Effects of Ghrelin administration on left ventricular function, exercise capacity, and muscle wasting in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2004;110(24):3674-9.
70. Santos DP, Okoshi K, Moreira VO, Seiva FR, Almeida FL, Padovani CR, et al. Growth hormone attenuates skeletal muscle changes in experimental chronic heart failure. *Growth Horm IGF Res.* 2010;20(2):149-55.
71. Osterziel KJ, Strohm O, Schuler J, Friedrich M, Hanlein D, Willenbrock R, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of human recombinant growth hormone in patients with chronic heart failure due to dilated cardiomyopathy. *Lancet.* 1998;351(9111):1233-7.
72. Isgaard J, Bergh CH, Caidahl K, Lomsky M, Hjalmarson A, Bengtsson BA. A placebo-controlled study of growth hormone in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J.* 1998;19(11):1704-11.
73. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(8):803-69. Erratum in: *Eur J Heart Fail.* 2013;15(3):361-2.
74. Flynn KE, Pina IL, Whellan DJ, Lin L, Blumenthal JA, Ellis SJ, et al. Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;301(14):1451-9. Erratum in: *JAMA.* 2009;302(21):2322.
75. Giannuzzi P, Temporelli PL, Corra U, Tavazzi L; ELVD-CHF Study Group. Antiremodeling effect of long-term exercise training in patients with stable chronic heart failure: results of the exercise in left ventricular dysfunction and chronic heart failure (ELVD-CHF) trial. *Circulation.* 2003;108(5):554-9.
76. Pagan LU, Damatto RL, Cezar MD, Lima AR, Bonomo C, Campos DH, et al. Long-term low intensity physical exercise attenuates heart failure development in aging spontaneously hypertensive rats. *Cell Physiol Biochem.* 2015;36(1):61-74.
77. Gomes MJ, Martinez PF, Campos DH, Pagan LU, Bonomo C, Lima AR, et al. Beneficial effects of physical exercise on functional capacity and skeletal muscle oxidative stress in rats with aortic stenosis-induced heart failure. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:8695716.
78. Souza RW, Piedade WP, Soares LC, Souza PA, Aguiar AF, Vechetti-Junior IJ, et al. Aerobic exercise training prevents heart failure-induced skeletal muscle atrophy by anti-catabolic, but not anabolic actions. *PLoS One.* 2014;9(10):e110020.
79. Negao CE, Middlekauff HR, Gomes-Santos IL, Antunes-Correa LM. Effects of exercise training on neurovascular control and skeletal myopathy in systolic heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015;308(8):H792-802.
80. Bueno CR Jr, Ferreira JC, Pereira MG, Bacurau AV, Brum PC. Aerobic exercise training improves skeletal muscle function and Ca²⁺ handling-related protein expression in sympathetic hyperactivity-induced heart failure. *J Appl Physiol* (1985). 2010;109(3):702-9.
81. Caminiti G, Volterrani M, Marazzi G, Cerrito A, Massaro R, Sposato B, et al. Hydrotherapy added to endurance training versus endurance training alone in elderly patients with chronic heart failure: a randomized pilot study. *Int J Cardiol.* 2011;148(2):199-203.
82. Wisloff U, Stoylen A, Loennechen JP, Bruvold M, Rognum O, Haram PM, et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation.* 2007;115(24):3086-94.

O Sistema CRISPR/Cas9 e a Possibilidade de Edição Genômica para a Cardiologia

The CRISPR/Cas9 System and the Possibility of Genomic Edition for Cardiology

Marcela Corso Arend,^{1,2} Jessica Olivaes Pereira,^{1,3} Melissa Medeiros Markoski¹

Laboratório de Cardiologia Molecular e Celular - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (Cardiologia) - Instituto de Cardiologia/ Fundação Universitária de Cardiologia - IC/FUC,¹ Porto Alegre, RS; Universidade do Vale do Rio dos Sinos - UNISINOS,² São Leopoldo, RS; Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre - UFCSPA,³ Porto Alegre, RS - Brasil

Introdução

As doenças cardiovasculares (DCV) e suas patologias associadas encontram-se entre as maiores causas de morbidade e mortalidade, acarretando cerca de 17,3 milhões de mortes por ano.¹ Como um todo, essa classe patológica apresenta etiologia multifatorial. Seus possíveis prognósticos levam a problemas de saúde pública, estando sua incidência relacionada a fatores de risco comportamentais, metabólicos e genéticos.² Apesar dos tratamentos preconizados para as DCV e seus possíveis prognósticos diminuírem o ritmo de progressão da doença, cresce a necessidade de se desenvolver abordagens terapêuticas capazes de reverter a patologia e suas complicações.

Os avanços no campo da biologia molecular e celular vêm possibilitando a elucidação de vias moleculares e causas genéticas envolvidas no estabelecimento e progressão das DCV, traçando um novo ponto de vista sobre a prevenção, tratamento e possíveis desfechos dessa classe patológica. Recentes descobertas, tanto experimentais quanto obtidas por ferramentas de bioinformática, a respeito das bases moleculares das disfunções cardiovasculares, vêm apontando alvos terapêuticos consideráveis.³ Entretanto, a maioria destes alvos não pode ser farmacologicamente manipulada, o que os torna candidatos potenciais para a terapia gênica, como é o caso dos fatores envolvidos, por exemplo, com angiogênese, apoptose e disfunção endotelial.⁴ Dentro desse contexto, a manipulação de genes pode auxiliar na supressão de fatores genéticos relacionados à incidência das DCV, bem como na minimização das complicações clínicas causadas por eventos isquêmicos e oclusivos. Assim, o desenvolvimento e o aprimoramento de ferramentas de edição de genomas possibilitam o surgimento de terapias focadas nos fatores de risco genéticos ao dano cardiovascular e nos problemas morfofisiológicos fundamentais causados pelas DCV. Nesse contexto, o sistema formado por repetições palindrômicas curtas, interespçadas e regularmente agrupadas (do inglês, *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*, CRISPR), e sua

proteína associada-9 (do inglês, *CRISPR associated protein-9*, Cas9), destaca-se devido ao seu fácil uso, alta especificidade, fácil manipulação *in vitro* e *in vivo*, além da possibilidade da edição de múltiplos alvos simultaneamente. Considerando-se a complexidade genômica que intervém nas DCV, indicaremos aqui algumas possibilidades de aplicação da ferramenta CRISPR/Cas9 no âmbito da Cardiologia.

Desvendando o sistema CRISPR/Cas9

Desenvolvido a partir de mecanismos moleculares do sistema imunológico bacteriano, o sistema CRISPR possibilita a edição do genoma através de clivagem do DNA por uma endonuclease (Cas9), guiada a partir de uma sequência de RNA, que é capaz de se parear com as bases de uma sequência-alvo (Figura 1).⁵ A estrutura genética do CRISPR, no sistema bacteriano, é constituída de repetições palindrômicas curtas, agrupadas e regularmente interespçadas. As repetições e os espaçadores (que podem conter sequências virais intercalantes), quando transcritos, formam o RNA *transativador* (ou RNA guia), que serve para direcionar a enzima Cas9, uma nucleasse, ao alvo (neste caso, a sequência do vírus parasita). Aproveitando-se desta estratégia, tanto a proteína Cas9 quanto o RNA guia, podem ser introduzidos *in vitro* em outras células e direcionados a locais específicos do genoma, para que provoquem quebras na fita dupla. Após esta clivagem, a maquinaria molecular intrínseca do organismo, responsável pela correção de erros no genoma, é utilizada para alterar a sequência de DNA, adotando a modificação. Desta forma, o sistema pode ser utilizado tanto para reparar mutações (restaurando a função gênica) quanto para introduzir mutações novas (causando o “nocaute” gênico). Assim, conciliando sofisticadas técnicas moleculares e biotecnológicas, o sistema CRISPR/Cas9 foi proposto para aplicação em edição genômica e hoje já se encontra comercialmente disponível para milhares de alvos.⁶ Ambos, RNA guia e proteína Cas9, produzidos *in vitro*, podem ser entregues às células usando diferentes mecanismos, tais como uso de vetores ou agentes químicos.

A aplicabilidade mais simples do sistema CRISPR está relacionada à modificação de únicas ou poucas bases em genes com relação alélica bem definida. É importante salientar que esta relação de dominância mendeliana deve ser considerada para que se atinja a função gênica, tanto para ativá-la quanto para inibi-la. Entretanto, modificações bialélicas também têm sido obtidas com sucesso.⁷ Além disso, o uso do CRISPR/Cas9 também tem sido proposto para estágio embrionário em modelos animais, onde a prole pode gerar organismos “fundadores” (por recombinação), contendo mutações alélicas que levam ao efeito “nocaute” ou de expressão diminuída.⁸ Nesse contexto,

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares / mortalidade; Morbidade; Fatores de Risco; Prevenção e Controle; Biologia Molecular; Genômica.

Correspondência: Melissa Medeiros Markoski •

Av. Princesa Isabel, 370. CEP 90620-001, Santana, Porto Alegre, RS – Brasil
E-mail: melissa.markoski@cardiologia.org.br

Artigo recebido em 15/07/16, revisado em 13/10/16, aprovado em 13/10/16.

DOI: 10.5935/abc.20160200

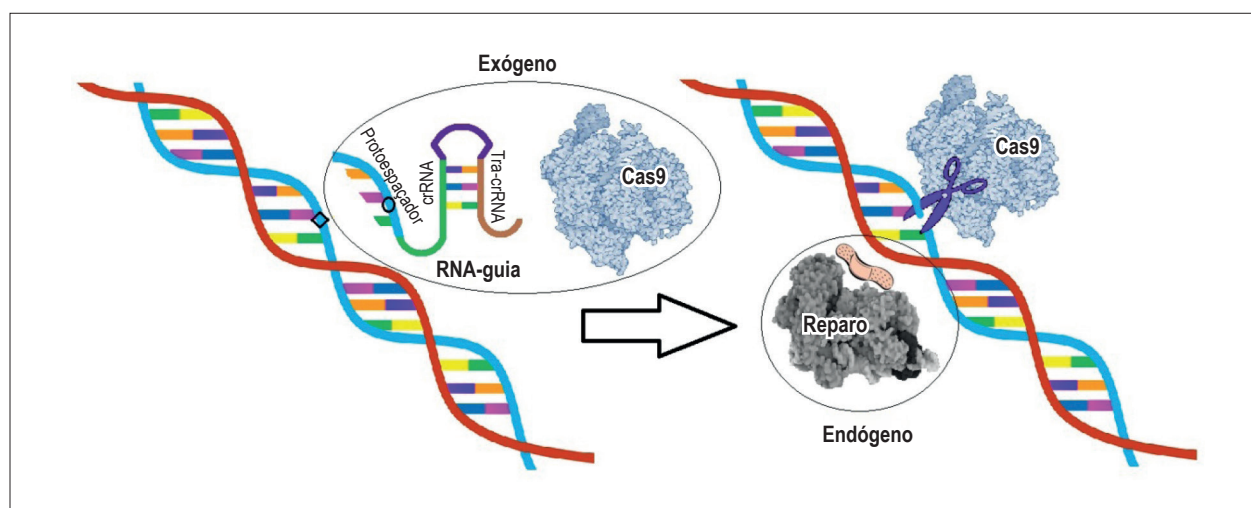


Figura 1 – Sistema CRISPR/Cas9 - mecanismo de reconhecimento do alvo. O RNA guia é projetado para reconhecer a sequência-alvo a ser modificada no DNA e introduzir modificações. Quando o pareamento de bases nitrogenadas ocorre (em função do anelamento da sequência-alvo com a região do protoespaçador do RNA guia), algumas modificações são adicionadas (aqui, representadas pelo círculo) e a enzima Cas9 é acionada, causando quebras na dupla-fita de DNA (onde há falhas de pareamento em razão das mutações introduzidas). As quebras ativam os sistemas de reparo intracelulares que refazem a dupla-fita, aceitando as modificações oriundas do RNA guia. As novas mutações, de forma geral, causam falhas na sequência e geram proteínas não-funcionais. Mas o mecanismo pode ser utilizado também para corrigir mutações originalmente presentes no DNA e gerar proteínas funcionais.

o sistema CRISPR/Cas9 está sendo rapidamente adotado para a edição e modificação de genomas em vários tipos celulares, incluindo células-tronco,⁹ e mostrando bons resultados na edição de genes humanos.¹⁰ Recentemente, a imprensa reportou que pesquisadores da Universidade da Pensilvânia receberam aprovação do Food and Drug Administration (FDA) para conduzir um estudo clínico a ser iniciado em 2017, tendo como alvo 3 genes envolvidos em câncer. Assim, surge o questionamento sobre a possibilidade de aplicação do sistema CRISPR/Cas9 para uma situação tão biologicamente complexa como a da doença cardiovascular.

Como utilizar o sistema CRISPR/Cas9 na Cardiologia

O primeiro passo para se sugerir o uso do sistema CRISPR/Cas9 para uma determinada DCV deve basear-se em um estudo aprofundado sobre os potenciais alvos moleculares envolvidos com a doença. Neste cenário, a utilização de ferramentas de bioinformática e bancos de sequências gênicas disponíveis na internet (como o National Center for Biotechnology Information, NCBI; e DNA Data Bank of Japan, DDBJ) e de proteínas preditas (como o Universal Protein Resource, UniProt, alocado no European Molecular Biology Laboratory, EMBL), além de bancos de polimorfismos únicos, SNP (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>), podem auxiliar no processo. Uma vez que os alvos tenham sido escolhidos, uma análise detalhada sobre a função dos exons (sequências codificadoras dos genes) também deverá ser realizada. De posse de todas as informações necessárias, os RNA guia podem ser projetados e adquiridos comercialmente. Atualmente, já existem muitos laboratórios de pesquisa que estão utilizando a ferramenta CRISPR/Cas9 para editar genes envolvidos com DCV e testando em sistemas celulares, realizando ensaios pré-clínicos e projetando estudos clínicos. Embora o contexto cardiovascular seja complexo, algumas patologias estão mais ou menos relacionadas a determinados produtos gênicos,

cujas interações com outras moléculas já é conhecida, conforme descrito a seguir, facilitando a viabilidade de utilização do sistema CRISPR/Cas9.

Um dos grandes problemas na manutenção da doença arterial coronariana (DAC) é a elevação dos níveis de LDL, em que a intervenção farmacológica busca sua redução através do uso de estatinas. Uma vez que alguns pacientes são intolerantes ou refratários a este fármaco, estão sendo conduzidas muitas pesquisas com foco na inibição da pró-proteína convertase subtilisina tipo 9 (PCSK9), que auxilia na degradação de receptores do LDL, o que causa aumento do nível da lipoproteína na corrente sanguínea. Através do sistema CRISPR/Cas9, Ding e colaboradores (2014) introduziram perda de função para o gene da PCSK9 no fígado de camundongos, utilizando adenovírus como “veículos”, e mostraram diminuição dos níveis de colesterol em mais de 40%.¹¹ Em um estudo com coelhos, também focado na diminuição da progressão da placa aterosclerótica, foram desenvolvidos animais “nocautes”, por edição genômica, através da inibição de diversos genes, como a Apolipoproteína E (ApoE), CD36, o receptor de LDL, leptina, o receptor rianodínico tipo 2 (RyR2), entre outros.¹² Estes estudos apontam que o sistema CRISPR/Cas9 é viável para alterar a função de genes relacionados a DCV. Isto favorece a exploração do uso da ferramenta molecular para outros mecanismos que concernem à DCV.

Um bom alvo de estudo para possível utilização do CRISPR/Cas9 é o sistema β -adrenérgico, um dos responsáveis pela vasoconstrição/vasodilatação e manutenção da pressão arterial e do ritmo cardíaco. Somado a isto, o sistema renina-angiotensina-aldosterona também possui papel primordial na manutenção da estabilidade hemodinâmica. Ambos os sistemas são regulados por uma extensa rede de efetores, como hormônios e peptídeos, receptores, proteínas quinases e outras enzimas, tanto atuantes no meio extracelular como

no interior das células. Neste sentido, seria muito interessante testar e avaliar a ferramenta de edição genômica para auxiliar no tratamento da hipertensão arterial sistêmica.

Nosso grupo, em concomitância à aplicação de terapias alternativas, como a celular e gênica, para tratamento de DCV, desenvolveu o primeiro estudo clínico do país para promoção de angiogênese, por expressão exógena, através da administração de um plasmídeo contendo o cDNA relativo ao gene do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) em pacientes portadores de angina refratária, mostrando que a técnica é segura e melhora a fração de ejeção ventricular.¹³ Atualmente, temos concentrado nossos esforços no entendimento de mecanismos que possam auxiliar nas intervenções (cirúrgicas, farmacológicas, dietéticas, etc.) para DCV, principalmente para cardiomiopatia dilatada (CMD) e cardiopatias isquêmicas.¹⁴ Em colaboração com pesquisadores do Instituto do Câncer, estamos utilizando o sistema CRISPR/Cas9 para alcançar a inativação da função de uma MAP quinase tecido-específica, codificada pelo gene *TNNI3K*, que interage com a troponina I cardíaca e, quando exacerbada, causa progressão da CMD levando à insuficiência cardíaca e aumentando o risco de morte.¹⁵

Não apenas o contexto inibitório, mas a possibilidade de edição para ativação de genes de maneira a estimular funções relacionadas, por exemplo, à sobrevivência de cardiomiócitos no pós-infarto, indução de *homing* (migração, proliferação e diferenciação de células-tronco), aumento do nível de citocinas anti-inflamatórias e de proteínas inibidoras de metaloproteínas (que levam ao remodelamento ventricular patológico), além de outros mecanismos, pode vir a ser explorada no âmbito das DCV. Entretanto, devido às condições multifatoriais atribuídas à etiologia e prognóstico dessa classe de patologias, a transposição clínica de resultados obtidos por análises moleculares em sistemas celulares *in vitro* ou em

modelos animais, assim como ocorre para outras abordagens mais inovadoras, ainda é um desafio.

Na maioria dos casos, fatores genéticos, ambientais e comportamentais atuam em conjunto para o estabelecimento de DCV. Embora, em alguns casos, sejam observados prováveis fatores preditores dos desfechos, ainda não é possível prever com exatidão a influência da ativação/inativação de genes em relação aos quadros clínicos. Finalmente, como para qualquer nova tecnologia, os riscos, as adaptações fisiológicas, as implicações com a resposta imune, a manutenção da homeostasia, que venham a ser modulados pelo sistema CRISPR/Cas9, precisam ser muito bem avaliados. Mas a possibilidade de uso da nova ferramenta molecular na Cardiologia pode ser vislumbrada e talvez, em um futuro próximo, vir a beneficiar a saúde da população.

Contribuição dos autores

Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Arend MC, Pereira JO, Markoski M

Potencial conflito de interesse

Declaramos não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

M. M. M. é professora e orientadora junto ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Cardiologia do IC/FUC.

Referências

1. Laslett LJ, Alagona P Jr, Clark BA 3rd, Drozda JP Jr, Saldivar F, Wilson SR, et al. The worldwide environment of cardiovascular disease: prevalence, diagnosis, therapy, and policy issues: a report from the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(25 Suppl):S1-49.
2. Gus I, Ribeiro RA, Kato S, Bastos J, Medina C, Zaslavsky C, et al. Variations in the prevalence of risk factors for coronary artery disease in Rio Grande do Sul-Brazil: a comparative analysis between 2002 and 2014. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(6):573-9.
3. Sarajlić A, Janjić V, Stojković N, Radak D, Pržulj N. Network topology reveals key cardiovascular disease genes. *PLoS One*. 2013;8(8):e71537.
4. Lavu M, Gundewar S, Lefer DJ. Gene therapy for ischemic heart disease. *J Mol Cell Cardiol*. 2011;50(5):742-50.
5. Sander JD, Joung JK. CRISPR-Cas systems for editing, regulation and targeting genomes. *Nature Biotechnol*. 2014;32(4):347-55.
6. Richter H, Randau L, Plagens A. Exploiting CRISPR/Cas: interference mechanisms and applications. *Int J Mol Sci*. 2013;14(7):14518-31.
7. Jao LE, Wente SR, Chen W. Efficient multiplex biallelic zebrafish genome editing using a CRISPR nuclease system. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110(34):13904-9.
8. Tu Z, Yang W, Yan S, Guo X, Li XJ. CRISPR/Cas9: a powerful genetic engineering tool for establishing large animal models of neurodegenerative diseases. *Mol Neurodegener*. 2015;10:35.
9. Kim HS, Bernitz JM, Lee DF, Lemischka IR. Genomic editing tools to model human diseases with isogenic pluripotent stem cells. *Stem Cells Dev*. 2014;23(22):2673-86.
10. Osborn MJ, Gabriel R, Webber BR, DeFeo AP, McElroy AN, Jarjour J, et al. Fanconi anemia gene editing by the CRISPR/Cas9 system. *Hum Gene Ther*. 2015; 26(2):114-26.
11. Ding Q, Strong A, Patel KM, Ng SL, Gosis BS, Regan SN, et al. Permanent alteration of PCSK9 with in vivo CRISPR-Cas9 genome editing. *Circ Res*. 2014;115(5):488-92.
12. Yang D, Xu J, Zhu T, Fan J, Lai L, Zhang J, et al. Effective gene targeting in rabbits using RNA-guided Cas9 nucleases. *J Mol Cell Biol*. 2014; 6(1):97-9.
13. Kalil RA, Salles FB, Giusti II, Rodrigues CG, Han SW, Sant'Anna RT, et al. VEGF gene therapy for angiogenesis in refractory angina: phase I/II clinical trial. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2010;25(3):311-21.
14. Schaun MI, Eibel B, Kristocheck M, Sausen G, Machado L, Koche A, et al. Cell therapy in ischemic heart disease: interventions that modulate cardiac regeneration. *Stem Cells Int*. 2016;2016:2171035.
15. Wheeler FC, Tang H, Marks OA, Hadnott TN, Chu PL, Mao L, et al. Tnni3k modifies disease progression in murine models of cardiomyopathy. *PLoS Genet*. 2009;5(9):e1000647.

Caso 1/2017 - Correção Percutânea de Insuficiência da Valva Atrioventricular Direita e de *Blalock-Taussig* após Operação de *Fontan* em Ventrículo Único

Case 1/2017 - Percutaneous Repair of Right Atrioventricular Valve Insufficiency and Blalock-Taussig Shunt after Fontan Operation in Single Ventricle

Edmar Atik, Renata Sá Cassar, Raul Arrieta

Clínica privada do Dr. Edmar Atik, São Paulo, SP - Brasil

Dados clínicos

Homem de 27 anos com cansaço aos esforços há três anos após operação cavopulmonar total com tubo externo fenestrado e fechamento por sutura da borda livre da valva atrioventricular (AV) direita por insuficiência acentuada, em dupla via de entrada de ventrículo único esquerdo, atresia pulmonar e aorta à esquerda emergindo de ventrículo direito rudimentar. Havia sido submetido com 17 dias e com 9 meses à cirurgia de *Blalock-Taussig* à direita e esquerda, respectivamente, e à anastomose de *Glenn* bidirecional foi realizada com 19 anos. Mantinha saturação arterial de oxigênio entre 84 a 88% aos esforços e acima de 93% em repouso.

Exame físico: eupnéico, cianótico, pulsos normais, sem turgência jugular. Peso: 61 Kg, Alt.: 163 cm, PA: 110/70 mm Hg, FC: 97 bpm, saturação de oxigênio = 87%. Aorta palpada ++ na fúrcula.

No precórdio, *ictus cordis* no 4° e 5° eice e impulsões sistólicas discretas na borda esternal esquerda (BEE). Bulhas cardíacas hiperfonéticas; sopro sistólico, ++, suave, na BEE baixa e na ponta; sopro contínuo suave na área pulmonar e axila. Fígado não palpado.

Exames Complementares

Eletrocardiograma mostrava ritmo sinusal, sinais de sobrecarga atrial e ventricular direitas. Onda P era apiculada em II, V3-6. Complexo QRS era de morfologia R em V1 de 10 mm e RS em V6. AQRS: +120°, AT: +40°, AP: +55°.

Radiografia de tórax mostra área cardíaca aumentada em grau discreto a moderado (índice cardiotorácico: 0,54) com arcos longos (ventricular e médio esquerdos). Trama vascular pulmonar era aumentada (Figura 1).

Palavras-chave

Cardiopatias Congênitas / cirurgia; Insuficiência da Valva Mitral / cirurgia; Procedimento de *Blalock Taussig*; Técnica de *Fontan*.

Correspondência: Edmar Atik •

Consultório privado. Rua Dona Adma Jafet, 74, conj.73, Bela Vista.
CEP 01308-050, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: conatik@incor.usp.br

DOI: 10.5935/abc.20160201

Ecocardiograma transesofágico (Figura 2) mostrou *situs solitus* em levocardia, drenagem venosa sistêmica em derivação cavopulmonar total. Átrio direito aumentado com grande comunicação interatrial. Comunicação interventricular perimembranosa grande em dupla via de entrada de ventrículo único esquerdo com câmara rudimentar direita à esquerda, de onde emergia a aorta. *Tricuspid annular plane systolic excursion* (TAPSE): 9 mm. A fração de ejeção pelo *Simpson* era 47%. A valva AV direita era ocluída cirurgicamente, mas mostrava refluxo moderado nas regiões medial e anterolateral. A valva AV esquerda tinha abertura normal com refluxo discreto. Atresia pulmonar valvar sem identificação da derivação de *Blalock-Taussig*.

Cateterismo cardíaco mostrou pressão média na artéria pulmonar de 15 mm Hg em conexão cavopulmonar total com tubo externo fenestrado (Figura 1), *Blalock-Taussig* patente à esquerda (Figura 2), além de grande regurgitação da valva AV direita por fissura medial e paravalvar anterolateral.

Diagnóstico Clínico

Dupla via de entrada de ventrículo único esquerdo, discordância ventrículo-arterial com aorta à esquerda, atresia pulmonar, *Blalock-Taussig* esquerdo, anastomose cavopulmonar com tubo externo fenestrado, insuficiência paravalvar e no meio da valva AV direita, suturada por ocasião da operação de *Fontan*.

Raciocínio Clínico

Os elementos clínicos de cardiopatia cianogênica tipo ventrículo único esquerdo e hipofluxo pulmonar após operação cavopulmonar total mostram-se geralmente inocentes. O aparecimento de cansaço e de sopro sistólico na borda esternal esquerda e do sopro contínuo indicavam a possibilidade de regurgitação na altura da valva AV direita, fechada anteriormente, e a continuidade da anastomose de *Blalock-Taussig*.

Conduta

Em face da repercussão volumétrica imposta pela insuficiência da valva AV à direita, além do desvio de sangue através do *Blalock-Taussig* esquerdo com manifestação clínica de cansaço e discreta insaturação arterial de oxigênio, imaginou-se a necessidade de reparo dessas

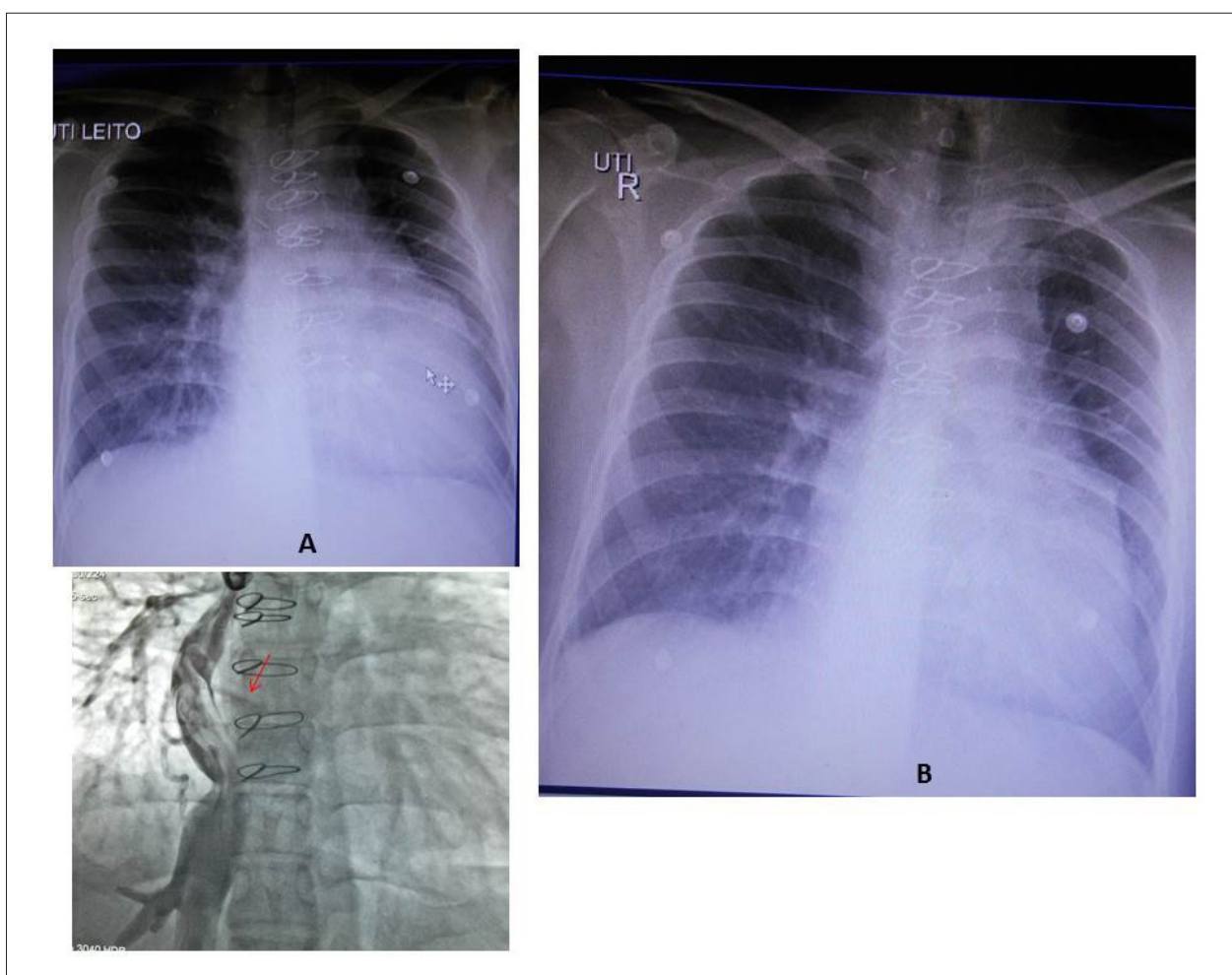


Figura 1 - Radiografias de tórax mostram área cardíaca aumentada, arcos ventricular e médio esquerdos longos, e trama vascular pulmonar aumentada, prévia ao fechamento percutâneo (A) e no segundo dia após o mesmo (B). O arco médio sugere a aorta emergindo do ventrículo direito à esquerda. Angiografia mostra a conexão por tubo externo entre a veia cava inferior e a artéria pulmonar direita em conexão cavopulmonar total fenestrado (seta).

lesões residuais. Considerou-se de maior risco a operação cardíaca com circulação extracorpórea e, assim, optou-se pela colocação de dispositivo oclusivo tipo *Amplatzer* no anel AV direito e no fechamento da anastomose de *Blalock-Taussig* esquerda por intervenção percutânea. Procedeu-se, assim, o fechamento da valva AV direita com prótese de *Amplatzer* de 30 mm e fechamento do tubo do *Blalock-Taussig* com ocluser de *Amplatzer* duct occluder (ADO II) número 6 (Figura 2). Evolução imediata foi favorável, com saturação de oxigênio superior a 90%, notando-se diminuição embora discreta da área cardíaca (Figura 1). O ecocardiograma revelou melhora da função ventricular (65%), com fenestração de 4,5 mm e evidente fluxo contínuo ao *Doppler*, e razão da insaturação posterior com níveis variáveis de 82 a 89%.

Comentários

Embora seja paliativa a operação de *Fontan*, com complicadores evolutivos, continua oferecendo boas

perspectivas desde que obedeça rigorosamente os critérios de indicação. No adulto, dado os fatores adquiridos em cardiopatias com sobrecargas de duração prolongada, o risco operatório se torna maior (10%). Nessa circunstância, a dificuldade de indicação cirúrgica reside em aspectos adquiridos como disfunção ventricular, lesões anatômicas das valvas, pressão pulmonar mais elevada, entre outros. Esses elementos devem ser contrabalanceados com a evolução clínica desfavorável decorrente dos elementos relacionados à hipóxia crônica. Os benefícios pós-operatórios podem suplantá-los e, então, o raciocínio clínico deve priorizar elementos considerados reversíveis. No caso presente, em face de rompimento dos pontos de sutura da valva AV direita por ocasião da operação cavopulmonar prévia, foi possível colocação percutânea de prótese de *Amplatzer* para reparo da mesma, assim como da oclusão do *Blalock-Taussig* à esquerda, também por dispositivo de *Amplatzer*. Daí se espera melhor evolução para este paciente adulto com o reparo percutâneo dessas lesões residuais.

Correlação Clínico-radiográfica

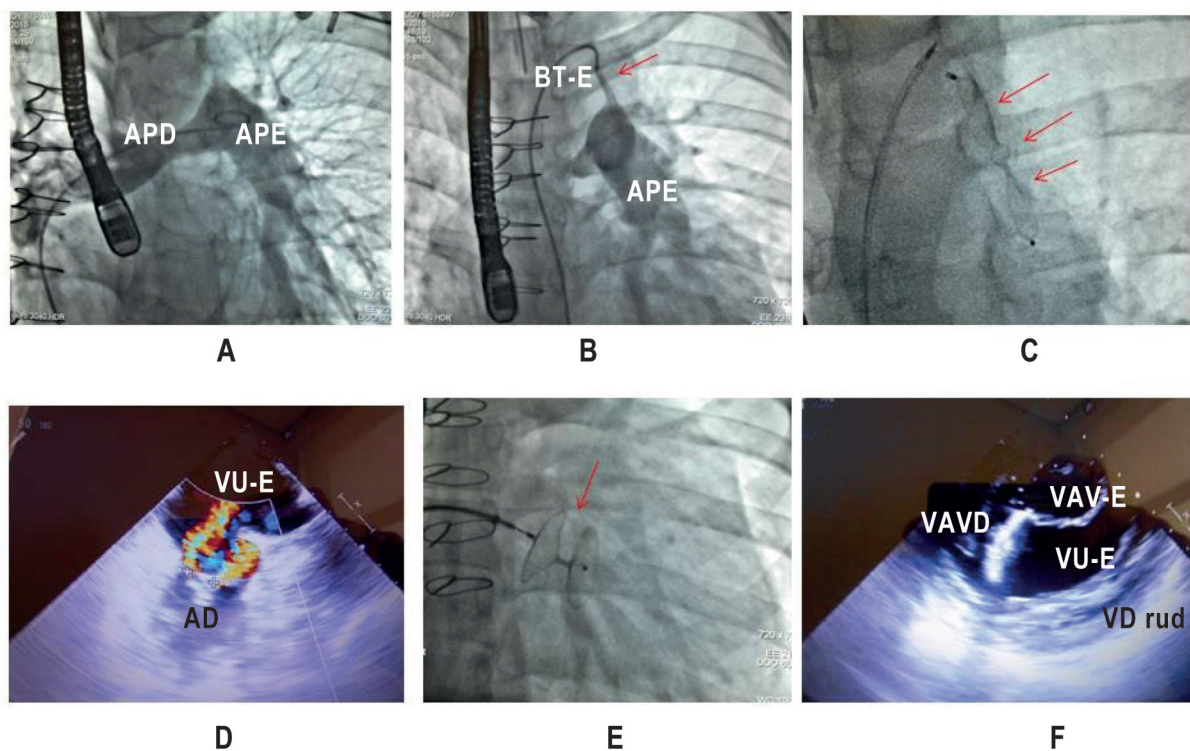


Figura 2 – Angiocardiografia da árvore arterial pulmonar, salietando a artéria pulmonar esquerda (APE) repuxada superiormente (A), o fluxo do contraste do Blalock-Taussig esquerdo na APE (seta) (B), a prótese de Amplatzer obstruindo efetivamente o Blalock-Taussig (C). O ecocardiograma transesofágico salienta a regurgitação da valva atrioventricular direita (VAVD) para o átrio direito (D), sua oclusão pela prótese de Amplatzer (E,F) e a ampla abertura da valva atrioventricular esquerda (F). AD: átrio direito, APD: artéria pulmonar direita, APE: artéria pulmonar esquerda, BT-E: Blalock-Taussig esquerdo, VU-E: ventrículo único tipo esquerdo, VAVD: valva atrioventricular direita, VAV-E: valva atrioventricular esquerda, VD rud: ventrículo direito rudimentar.

Relato de Caso: Investigação de Doença Multiarterial com ^{99m}Tc -Sestamibi e Rubídio-82 em PET-CT

Case Report: Multivessel Coronary Disease Assessment with SPECT ^{99m}Tc -Sestamibi and Rubidium-82 PET/CT

Bruno Gomes Padilha, Daniela Sabino, Maria Clementina Giorgi, José Soares Jr., Marisa Izaki, José Claudio Meneghetti

Serviço de Medicina Nuclear e Imagem Molecular do Instituto do Coração – Hospital das Clínicas – Faculdade de Medicina – Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP – Brasil

Introdução

A Cinecoronarioangiografia (CATE) é o método diagnóstico padrão para detecção de doença arterial coronariana (DAC). No entanto, muitas vezes é necessário avaliar a expressão de uma obstrução coronariana em relação à perfusão miocárdica, antes de definir o melhor manejo do paciente.

A cintilografia de perfusão miocárdica com Tecnécio- ^{99m}Tc -Sestamibi (^{99m}Tc -sestamibi) permite a detecção precoce, e a avaliação da extensão da doença e do risco cardiovascular em pacientes com DAC suspeita ou estabelecida, auxiliando na tomada de decisão quanto ao início e ao tipo de terapia a ser instituída.¹ Esse método vem sendo amplamente utilizado, porém apresenta dificuldades em algumas situações, como a doença multiarterial balanceada, em que a distribuição proporcional do fluxo nos territórios miocárdicos pode prejudicar a detecção da isquemia. Nesses casos, dados adicionais do exame, como avaliação da contratilidade, queda da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) após o estresse, alterações eletrocardiográficas ou sintomas durante o estresse, dilatação da cavidade do ventrículo esquerdo (VE) após o estresse, podem fornecer indícios de isquemia, indicando o prosseguimento da investigação diagnóstica.

Imagens não invasivas utilizando tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) permitem a aquisição de imagens de perfusão miocárdica com melhor qualidade que os equipamentos convencionais, além do cálculo de medidas quantitativas do fluxo sanguíneo miocárdico no repouso e no estresse, bem como da reserva coronariana.

Relatamos o caso de um paciente portador de DAC multiarterial encaminhado para avaliação da perfusão miocárdica, que realizou o exame com os dois métodos (Figura 1).

Palavras-chave

Doença Arterial Coronariana; Cateterismo Cardíaco; Imagem de Perfusão do Miocárdio; Rubídio-82; Tecnécio Tc 99 m Sestamibi; Cintilografia.

Correspondência: Bruno Gomes Padilha •

Rua Minas Gerais, 428. CEP 01244-010, Higienópolis, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: bgpadilha@gmail.com

Artigo recebido em 03/07/15; revisado em 29/11/15; aceito em 24/2/16

DOI: 10.5935/abc.20160198

Relato do Caso

Paciente do sexo feminino, com 63 anos de idade, referia dor precordial em queimação e dispneia aos esforços há 2 anos, tendo sido submetida a CATE que detectou DAC (Figura 2). Apresentava hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, resistência insulínica, insuficiência cardíaca e miocardiopatia dilatada a esclarecer. Ao exame físico, apresentava-se em bom estado geral, eupneica, acianótica, ritmo cardíaco regular, bulhas normofonéticas e sem sopros, murmúrio vesicular pulmonar positivo sem ruídos adventícios, abdome sem alterações, e pulsos cheios e com boa amplitude, sem edemas, classe funcional I New York Heart Association (NYHA). Encontrava-se em uso de carvedilol, losartana, espironolactona, furosemida, sinvastatina, ácido acetilsalicílico e clopidogrel. O ecocardiograma de repouso mostrava comprometimento difuso do miocárdio de grau importante; disfunção diastólica do VE grau 1, insuficiência mitral de grau moderado e fração de ejeção de 30%. O eletrocardiograma basal apresentava áreas inativas nas paredes inferior e anterolateral, além de possível sobrecarga ventricular esquerda.

A paciente foi submetida à cintilografia de perfusão miocárdica com sestamibi e com rubídio-82 (^{82}Rb), segundo protocolo e técnica previamente descritos.¹ Inicialmente, foi realizada a imagem de repouso; cerca de 2 horas após, foi realizada a imagem de estresse (Figuras 1 e 2) utilizando o dipiridamol como agente estressor. Os achados mostraram maior extensão das alterações perfusionais no exame realizado com ^{82}Rb , além de alteração da reserva coronariana em todos os territórios arteriais.

No momento, a paciente encontra-se em acompanhamento com tratamento clínico otimizado, devido ao alto risco e à presença de circulação colateral bem desenvolvida.

Discussão

O método consagrado para avaliação da perfusão e função miocárdicas, com importante papel na estratificação de risco dos pacientes com DAC conhecida ou suspeita é o SPECT cardíaco com ^{99m}Tc -sestamibi. No entanto, algumas desvantagens do estudo, relacionadas com a presença de artefatos de imagem, a longa duração do exame e a possibilidade de subestimar a gravidade da isquemia em pacientes com doença multiarterial,² devem ser consideradas.

Entre os métodos de avaliação não invasiva da perfusão e da motilidade do VE, o PET-CT com ^{82}Rb tem demonstrado maior sensibilidade e acurácia.³ Trata-se de

Relato de Caso

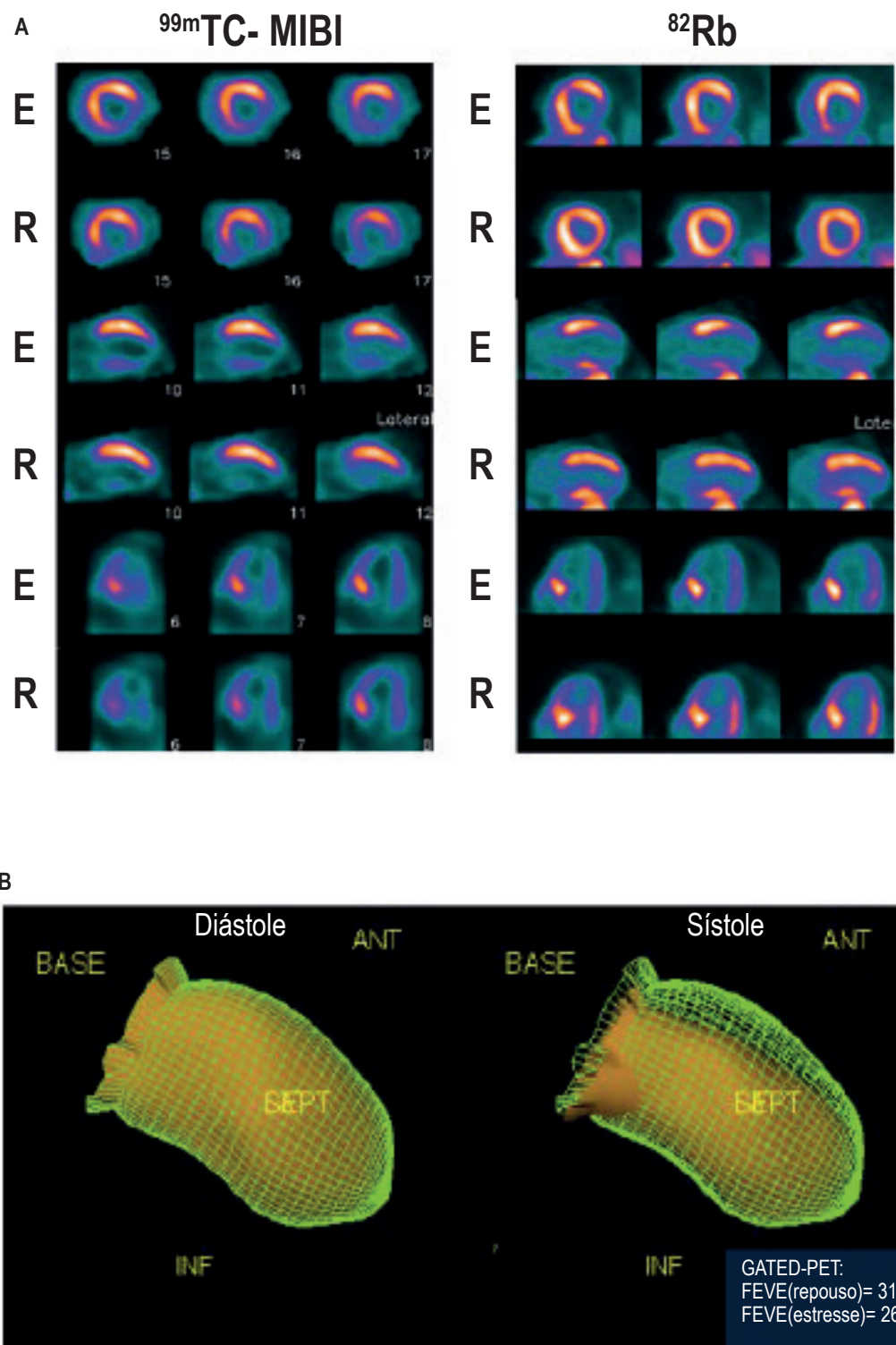


Figura 1 – A) Estudo de perfusão miocárdica em repouso (R) e estresse (E) com tecnécio-99m-sestamibi (MIBI), à direita, e rubídio-82 (^{82}Rb), à esquerda. Observa-se isquemia na parede inferolateral mais destacada no ^{82}Rb . **B)** O estudo de motilidade do ventrículo esquerdo (GATED-PET) mostra acinesia apical e hipomotilidade acentuada das paredes inferior e septal do ventrículo esquerdo, com queda da fração de ejeção ao estresse e presença de dilatação isquêmica transitória (relação volumétrica entre o estresse e o repouso de 1,28).

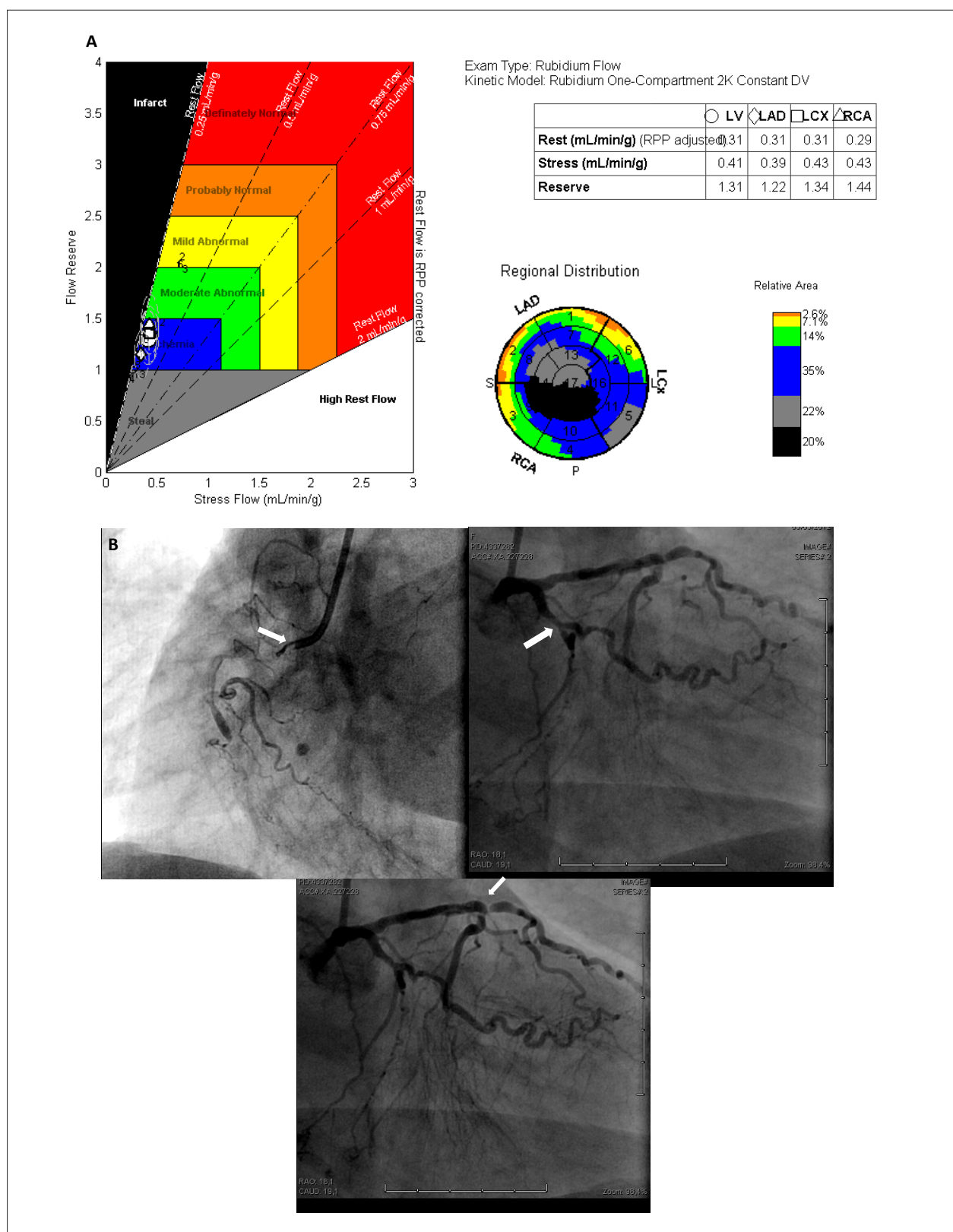


Figura 2 – A) Medidas de fluxo sanguíneo miocárdico (em mL/min/g) em repouso e em estresse, e reserva coronariana nos territórios de descendente anterior (LAD), circunflexa (LCX) e coronária direita (RCA) obtidos com rubídio/tomografia por emissão de pósitrons. Nota-se redução global do fluxo sanguíneo miocárdico e da reserva no ventrículo esquerdo (LV) e nos três territórios arteriais (reserva < 2,0). **B)** A angiografia coronariana evidencia obstrução de 100% em descendente anterior, circunflexa e coronária direita, e presença de circulação colateral de múltipla origem para descendente anterior grau 3, coronária direita grau 2 e segunda marginal esquerda grau 3.

Relato de Caso

um radionuclídeo emissor de pósitrons que apresenta características semelhantes ao potássio e uma meia-vida ultracurta de 75 segundos.

As vantagens da realização de exames com ^{82}Rb em PET-CT são: melhor qualidade da imagem devido à correção de atenuação, redução do tempo de exame (aproximadamente 40 minutos), menor exposição à radiação, e possibilidade da quantificação do fluxo sanguíneo miocárdico e da reserva de fluxo coronariana.^{4,5} Apesar do alto custo, esse exame possibilita uma avaliação não invasiva da DAC, fornecendo novos dados com provável impacto no manejo do paciente⁶ e, eventualmente, pode evitar intervenções caras, que não produziriam melhora clínica.

A quantificação da reserva de fluxo coronariano com ^{82}Rb é calculada pela divisão do fluxo sanguíneo ao estresse pelo repouso, considerando-se os territórios coronários das artérias descendente anterior, coronária direita e circunflexa, bem como do VE como um todo. Este índice fornece subsídios para discriminar pacientes com isquemia em território suprido por uma artéria com estenose menos acentuada dos com doença multiarterial (isquemia balanceada), pois, nestes casos, a reserva se mostra globalmente diminuída.^{1,7} Em estudo recentemente publicado, o fluxo sanguíneo coronariano foi considerado um fator de risco independente em pacientes sintomáticos com estudo de perfusão miocárdica relativa por PET normal.⁸ Outros diversos estudos publicados mostraram anormalidades subclínicas no fluxo sanguíneo miocárdico ou na reserva de fluxo coronariano em diferentes coortes de pacientes, incluindo obesos, diabéticos, tabagistas, hipertensos e HIV positivos,^{9,10} com doença de microcirculação e miocardiopatia hipertrófica dilatada, o que parece ter implicações no prognóstico desses pacientes.

Neste caso apresentado, a cintilografia de perfusão miocárdica com sestamibi mostrou um padrão de perfusão miocárdica relativa transitória com sestamibi, que parece visualmente menos extenso que o observado no estudo com

^{82}Rb . Adicionalmente, a quantificação do fluxo sanguíneo miocárdico e da reserva coronariana evidenciou alterações nos três territórios arteriais, o que caracteriza um pior prognóstico. Se a paciente não tivesse sido submetida à avaliação com o ^{82}Rb , seria necessária a avaliação complementar, para pesquisa de viabilidade, devido ao pequeno grau de defeito transitório detectado pelo exame com sestamibi. Isso aumentaria o tempo de exame e a dose de radiação recebida pela paciente.

No nosso meio, ainda não é possível realizar estudos de perfusão miocárdica com PET-CT e ^{82}Rb de forma rotineira por diversos fatores, como a pouca disponibilidade do equipamento de PET-CT e o gerador de estrôncio/rubídio. No entanto, a técnica apresenta enorme aplicabilidade na cardiologia nuclear, seja com ^{82}Rb ou amônia, principalmente no acréscimo de informações prognósticas fornecidas, como no caso da reserva de fluxo coronariano.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Meneghetti JC; Análise e interpretação dos dados: Padilha BC; Redação do manuscrito: Sabino D; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Giorgi MC, Soares Jr. J, Izaki M.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela FAPESP.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Bruno Gomes Padilha pelo INCOR-HCFMUSP.

Referências

1. Yoshinaga K, Klein R, Tamaki N. Generator-produced rubidium-82 positron emission tomography myocardial perfusion imaging-From basic aspects to clinical applications. *J Cardiol*. 2010;55(2):163-73.
2. Yoshinaga K, Katoh C, Manabe O, Klein R, Naya M, Sakakibara M, et al. Incremental diagnostic value of regional myocardial blood flow quantification over relative perfusion imaging with generator-produced rubidium-82 PET. *Circ J*. 2011;75(11):2628-34.
3. Sampson UK, Dorbala S, Limaye A, Kwong R, Di Carli MF. Diagnostic accuracy of rubidium-82 myocardial perfusion imaging with hybrid positron emission tomography/computed tomography in the detection of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(10):1052-8.
4. Sampson U K, Dorbala S, Limaye A, Kwong R, Di Carli MF. Diagnostic accuracy of rubidium-82 myocardial perfusion imaging with hybrid positron emission tomography/computed tomography in the detection of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(10):1052-8.
5. McMahon SR, Kikut J, Pinckney RG, Keating FK. Feasibility of stress only rubidium-82 PET myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol*. 2013;20(6):1069-75.
6. Ghotbi AA, Kjaer A, Hasbak P. Review: comparison of PET rubidium-82 with conventional SPECT myocardial perfusion imaging. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2014;34(3):163-70.
7. Gibbons RJ, Chareonthaitawee P. Establishing the prognostic value of Rb-82 PET myocardial perfusion imaging: a step in the right direction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2(7):855-7.
8. Naya M, Murthy VL, Taqueti VR, Foster CR, Klein J, Garber M, et al. Preserved coronary flow reserve effectively excludes high-risk coronary artery disease on angiography. *J Nucl Med*. 2014;55(2):248-55.
9. Kaufmann PA, Camici PG. Myocardial blood flow measurement by PET: Technical aspects and clinical applications. *J Nucl Med*. 2005;46(1):75-88.
10. Schindler TH, Cardenas J, Prior JO, Facta AD, Kreissl MC, Zhang XL, et al. Relationship between increasing body weight, insulin resistance, inflammation, adipocytokine leptin, and coronary circulatory function. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(6):1188-95.

Cardiomiopatia Ventricular Esquerda Gordurosa: Uma Doença Subdiagnosticada

Fatty Left Ventricular Cardiomyopathy: An Under-Diagnosed Disease

Abdalla Elagha¹ e Anthon Fuisz²

Cairo University Hospitals, Cairo, Egypt / National Heart, Lung and Blood Institute,¹ Bethesda; Westchester Medical Center,² New York, NY, USA

Durante uma avaliação cardíaca pré-operatória de uma mulher assintomática de 57 anos de idade, sem fatores conhecidos de risco cardíaco, o ECG mostrou BRE e a ecocardiografia revelou cardiomiopatia dilatada. Foi feita uma TC angiografia coronária, para descartar doença arterial coronariana, que não acusou obstrução coronariana significativa.

Foi utilizado também estudo de ressonância magnética cardíaca (CMR). Observou-se uma área focal de infiltração gordurosa no ápice ventricular esquerdo (VE) que se estendia da superfície subendocárdica à subepicárdica (Figura 1A e 1B). Esta área estava suprimida com sequências de pulso com saturação de gordura (Figura 1C) e não mostrou sinal reforçado em imagens de hiper-realce tardio (HRT) (Figura 1D). Ambos os VE e AE estavam dilatados; função sistólica do VE estava reduzida globalmente. Além disso, a CMR mostrou que o VD estava com dimensões, função e espessura parietal normais. A área com gordura também apareceu na TC cardíaca retrospectivamente (Figura 1E).

Estudo de follow-up com CMR após 18 - com uso de campo magnético 3 Tesla - não apontou mudanças significativas de distribuição de gordura dentro do VE e uma leve redução na função sistólica do VE (fração de ejeção = 45%) semelhante ao estudo inicial (Figura 1F-I).

Existem alguns diagnósticos diferenciais. Primeiramente, lipoma cardíaco, geralmente bem definido e encapsulado, e que normalmente produz compressão em estruturas cardíacas adjacentes. Em segundo lugar, a deposição gordurosa pós IM está associada ao adelgaçamento e

cicatrização do miocárdio em imagens HRT. Por último, a cardiomiopatia arritmogênica do VE é um substrato para arritmias ventriculares, e geralmente envolve o septo interventricular.

A cardiomiopatia ventricular esquerda gordurosa isolada é uma entidade clínica rara que pode ser subdiagnosticada. Com os avanços tecnológicos recentes em CTs e MRIs, mais casos podem ser detectados e investigados.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados, Análise estatística, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Elagha A, Fuisz A; Obtenção de financiamento: Fuisz A.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Palavras-chave

Cardiomiopatia Dilatada; Tomografia Computadorizada/métodos; Disfunção Ventricular Esquerda; Lipoma.

Correspondência: Abdalla Elagha •

1 Saraya St., Third floor. 11211. Manial. Cairo

E-mail: abdallaaa@yahoo.com

Artigo recebido em 10/05/16, revisado em 17/08/16, aceito em 17/08/16

DOI: 10.5935/abc.20160199

Imagem

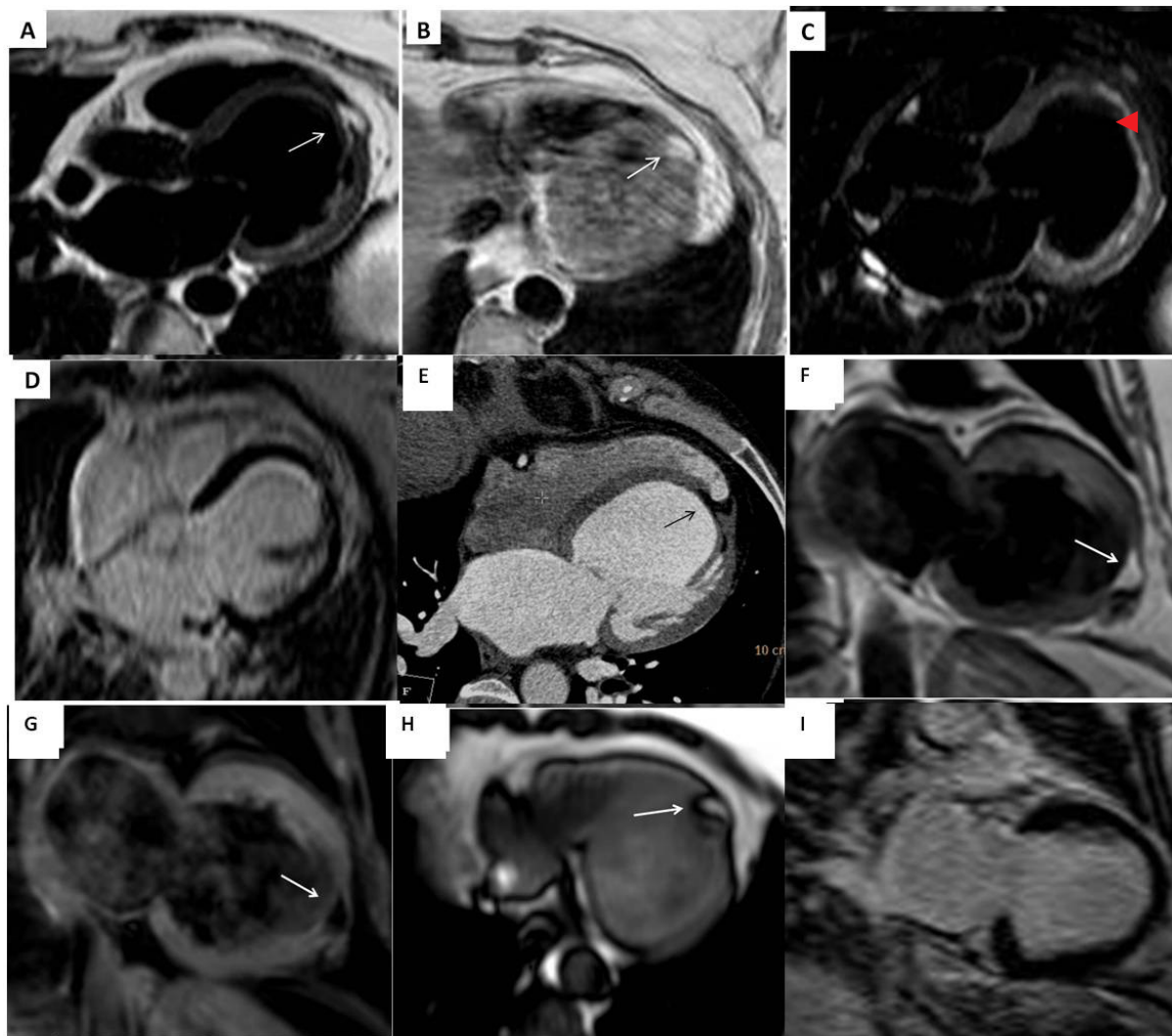


Figura 1 – Imagens axiais de MRI do coração usando diferentes sequências de pulso para demonstrar o segmento do miocárdio com infiltração gordurosa no ápice do VE. O protocolo de CMR incluiu spin-echo ponderada em T1 (com e sem supressão de gordura), imagem com técnica de sangue escuro (black-blood) ponderada em T2 e HRT após administração de gadolínio. (A) black-blood ponderada em T2, (B), spin-echo turbo ponderada em T1, (C) spin-echo turbo ponderada em T1 com saturação de gordura (mostrou clara supressão da área gordurosa apical), (D) Técnica de HRT não mostrou evidências de cicatriz do miocárdio, (E) Imagem de TC de múltiplos detectores que mostra a área focal da infiltração gordurosa no ápice do VE (seta preta). Esta área tem valor Hounsfield negativo, indicando sua natureza gordurosa. Estudo de follow-up com 3-Tesla após 18 meses não mostrou mudanças significativas na distribuição de gordura no VE, (F) Spin-echo turbo com duas câmaras ponderada em T1 mostrando a área gordurosa no ápice do VE, (G) Spin-echo turbo com duas câmaras ponderada em T1 com saturação de gordura mostrando clara supressão da área gordurosa apical, (H) Imagem axial obtida em single-shot ponderada em T1 da porção apical mais distal do VE mostrando parte da área gordurosa, (I) Técnica de HRT mostrando que não há evidências de cicatriz do miocárdio – área gordurosa não realçada.

Indicação Cirúrgica Precoce na Insuficiência Mitral Primária: Prós e Contras

Recommendation of Early Surgery in Primary Mitral Regurgitation: Pros and Cons

Levent Cerit

Near East University-Nicosia-Cyprus

Ao Editor,

Li o artigo intitulado "Recommendation of Early Surgery in Primary Mitral Regurgitation: Pros and Cons" de Rosa et al.¹ com grande interesse, recentemente publicado em Arquivos Brasileiros de Cardiologia 2016;107:173-5. Os pesquisadores reportaram que, atualmente, a indicação de cirurgia mitral para pacientes assintomáticos é bastante controversa, uma vez que a indicação de intervenção valvar com base nos sintomas, disfunção e dilatação ventricular esquerda, início de fibrilação atrial recente ou hipertensão arterial pulmonar é bastante consolidada na literatura.¹

Quantificar a insuficiência mitral (IM) em quantificação ecocardiográfica é uma técnica utilizada principalmente para auxiliar a classificação da insuficiência como leve, moderada e severa. Ressonância magnética cardíaca (RMC) é capaz de quantificar IM com uma alta precisão e reprodutibilidade, utilizando uma combinação de medidas volumétricas do ventrículo esquerdo (VE) e

quantificação do fluxo aórtico. Myerson et al.² reportaram que, quantificar IM a partir de RMC demonstrou uma forte associação com a necessidade futura de cirurgia pelos 5 anos subsequentes, demonstrando o potencial valor desta abordagem. Estudos anteriores também sugeriram apenas uma concordância moderada entre RMC e ecocardiografia^{3,4} e reprodutibilidade limitada para classificação ecocardiográfica quantitativa.⁵ Avaliação de IM a partir de RMC demonstrou uma relação significativa com a futura necessidade de cirurgia valvar mitral e foi melhor do que o volume do (VE) proveniente da RMC e da classificação ecocardiográfica da regurgitação. Esses parâmetros provenientes da RMC podem ser úteis na identificação de pacientes adequados para uma cirurgia precoce de restabelecimento/substituição da válvula mitral.²

De acordo com esses princípios, os parâmetros da RMC podem ser benéficos para a determinação de pacientes adequados para uma cirurgia precoce de restabelecimento/substituição da válvula mitral.

Palavras-chave

Insuficiência da Valva Mitral / cirurgia; Imagem por Ressonância Magnética / métodos; Ecocardiografia.

Correspondência: Levent Cerit •

Near East University. Postal Code 07100, Nicosia – Chipre

E-mail: drcerit@hotmail.com, drcerit@yahoo.com

Artigo recebido em 20/08/16; revisado em 14/10/16; aceito em 14/10/16

DOI: 10.5935/abc.20160188

Referências

1. Rosa VE, Fernandes JR, Lopes AS, Accorsi TA, Tarasoutchi F. Recommendation of early surgery in primary mitral regurgitation: pros and cons. Arq Bras Cardiol. 2016;107(2):173-5.
2. Myerson SG, d'Arcy J, Christiansen JP, Dobson LE, Mohiaddin R, Francis JM, et al. Determination of clinical outcome in mitral regurgitation with cardiovascular magnetic resonance quantification. Circulation. 2016;133(23):2287-96.
3. Brugger N, Wustmann K, Hürzeler M, Wahl A, de Marchi SF, Steck H, et al. Comparison of three-dimensional proximal isovelocity surface area to cardiac magnetic resonance imaging for quantifying mitral regurgitation. Am J Cardiol. 2015;115(8):1130-6.
4. Uretsky S, Gillam L, Lang R, Chaudhry FA, Argulian E, Supariwala A, et al. Discordance between echocardiography and MRI in the assessment of mitral regurgitation severity: a prospective multicenter trial. J Am Coll Cardiol. 2015;65(11):1078-88.
5. Biner S, Rafique A, Rafii F, Tolstrup K, Noorani O, Shiota T, et al. Reproducibility of proximal isovelocity surface area, vena contracta, and regurgitant jet area for assessment of mitral regurgitation severity. JACC Cardiovasc Imaging. 2010;3(3):235-43.

Carta ao Editor

Carta-resposta

Ao Editor,

Agradecemos o interesse no nosso Ponto de Vista “Indicação Cirúrgica Precoce na Insuficiência Mitral Primária: Prós e Contras”, publicado nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia.

A ressonância magnética cardíaca (RMC) é um método de grande valor, principalmente no diagnóstico anatômico das doenças valvares. Até o presente momento, sua principal indicação se faz nos pacientes em que há uma dissociação clínico-ecocardiográfica, ou seja, casos em que a propedêutica indica uma doença valvar importante e o ecocardiograma descreve tal lesão como moderada, ou vice-versa. Nestas situações, a RMC é preferida em relação ao cateterismo cardíaco com ventriculografia por ser menos invasiva e quantificar com maior precisão os volumes e função das câmaras cardíacas.¹

O artigo de Myerson et al.,² assim como Enriquez-Sarano et al.,³ é de extrema importância em demonstrar que existem subgrupos de pacientes que poderiam ter benefício com a cirurgia valvar mitral precoce (“*Early Surgery*”). Entretanto, os parâmetros avaliados neste artigo precisam de validação em estudos futuros devido ao desenho do trabalho em questão (estudo observacional, não-cego, indicação cirúrgica baseada na opinião do médico do paciente).

Dessa maneira, somos da opinião que se deve ter cautela na indicação de intervenção com os parâmetros da RMC isoladamente. Entretanto concordamos que tais dados podem, associados a outros marcadores de risco (BNP, orifício regurgitante efetivo, dentre outros), agregar informações para a decisão clínica do *Heart Team*.

Dr. Vitor Emer Egypto Rosa
Prof. Dr. Flávio Tarasoutchi

Referências

1. Tarasoutchi F, Montera MW, Grinberg M, Barbosa MR, Piñeiro DJ, Sánchez CR, et al. [Brazilian Guidelines for Valve Disease - SBC 2011 / I Guideline Inter-American Valve Disease - 2011 SIAC]. Arq Bras Cardiol. 2011;97(5 supl. 3):1-67.
2. Myerson SG, d’Arcy J, Christiansen JP, Dobson LE, Mohiaddin R, Francis JM, et al. Determination of clinical outcome in mitral regurgitation with cardiovascular magnetic resonance quantification. Circulation. 2016;133(23):2287-96.
3. Enriquez-Sarano M, Avierinos JF, Messika-Zeitoun D, Detaint D, Capps M, Nkomo V, et al. Quantitative determinants of the outcome of asymptomatic mitral regurgitation. N Engl J Med. 2005;352(9):875-83.

Calendário

ACC Scientific Sessions

17 a 19 de março de 2017

Washington/DC (USA)

<https://accscientificsession.acc.org/>

VIII Congresso Piauiense de Cardiologia

27 a 29 de abril de 2017

Teresina (PI)

<http://sociedades.cardiol.br/pi/>

34º Congresso de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro – SOCERJ

3 a 5 de maio de 2017

Rio de Janeiro (RJ)

<http://socerj.org.br/>

29º Congresso de Cardiologia do Estado da Bahia

10 a 13 de maio de 2017

Salvador (BA)

<http://sociedades.cardiol.br/ba/>

XXXVII Congresso Norte Nordeste de Cardiologia

12º Congresso Alagoano de Cardiologia

8 a 10 de junho 2017

Maceió (AL)

<http://sociedades.cardiol.br/nn/>

XXXVIII Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo – SOCESP

15 a 17 de junho de 2017

São Paulo (SP)

<http://socesp2017.com.br/>

XXII Congresso Paraibano de Cardiologia

30 de junho a 1 de julho de 2017

Campina Grande (PB)

<http://sociedades.cardiol.br/pb/>

XLIV Congresso Paranaense de Cardiologia

28 e 29 de julho de 2017

Curitiba (PR)

<http://congresso.prcardio.org/>

XXIX Congresso da Sociedade Brasileira de Cardiologia do Espírito Santo

17 a 19 de agosto de 2017

Domingos Martins (ES)

<http://sociedades.cardiol.br/es/>

Cardio Pernambuco - 26º Congresso Pernambucano de Cardiologia

Simpósio de Cardiopediatria Fernanda Wanderley

I Congresso Acadêmico de Cardiologia

17 a 19 de agosto de 2017

Porto de Galinhas (PE)

<http://sociedades.cardiol.br/pe/2010/>

ESC Congress

26 a 30 de agosto de 2017

Barcelona (Espanha)

<https://www.escardio.org/Congresses-&-Events/ESC-Congress>

4th World Summit on Echocardiography

7º Congresso Brasileiro de Imagem Cardiovascular

5 a 7 de outubro de 2017

Rio de Janeiro (RJ)

<http://departamentos.cardiol.br/dic/>

XIII Congresso Sergipano de Cardiologia

19 a 21 de outubro de 2017

Aracaju (SE)

<http://sociedades.cardiol.br/sbc-se/>

72º Congresso Brasileiro de Cardiologia

3 a 5 de novembro de 2017

São Paulo (SP)

<http://www.cardiol.br/>

AHA Scientific Sessions

11 a 15 de novembro de 2017

Anaheim (USA)

http://professional.heart.org/professional/EducationMeetings/MeetingsLiveCME/ScientificSessions/UCM_316900_Scientific-Sessions.jsp

Vol. 108, Nº 2, Fevereiro 2017

Angioplastia com e sem stent

Seguimento Muito Tardio de Pacientes após Intervenção Coronária Percutânea com Suporte Vascular Bioabsorvível Eluidor de Everolimus

Rafael Alexandre Meneguz-Moreno, José de Ribamar Costa Junior, Freddy Antônio Britto Moscoso, Rodolfo Staico, Luiz Fernando Leite Tanajura, Marinella Patrizia Centemero, Auréa Jacob Chaves, Andrea Claudia Leão de Sousa Abizaid, Amanda Guerra de Moraes Rego e Sousa, Alexandre Antonio Cunha Abizaid

Ecocardiografia-Adultos

Segurança do Ecocardiograma sob Estresse com Dobutamina-Atropina em Pacientes com Doença de Chagas

Daniela do Carmo Rassi, Marcelo Luiz Campos Vieira, Rogerio Gomes Furtado, Fabio de Paula Turco, Luciano Henrique Melato, Viviane Tiemi Hotta, Colandy Godoy de Oliveira Nunes, Luiz Rassi Jr., Salvador Rassi

Hipertensão Arterial Sistêmica

Impacto de Diferentes Limiares de Normalidade para a MAPA de 24 Horas no Nível de Atenção Primária à Saúde

Care Level Guilherme Brasil Grezzana, David William Moraes, Airtón Tetelbon Stein, Lucia Campos Pellanda

Isquemia/Infarto do Miocárdio

Quais Lesões Coronarianas São Mais Propensas a Causar Infarto Agudo do Miocárdio?

Taner Sen, Mehmet Ali Astarcioglu, Osman Beton, Lale Dinc Asarcikli, Celal Kilit



Universidade Corporativa SBC

Projetos de Educação Continuada a distância com a qualidade da Sociedade Brasileira de Cardiologia!



Cursos de atualização
em Cardiologia e
áreas multidisciplinares



Palestras e
Cursos gratuitos



Periódicos
Internacionais



Congresso
SBC Virtual



Palestras SBC
On Demand



Pesquisas às Publicações
e Diretrizes da SBC

E muito mais!

Acesse já o site e comece
hoje mesmo a se atualizar:

www.cardiol.br/universidade





Um programa de descontos na aquisição de produtos ou serviços em diferentes segmentos.

Conheça os nossos parceiros e comece a usufruir de mais um benefício para os associados.

Cartão
SBC Clube:
sua nova
identidade!



Associado SBC

Nome do associado SBC: Seu Nome
Filiação: 212351354
Email: seuemail@cardiol.br

Email: seuemail@cardiol.br

Filiação: 212351354
Nome do associado SBC: Seu Nome

Acesse já!
cardiol.br/sbc-clube

