

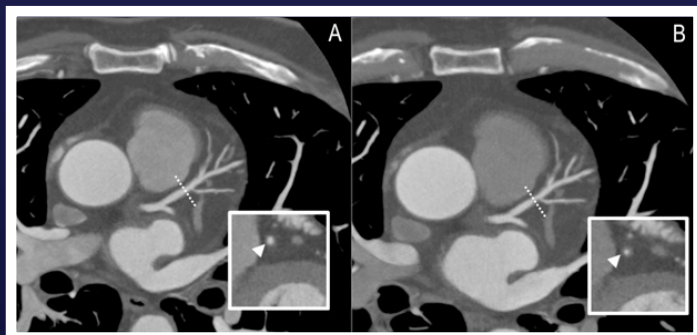


Figura 1 – Progressão da doença arterial coronariana (DAC) à angiografia coronariana por tomografia computadorizada (ACTO) em um paciente masculino de 58 anos de idade apresentando DAC muito leve no segmento proximal da artéria coronária descendente anterior esquerda no momento basal (A). Progressão evidente da lesão é vista aos 13 meses no mesmo local, com moderada estenose luminal (B) melhor visualizada no plano transversal do vaso (seta). Pág. 399

Editorial

Desafios da Ciência Translacional

Artigo Especial

Compartilhamento de dados: Nova Iniciativa Editorial do Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas. Implicações para a Rede de Editores

Artigos Originais

Fatores Associados com Progressão da Doença Arterial Coronariana Avaliada por Angiografia Coronariana por Tomografia Computadorizada Seriada

Relação entre Frequência Cardíaca de Repouso, Pressão Arterial e Pressão de Pulso em Adolescentes

Prevalência de Diagnóstico Médico de Colesterol Alto Autorreferido na População Brasileira: Análise da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013

Valor Prognóstico da Reserva de Fluxo Coronariano Obtida Durante o Ecocardiograma sob Estresse com Dobutamina e sua Correlação com a Frequência Cardíaca Alvo

Grau de Concordância entre Instrumentos de Estratificação de Risco Cardiovascular

Efeitos de uma Sessão de Exercício Resistido em Diferentes Volumes sobre Adaptações Endoteliais em Animais Saudáveis

Efeito da Lactação sobre a Vulnerabilidade do Miocárdio ao Insulto Isquêmico em Ratas

Avaliação da Espessura Médio-Intimal Carotídea como um Marcador Vascular Precoce em Crianças Hipertensas

Artigo de Revisão

Viabilidade Miocárdica pela Ressonância Magnética Cardíaca

Ponto de vista

Modelos de Previsão para Tomada de Decisão na Doença de Chagas

Correlação Anatomoclínica

Caso 2/2017 - Insuficiência Cardíaca Refratária em Homem de 56 Anos com Antecedente de Hipertensão Arterial Sistêmica e Estenose Valvar Aórtica que Levaram ao Transplante Cardíaco

Relato de Caso

Deformação Miocárdica pelo Ecocardiograma após Implante de Valva Aórtica por Cateter

Imagem

Fechamento Percutâneo de Comunicação Interatrial Guiado por Modelo de Impressão 3D

Ativo com você no caminho vencedor.



**Preço competitivo e único entre as apresentações:
maior adesão ao tratamento.**

Venzer® HCT. Ativo com você para o controle eficaz da hipertensão.

-  Proporciona maior adesão ao tratamento da hipertensão.²
-  Potência e eficácia em apenas um comprimido.^{1,3}
-  Baixo risco de eventos adversos.³

**Blíster calendário
e porta-blíster:
mais um facilitador
para o paciente
seguir o tratamento.**

Libbs
Porque se trata da vida


0800-0135044
libbs@libbs.com.br

O Pulso Livre está disponível
para os sistemas Android e iOS.
Acesse www.pulsolive.com.br



VENZER® HCT candesartana cilexetila + hidroclorotiazida.

Comprimidos com 8 mg + 12,5 mg em embalagem com 30 comprimidos. Comprimidos com 16 mg + 12,5 mg em embalagem com 30 comprimidos. Uso oral. Uso adulto.

Indicações: Venzer® HCT é indicado para o tratamento da hipertensão arterial, quando a monoterapia não for suficientemente eficaz. **Contraindicações:** hipersensibilidade à candesartana cilexetila, à hidroclorotiazida, a qualquer formulação, gravidez e lactação, insuficiência renal grave. **Precauções e advertências:** risco de insuficiência renal em pacientes com estenose da artéria renal bilateral ou em artéria de rim único.

Reações adversas: depleção de volume, alteração eletrolítica (↓ sódio, ↑ ou ↓ potássio), hipotensão arterial, que pode ser sintomática e insuficiência renal. **Interações medicamentosas:** o uso concomitante de candesartana e lítio pode resultar em aumento da concentração sérica de lítio com risco de toxicidade. A eficácia anti-hipertensiva da candesartana e da hidroclorotiazida é reduzida pelos anti-inflamatórios não hormonais. **Posologia e modo de usar:** a dose recomendada de Venzer® HCT é de um comprimido uma vez ao dia, por via oral, com ou sem a ingestão de alimentos. **Venzer® HCT - Reg. MS 1.0033.0182/Farm. resp.: Cintia Delphino de Andrade CRF-SP nº 25.125/Libbs Farmacêutica Ltda/CNPJ 61.230.314/0001-75/Rua Alberto Correia Francfort, 88/Embu das Artes-SP/Indústria brasileira/VENZ_V-MB02-15/Serviço de Atendimento Libbs: 0800-0135044. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. Venzer® HCT é um medicamento. Durante o seu uso, não dirija veículos ou opere máquinas, pois a sua agilidade e atenção podem estar prejudicadas. A persistirem os sintomas, o médico deverá ser consultado. Documentação científica e informações adicionais estão à disposição da classe médica, mediante solicitação.**

Referências Bibliográficas: 1. OKPECHI, I. G.; RAYNER, B. L. Update on the role of candesartan in the optimal management of hypertension and cardiovascular risk reduction. *Integr. Blood Press. Control.*, v. 3, p. 45-55, 2010. 2. VENZER HCT (candesartana + hidroclorotiazida). São Paulo: Libbs Farmacêutica Ltda. Bula do medicamento. 3. JOOST, A. et al. Candesartan cilexetil: an update. *Expert Opin. Pharmacother.*, v. 12, n. 11, p. 1769-80, 2011.

CONTRAINDICAÇÕES: HIPERSENSIBILIDADE A QUALQUER COMPONENTE DA FORMULAÇÃO, GRAVIDEZ E LACTAÇÃO, IRC AVANÇADA. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** COM AGENTES QUE RETÊM POTÁSSIO (CANDESARTANA), COM ANTI-INFLAMATÓRIOS E COM LÍTIO (CANDESARTANA E HIDROCLOROTIAZIDA).

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





Curso Auxiliar Preparatório para o
Título de Especialista em Cardiologia



Disponível
em todas as
plataformas

Inscreva-se já no
curso *online* oficial
preparatório para o **TEC**

Módulo 1

Hipertensão Arterial e Arritmias

Coordenadores: Dr. Marcus Vinícius Bolívar Malachias e Dr. Eduardo Costa Duarte Barbosa (Hipertensão Arterial), Dr. Sérgio Luiz Zimmermann e Dr. Leandro Ioschpe Zimerman (Arritmias)

Módulo 2

Aterosclerose e Doenças Coronarianas

Coordenadoras: Dra. Adriana Bertolami e Dra. Gláucia Maria Moraes de Oliveira

Módulo 3

Insuficiência Cardíaca, Endomiopericardiopatias e Valvopatias

Coordenadores: Dr. Denilson Campos de Albuquerque e Dr. Ricardo Mourilhe Rocha (Insuficiência Cardíaca), Dra. Vera Maria Curi Salemi e Dr. Evandro Tinoco Mesquita (Endomiopericardiopatias), Dr. Luiz Francisco Cardoso e Dra. Regina Elizabeth Muller (Valvopatias)

Módulo 4

Fisiologia, Semiologia, Epidemiologia e Prevenção e Exames Complementares

Coordenadores: Dra. Fernanda Marciano Consolim Colombo e Dr. Cláudio Tinoco Mesquita (Fisiologia), Dr. Márcio Vinícius Lins de Barros e Dr. Dany David Kruczan (Semiologia), Dr. Marcio Hiroshi Miname (Epidemiologia e Prevenção), Dr. Ibraim Masciarelli Francisco Pinto (Exames Complementares)

Módulo 5

Outros temas importantes

Coordenadores: Dr. Otávio Rizzi Coelho, Dr. José Francisco Kerr Saraiva (Outros temas importantes), Dr. Agnaldo Piscopo e Dr. Sérgio Timerman (Emergência Cardiovascular)



Veja a programação completa no site:

www.sbccursosonline.com.br/captec

Mais informações:

tel: (21) 3478-2700

www.facebook.com/sbc.cardiol



Sumário - Contents

Editorial

Desafios da Ciência Translacional

Challenges of Translational Science

Leonardo R. Garcia, Bertha F. Polegato, Leonardo A. M. Zornoff

.....página 388

Artigo Especial - Special Article

Compartilhamento de dados: Nova Iniciativa Editorial do Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas. Implicações para a Rede de Editores

Data Sharing: A New Editorial Initiative of the International Committee of Medical Journal Editors. Implications for the Editors' Network

Fernando Alfonso*, Karlen Adamyan, Jean-Yves Artigou, Michael Aschermann, Michael Boehm, Alfonso Buendia, Pao-Hsien Chu, Ariel Cohen, Livio Dei Cas, Mirza Dilic, Anton Doubell, Dario Echeverri, Nuray Enç, Ignacio Ferreira-González, Krzysztof J. Filipiak, Andreas Flammer, Eckart Fleck, Plamen Gatzov, Carmen Gingham, Lino Goncalves, Habib Haouala, Mahmoud Hassanein, Gerd Heusch, Kurt Huber, Ivan Hulin, Mario Ivanusa, Rungroj Kittayaphong, Chu-Pak Lau, Germanas Marinskis, François Mach, Luiz Felipe Moreira, Tuomo Nieminen, Latifa Oukerraj, Stefan Perings, Luc Pierard, Tatjana Potpara, Walter Reyes-Caorsi, Se-Joong Rim, Olaf Rødevand, Georges Saade, Mikael Sander, Evgeny Shlyakhto, Bilgin Timuralp, Dimitris Tousoulis, Dilek Ural, J. J. Piek, Albert Varga, Thomas F. Lüscher

.....página 390

Artigos Originais - Original Articles

Aterosclerose/Endotélio/Vascular

Fatores Associados com Progressão da Doença Arterial Coronariana Avaliada por Angiografia Coronariana por Tomografia Computadorizada Seriada

Factors Associated With Coronary Artery Disease Progression Assessed By Serial Coronary Computed Tomography Angiography

Gabriel Cordeiro Camargo, Tamara Rothstein, Maria Eduarda Derenne, Leticia Sabioni, João A. C. Lima, Ronaldo de Souza Leão Lima, Ilan Gottlieb

.....página 396

Cardiologia Pediátrica

Relação entre Frequência Cardíaca de Repouso, Pressão Arterial e Pressão de Pulso em Adolescentes

Relationship between Resting Heart Rate, Blood Pressure and Pulse Pressure in Adolescents

Diego Giulliano Destro Christofaro, Juliano Casonatto, Luiz Carlos Marques Vanderlei, Gabriel Grizzo Cucato, Raphael Mendes Ritti Dias

.....página 405

Dislipidemia

Prevalência de Diagnóstico Médico de Colesterol Alto Autorreferido na População Brasileira: Análise da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013

Self-Reported High-Cholesterol Prevalence in the Brazilian Population: Analysis of the 2013 National Health Survey

Paulo A. Lotufo, Raul D. Santos, Andrei C. Sposito, Marcelo Bertolami, Jose Rocha-Faria Neto, M. Cristina Izar, Celia Szwarcwald, Rogério R. Prado, Sheila R. Stoppa, Deborah C. Malta, Isabela M. Bensenor

.....página 411

Ecocardiografia - Adultos

Valor Prognóstico da Reserva de Fluxo Coronariano Obtida Durante o Ecocardiograma sob Estresse com Dobutamina e sua Correlação com a Frequência Cardíaca Alvo

Prognostic Value of Coronary Flow Reserve Obtained on Dobutamine Stress Echocardiography and its Correlation with Target Heart Rate

José Sebastião de Abreu, Eduardo Arrais Rocha, Isadora Sucupira Machado, Isabelle O. Parahyba, Thais Brito Rocha, Fernando José Villar Nogueira Paes, Tereza Cristina Pinheiro Diogenes, Marília Esther Benevides de Abreu, Ana Gardenia Liberato Ponte Farias, Marcia Maria Carneiro, José Nogueira Paes Junior

.....página 417

Epidemiologia

Grau de Concordância entre Instrumentos de Estratificação de Risco Cardiovascular

Degree of Agreement between Cardiovascular Risk Stratification Tools

Guilherme Thomé Garcia, Ana Maria Nunes de Faria Stamm, Ariel Córdova Rosa, Antônio Carlos Marasciulo, Rodrigo Conill Marasciulo, Cristian Battistella, Alexandre Augusto de Costa Remor

.....página 427

Exercício

Efeitos de uma Sessão de Exercício Resistido em Diferentes Volumes sobre Adaptações Endoteliais em Animais Saudáveis

Effects of a Single Bout of Resistance Exercise in Different Volumes on Endothelium Adaptations in Healthy Animals

Marcelo Mendonça Mota, Tharciano Luiz Teixeira Braga da Silva, Fabricio Nunes Macedo, Thássio Ricardo Ribeiro Mesquita, Lucindo José Quintans Júnior, Valter Joviniano de Santana-Filho, Sandra Lauton-Santos, Márcio Roberto Viana Santos

.....página 436

Isquemia/Infarto do Miocárdio

Efeito da Lactação sobre a Vulnerabilidade do Miocárdio ao Insulto Isquêmico em Ratas

Effect of Lactation on myocardial vulnerability to ischemic insult in rats

Sahar Askari, Alireza Imani, Hamidreza Sadeghipour, Mahdieh Faghihi, Zohreh Edalatyzadeh, Samira Choopani, Nasser Karimi, Sulail Fatima

.....página 443

Hipertensão Arterial

Avaliação da Espessura Médio-Intimal Carotídea como um Marcador Vascular Precoce em Crianças Hipertensas

Assessment of Carotid Intima-Media Thickness as an Early Marker Of Vascular Damage In Hypertensive Children

Liz Andréa Villela Baroncini, Lucimary de Castro Sylvestre, Camila Varotto Baroncini, Roberto Pecoits Filho

.....página 452

Artigo de Revisão - Review Article

Viabilidade Miocárdica pela Ressonância Magnética Cardíaca

Myocardial Viability on Cardiac Magnetic Resonance

Ana Luiza Mansur Souto, Rafael Mansur Souto, Isabella Cristina Resende Teixeira, Marcelo Souto Nacif
.....página 458

Ponto de vista - Viewpoint

Modelos de Previsão para Tomada de Decisão na Doença de Chagas

Prediction Models for Decision-Making on Chagas Disease

Fernanda de Souza Nogueira Sardinha Mendes e Pedro Emmanuel Alvarenga Americano do Brasil
.....página 470

Correlação Anatomoclínica - Anatomopathological Session

Caso 2/2017 - Insuficiência Cardíaca Refratária em Homem de 56 Anos com Antecedente de Hipertensão Arterial Sistêmica e Estenose Valvar Aórtica que Levaram ao Transplante Cardíaco

Case 2/2017 – 56-Year-Old Male with Refractory Heart Failure, Systemic Arterial Hypertension and Aortic Valve Stenosis That Led to Heart Transplantation

Desidério Favarato e Paulo Sampaio Gutierre
.....página 473

Relato de Caso - Case Report

Deformação Miocárdica pelo Ecocardiograma após Implante de Valva Aórtica por Cateter

Myocardial Deformation by Echocardiogram after Transcatheter Aortic Valve Implantation

Carolina Stangenhuis, Marcelo Luiz Campos Vieira, Claudio Henrique Fischer, Antonio Carlos Bacelar Nunes Filho, Marco Antonio Perin, Adriano Mendes Caixeta
.....página 480

Imagem - Image

Fechamento Percutâneo de Comunicação Interatrial Guiado por Modelo de Impressão 3D

Three-Dimensional Printing Model-Guided Percutaneous Closure of Atrial Septal Defect

Hongxing Luo, Yu Xu, Zhongmin Wang, Yuhao Liu, Chuanyu Gao
.....página 484

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 Gaudi

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 5, Maio 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



Desafios da Ciência Translacional

Challenges of Translational Science

Leonardo R. Garcia, Bertha F. Polegato, Leonardo A. M. Zornoff

Departamento de Clínica Médica – Faculdade de Medicina de Botucatu, Botucatu, SP – Brasil

A introdução de terapêuticas já padronizadas para o tratamento das principais doenças cardiovasculares, como por exemplo, a insuficiência cardíaca e o infarto do miocárdio, reduziram a mortalidade de maneira significativa. No entanto, as doenças cardiovasculares ainda constituem uma das principais causas de morbimortalidade em todo o mundo. Em consequência, grande número de estudos experimentais são publicados a respeito do tema. Esses estudos investigam, além dos mecanismos envolvidos na gênese da doença cardiovascular, os potenciais alvos terapêuticos, assim como intervenções que se mostrem benéficas para reduzir o tamanho da lesão isquêmica e a progressão da disfunção cardíaca e, consequentemente, diminuíam a mortalidade.

Em algumas situações, os resultados de pesquisas pré-clínicas são reproduzíveis em estudos clínicos. Como exemplo, poderíamos citar a influência da obesidade no processo de remodelação cardíaca. Aceita-se que o processo de remodelação desempenhe papel crítico no aparecimento e na progressão da disfunção cardíaca secundária a diferentes estímulos.¹ Estudos experimentais mostraram que a obesidade induz remodelação ventricular,² dado que foi confirmado em estudos clínicos.^{3,4}

No entanto, de modo não raro, o sucesso dos tratamentos experimentais estudados não se reproduz quando aplicados aos estudos clínicos. Nesse sentido, a análise de alguns trabalhos publicados recentemente nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, na área de pesquisa básica/experimental exemplifica esse fenômeno.

Um dos temas de maior interesse, atualmente, em cardiologia, refere-se às estratégias para atenuar a lesão induzida pela isquemia/reperfusão (IR). Assim, no modelo de rato, o hipotireoidismo, associado a níveis diminuídos do óxido nítrico, protegeu o coração da lesão de IR. Do mesmo modo, o exercício físico,⁶ a administração de tramadol⁷ e o consumo de nitrato⁸ foram efetivos em diminuir a lesão induzida por IR no modelo com ratos. Esses e outros resultados positivos de estudos experimentais são ofuscados pelo fato de, até o momento, as estratégias de cardioproteção em estudos clínicos terem apresentado resultados negativos.⁹

Palavras-chave

Modelos Animais; Injúria de Isquemia/reperfusão; Infarto do Miocárdio; Vias de Sinalização.

Correspondência: Leonardo A. M. Zornoff •

Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Botucatu – Av. Prof. Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n. CEP 18618-687, UNESP – Campus de Botucatu, Botucatu, SP – Brasil
E-mail: lzornoff@fmb.unesp.br

Artigo recebido em 07/04/17, revisado em 12/04/17, aceito em 12/04/17

DOI: 10.5935/abc.20170061

Os motivos para essa frustrante inconsistência entre os estudos experimentais e clínicos são muitos e refletem toda a complexidade da pesquisa translacional.

A primeira dificuldade que pode ser apontada é em relação aos animais utilizados nos estudos experimentais. Podemos observar que grande parte das pesquisas utiliza pequenos animais, geralmente roedores, como alvo da intervenção. É sabido que a fisiologia do sistema cardiovascular de pequenos roedores não é necessariamente igual a de humanos. A elevada frequência cardíaca e as diferenças de fluxos iônicos celulares, incluindo o do trânsito do cálcio, não permitem a extrapolação dos resultados desses estudos para humanos. Adicionalmente, pequenos roedores utilizados nos laboratórios são geneticamente muito homogêneos e, em algumas situações, são virtualmente iguais.¹⁰ Apesar do modelo experimental com grandes animais ser mais semelhante ao humano e os grandes animais serem geneticamente mais heterogêneos, a pesquisa envolvendo modelos com animais maiores é muito mais difícil de ser conduzida.

Outro ponto a ser destacado é que a maioria dos estudos experimentais utiliza animais jovens e saudáveis, o que difere de maneira significativa da realidade dos pacientes incluídos nos estudos clínicos. Não é raro os pacientes com doença cardiovascular apresentarem mais de uma comorbidade. Mesmo quando são inseridas comorbidades nos modelos experimentais, essas não são tratadas, como acontece com os pacientes.¹¹ O tratamento dessas comorbidades envolve a utilização de várias medicações, como inibidores da enzima conversora da angiotensina e betabloqueadores, que também exercem efeito cardioprotetor. Consequentemente, algumas vias hormonais moduladoras de processos patológicos podem já estar bloqueadas, mesmo que parcialmente, por essas medicações. Desse modo, a inserção de mais um fator cardioprotetor nos estudos clínicos pode levar a melhorias muito sutis nos desfechos, que acabam não sendo estatisticamente significantes. Além disso, a cardioproteção envolve a ativação de mecanismos multifatoriais e a presença de comorbidades e medicações pode modificar o painel individual de expressão gênica dos pacientes.¹²

Devemos considerar, também, que o modelo experimental mais comum para estudar as consequências fisiopatológicas do infarto do miocárdio é a ligadura externa da artéria descendente anterior, enquanto que em humanos, a oclusão coronariana é resultado de longo processo inflamatório. Deste modo, as vias de sinalização ativadas podem ser completamente dispare. Mesmo quando são utilizados modelos de camundongos knockout para ApoE na indução de aterosclerose, esta acontece de maneira artificial e não reproduz a realidade do que acontece no humano.¹³ Adicionalmente, o metabolismo de lipídeos nos camundongos é diferente, sendo que em camundongos há predomínio da lipoproteína HDL, enquanto que em humanos há predomínio de LDL e VLDL.¹³

Ainda em relação às dificuldades de reproduzir os resultados experimentais em estudos clínicos no infarto do miocárdio, em humanos um dos pilares do tratamento é a instituição da reperfusão o mais rapidamente possível. Essa medida por si só já apresenta grande sucesso em diminuir tamanho do infarto e mortalidade, sendo que o efeito benéfico de qualquer intervenção adicional pode ser minimizado nos estudos clínicos.¹⁴

Outra limitação da pesquisa translacional é a transposição das doses utilizadas em animais para humanos, bem como do tempo de início e duração do tratamento. A droga ou substância deve atingir concentração adequada no tecido alvo, ao mesmo tempo em que não pode ser excessiva, por conta dos riscos dos efeitos colaterais. Como consequência, algumas vezes podem ser utilizadas doses sub-terapêuticas

nos estudos clínicos. Um exemplo disso é o estudo PREMIER, que avaliou o efeito do inibidor seletivo de metaloproteinases de matriz PG 116800 em pacientes após o infarto do miocárdio. Nesse estudo, devido ao risco de surgimento de síndrome musculoesquelética, um dos efeitos colaterais da administração de inibidores de metaloproteinases de matriz, foi utilizada dose inferior à que se mostrou efetiva nos estudos pré-clínicos em porcos. Assim, apesar de ser terapêutica promissora, esse estudo não mostrou qualquer efeito do PG 116800 nos desfechos clínicos.¹⁵

Pelo exposto, apesar das contribuições da pesquisa experimental na área da cardiologia serem inquestionáveis, permanece o desafio para a maior transposição, no mínimo de tempo possível, dos resultados obtidos na bancada para a prática clínica.

Referências

1. Azevedo PS, Polegato BF, Minicucci MF, Paiva SA, Zornoff LA. Cardiac remodeling: concepts, clinical impact, pathophysiological mechanisms and pharmacologic treatment. *Arq Bras Cardiol.* 2016;106(1):62-9.
2. Martins F, Campos DH, Pagan LU, Martinez PF, Okoshi K, Okoshi MP, et al. High-fat diet promotes cardiac remodeling in an experimental model of obesity. *Arq Bras Cardiol.* 2015;105(5):479-86.
3. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347(5):305-13.
4. Abel ED, Litwin SE, Sweeney G. Cardiac remodeling in obesity. *Physiol Rev.* 2008;88(2):389-419.
5. Jeddi S, Zaman J, Ghasemi A. Effects of ischemic postconditioning on the hemodynamic parameters and heart nitric oxide levels of hypothyroid rats. *Arq Bras Cardiol.* 2015;104(2):136-43.
6. Borges JP, Lessa MA. mechanisms involved in exercise-induced cardioprotection: a systematic review. *Arq Bras Cardiol.* 2015;105(1):71-81.
7. Takhtfooladi HA, Asl AH, Shahzamani M, Takhtfooladi MA, Allahverdi A, Khansari M. Tramadol alleviates myocardial injury induced by acute hindlimb ischemia reperfusion in rats. *Arq Bras Cardiol.* 2015;105(2):151-9.
8. Jeddi S, Khalifi S, Ghanbari M, Bageripour F, Ghasemi A. Effects of nitrate intake on myocardial ischemia-reperfusion injury in diabetic rats. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107(4):339-47.
9. Hausenloy DJ, Botker HE, Engstrom T, Erlinge D, Heusch G, Ibanez B, et al. Targeting reperfusion injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: trials and tribulations. *Eur Heart J.* 2017;38(13):935-41.
10. Lara-Pezzi E, Menasché P, Trouvin JH, Badimón L, Ioannidis JP, Wu JC, et al. Guidelines for translational research in heart failure. *J Cardiovasc Transl Res.* 2015;8(1):3-22.
11. Hausenloy DJ, Garcia-Dorado D, Erik Botker H, Davidson SM, Downey J, Engel FB, et al. Novel targets and future strategies for acute cardioprotection: Position Paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cellular Biology of the Heart. *Cardiovasc Res.* 2017; in press.
12. Hausenloy DJ, Barrabes JA, Botker HE, Davidson SM, Di Lisa F, Downey J, et al. Ischaemic conditioning and targeting reperfusion injury: a 30 year voyage of discovery. *Basic Res Cardiol.* 2016;111(6):70.
13. Gleissner CA. Translational atherosclerosis research: From experimental models to coronary artery disease in humans. *Atherosclerosis.* 2016;248(5):110-6.
14. Heusch G, Gersh BJ. The pathophysiology of acute myocardial infarction and strategies of protection beyond reperfusion: a continual challenge. *Eur Heart J.* 2017;38(11):774-84.
15. Spinale FG. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function. *Physiol Rev.* 2007;87(4):1285-342.

Compartilhamento de dados: Nova Iniciativa Editorial do Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas. Implicações para a Rede de Editores

Data Sharing: A New Editorial Initiative of the International Committee of Medical Journal Editors. Implications for the Editors' Network

Fernando Alfonso*,¹ Karlen Adamyan,² Jean-Yves Artigou,³ Michael Aschermann,⁴ Michael Boehm,⁵ Alfonso Buendia,⁶ Pao-Hsien Chu,⁷ Ariel Cohen,⁸ Livio Dei Cas,⁹ Mirza Dilic,¹⁰ Anton Doubell,¹¹ Dario Echeverri,¹² Nuray Enç,¹³ Ignacio Ferreira-González,¹⁴ Krzysztof J. Filipiak,¹⁵ Andreas Flammer,¹⁶ Eckart Fleck,¹⁷ Plamen Gatzov,¹⁸ Carmen Ginhina,¹⁹ Lino Goncalves,²⁰ Habib Haouala,²¹ Mahmoud Hassanein,²² Gerd Heusch,²³ Kurt Huber,²⁴ Ivan Hulin,²⁵ Mario Ivanusa,²⁶ Rungraj Kittayaphong,²⁷ Chu-Pak Lau,²⁸ Germanas Marinkas,²⁹ François Mach,³⁰ Luiz Felipe Moreira,³¹ Tuomo Nieminen,³² Latifa Oukerraj,³³ Stefan Perings,³⁴ Luc Pierard,³⁵ Tatjana Potpara,³⁶ Walter Reyes-Caorsi,³⁷ Se-Joong Rim,³⁸ Olaf Rødevand,³⁹ Georges Saade,⁴⁰ Mikael Sander,⁴¹ Evgeny Shlyakhto,⁴² Bilgin Timuralp,⁴³ Dimitris Tousoulis,⁴⁴ Dilek Ural,⁴⁵ J. J. Piek,⁴⁶ Albert Varga,⁴⁷ Thomas F. Lüscher⁴⁸

Chairman Editors' Network;¹ Editor in Chief Armenian Journal of Cardiology;² Editor in Chief Archives des maladies du cœur et des vaisseaux Pratique;³ Editor in Chief Cor et Vasa;⁴ Editor in Chief Clinical Research in Cardiology;⁵ Editor in Chief Archivos de Cardiologia de Mexico;⁶ Editor in Chief Acta Cardiologica Sinica;⁷ Editor in Chief Archives of Cardiovascular Diseases;⁸ Editor in Chief Journal of Cardiovascular Medicine;⁹ Editor in Chief Medicinski Zurnal;¹⁰ Editor in Chief SAHeart;¹¹ Editor in Chief Revista Colombiana de Cardiologia;¹² Editor in Chief Kardiyovaskuler Hemsirelik Dergisi;¹³ Editor in Chief Revista Española de Cardiologia;¹⁴ Editor in Chief Kardiologia Polska;¹⁵ Editor in Chief Cardiovascular Medicine;¹⁶ Editor in Chief Cardio News;¹⁷ Editor in Chief Bulgarian Journal of Cardiology;¹⁸ Editor in Chief Romanian Journal of Cardiology;¹⁹ Editor in Chief Revista Portuguesa de Cardiologia;²⁰ Editor in Chief Cardiologie Tunisienne;²¹ Editor in Chief The Egyptian Heart Journal;²² Editor in Chief Basic Research in Cardiology;²³ Editor in Chief Austrian Journal of Cardiology;²⁴ Editor in Chief Cardiology Letters;²⁵ Editor in Chief Cardiologia Croatica;²⁶ Editor in Chief Thai Heart Journal;²⁷ Editor in Chief Journal of the Hong Kong College of Cardiology;²⁸ Editor in Chief Seminars in Cardiovascular Medicine;²⁹ Editor in Chief Cardiovascular Medicine;³⁰ Editor in Chief Arquivos Brasileiros de Cardiologia;³¹ Editor in Chief Sydänääni (Heart Beat);³² Editor in Chief La Revue Marocaine de Cardiologie;³³ Editor in Chief Der Kardiologie;³⁴ Editor in Chief Acta Cardiologica;³⁵ Editor in Chief Heart and Blood Vessels;³⁶ Editor in Chief Revista Uruguaya de Cardiologia;³⁷ Editor in Chief Korean Circulation Journal;³⁸ Editor in Chief Hjerteforum;³⁹ Editor in Chief Heart News;⁴⁰ Editor in Chief Cardiologisk Forum;⁴¹ Editor in Chief Russian Journal of Cardiology;⁴² Editor in Chief Anatolian Journal of Cardiology;⁴³ Editor in Chief Hellenic Journal of Cardiology;⁴⁴ Editor in Chief Archives of the Turkish Society of Cardiology;⁴⁵ Editor in Chief Netherlands Heart Journal;⁴⁶ Editor in Chief Cardiologia Hungarica;⁴⁷ Editor in Chief European Heart Journal⁴⁸

* Em nome da Força-Tarefa da Rede de Editores da Sociedade Europeia de Cardiologia.

Resumo

O Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE) fornece recomendações para aprimorar o padrão editorial e a qualidade científica das revistas biomédicas. Tais recomendações variam desde requisitos técnicos de uniformização até assuntos editoriais mais complexos e elusivos, como os aspectos éticos do processo científico. Recentemente, foram propostos registro de ensaios clínicos, divulgação de conflitos de interesse e novos critérios de autoria, enfatizando a importância da responsabilidade e

da responsabilização. No último ano, lançou-se uma nova iniciativa editorial para fomentar o compartilhamento dos dados de ensaios clínicos. Esta revisão discute essa nova iniciativa visando a aumentar a conscientização de leitores, investigadores, autores e editores filiados à Rede de Editores da Sociedade Europeia de Cardiologia.

A Rede de Editores da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) está empenhada em promover a implementação de padrões editoriais de alta qualidade entre as Sociedades Nacionais de Revistas Cardiovasculares (NSCJ) da ESC.¹⁻⁴ As NSCJ desempenham um importante papel na disseminação da pesquisa científica de alta qualidade. Além disso, têm um papel relevante na educação e harmonização da prática clínica.³ A maioria das NSCJ é publicada nas línguas locais, mas muitas têm edições em inglês e conquistaram reconhecimento científico internacional.¹⁻⁴ As NSCJ complementam as revistas oficiais da ESC e, juntas, constituem um meio efetivo de disseminação da pesquisa cardiovascular europeia. Em um ambiente editorial globalizado e extremamente competitivo, a promoção de padrões editoriais de alta qualidade permanece de suma importância para aumentar o prestígio científico das NSCJ.¹⁻⁴ Desde a sua concepção, a Rede de Editores defende fortemente a

Palavras-chave

Ética Editorial; Processo Científico; Compartilhamento de Dados; Ensaio Clínico; Registro de Ensaio; Autoria; Conflito de Interesse; Megadados; Revistas Científicas.

Correspondência: Fernando Alfonso •

Department of Cardiology, Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria IIS-IP, Universidad Autónoma de Madrid. Diego de León, 62. Madrid – Espanha
Email: falf@hotmail.com

DOI: 10.5935/abc.20170054

adesão às recomendações de uniformização do Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE).¹ Em seu documento de declaração de missão, a Rede de Editores se comprometeu a adaptar as NSCJ para seguir essas recomendações editoriais gerais.¹ Entretanto, as NSCJ são bastante heterogêneas quanto a abrangência e conteúdo, devendo essas novas recomendações ser adotadas de forma progressiva, considerando as políticas editoriais vigentes e a liberdade editorial das NSCJ.¹⁻⁴

Os aspectos éticos vêm desempenhando um papel crescente na asseguarção da credibilidade do processo científico.⁵⁻¹³ A pesquisa biomédica depende de confiança. A transparência, entretanto, também representa um importante princípio do processo científico.⁵⁻⁸ Esta revisão discute as novas recomendações editoriais sobre compartilhamento de dados publicadas pelo ICMJE.¹⁴ Quando inicialmente apresentadas, as novas recomendações do ICMJE sempre parecem provocativas e, com frequência, demasiado ambíguas. Além do mais, a implementação de alterações editoriais exige bastante do ponto de vista técnico e logístico. A adesão às novas iniciativas editoriais é um desafio não apenas para os editores, mas também para toda a comunidade científica. Portanto, muitos editores tendem naturalmente a evitar dar um passo à frente na adoção precoce de novos experimentos editoriais, preferindo, em geral, permanecer em sua zona de conforto até que a mudança tenha se consolidado.¹⁻⁴ Entretanto, a experiência mostra que todas as iniciativas editoriais desenvolvidas pelo ICMJE acabam prevalecendo e desempenhando um papel crítico na manutenção da credibilidade do científico processo.⁹⁻¹³ Exemplos recentes muito bem-sucedidos incluem o registro de ensaios clínicos, a iniciativa de conflito de interesse e os novos requisitos para autoria.⁹⁻¹³

As novas recomendações do ICMJE sobre compartilhamento de dados¹⁴ são aqui discutidas a partir de uma perspectiva didática, com o objetivo de fornecer um novo critério editorial e na esperança de que sejam progressivamente adotadas e implementadas pelas NSCJ.

Compartilhamento de dados de ensaios clínicos: a nova proposta do ICMJE

O ICMJE considera haver uma obrigação moral quanto ao compartilhamento responsável de dados gerados pelos ensaios clínicos.¹⁴ A base lógica desse esforço global está no fato de que os pacientes assumem um risco ao aceitar participar de um ensaio. Por consequência, dar publicidade aos dados obtidos representa uma iniciativa responsável para facilitar o avanço da ciência. O compartilhamento de dados aumentaria a confiança nas conclusões dos ensaios. Na verdade, o compartilhamento de dados permite a confirmação dos resultados por pesquisa independente.¹⁴ Além disso, novas hipóteses podem ser avaliadas por diferentes grupos de investigadores. Tal iniciativa pode propiciar a alavancagem dos dados para responder diferentes questões da pesquisa não contempladas no estudo original. Se a ciência se tornasse um processo aberto, muitos pesquisadores se beneficiariam ao fazerem uso de dados confiáveis gerados em outros locais. Assim, o compartilhamento de dados surge como a melhor maneira de garantir que toda a informação

coletada nos ensaios seja disponibilizada de maneira livre e ampla, de modo a ser prontamente usada para o avanço do conhecimento científico.¹⁴ Fica difícil criticar o uso de dados previamente coletados para posterior avanço da ciência. Como discutido, isso honra a disposição dos pacientes em, por vontade própria, se inscreverem em um ensaio clínico e concordarem em dele participar.

Os governos, as agências de financiamento, as sociedades científicas, a indústria e até a sociedade leiga cada vez mais solicitam o compartilhamento de dados de ensaios clínicos. Logo, o ICMJE sugere que os editores ajudem a atender tal obrigação ética, concebendo novas políticas editoriais especificamente endereçadas a essa questão.¹⁴ Os proponentes da ciência aberta deveriam estar satisfeitos com esse novo requisito editorial de compartilhamento de dados de ensaios clínicos.¹⁴

A primeira consideração é explicar em que consiste exatamente um ensaio clínico. Conforme a definição do ICMJE, um ensaio clínico é um estudo que designa prospectivamente pessoas para uma intervenção a fim de avaliar a relação de causa e efeito entre a intervenção e o subsequente desfecho de saúde.⁵

O ICMJE considera que o compartilhamento de dados individuais de pacientes 'desidentificados' deveria ser parte do processo de publicação dos ensaios clínicos.¹⁴ Tal estratégia protege os direitos de confidencialidade do paciente. O requisito, entretanto, está restrito aos dados individuais do paciente subjacentes aos resultados apresentados no artigo publicado. É importante notar que um plano claro para o compartilhamento de dados deve ser divulgado por ocasião do registro inicial do ensaio, devendo ser apresentado quando da submissão do manuscrito. A proposta requer que os ensaístas clínicos declarem que compartilharão seus dados publicamente como um pré-requisito para a publicação do ensaio.¹⁴ Devem se comprometer a liberar sem ônus os dados individuais não tratados dos pacientes no momento em que submetem o manuscrito para consideração.

É importante lembrar que o registro de ensaios clínicos foi uma iniciativa editorial prévia do ICMJE com o objetivo de abordar problemas relacionados com o viés de publicação (publicação seletiva dos ensaios positivos), a inconsistência de desfechos e a pesquisa redundante.^{9,10} Os repositórios públicos podem ser uma ótima ferramenta não apenas para o registro inicial do ensaio, mas também para o compartilhamento de dados individuais de pacientes. A partir de agora, o plano de compartilhamento de dados seria um importante passo da iniciativa de registro de ensaios clínicos.^{9,10,14} Devem-se apresentar detalhes se os dados seriam disponibilizados sem custo quando solicitados, ou apenas após requerimento formal que acabaria sendo aprovado após a obtenção de consenso sobre as condições de uso dos dados. Por fim, foi proposto que os dados deveriam ser tornados públicos até no máximo 6 meses após a publicação do estudo original em revista.^{9,10,14} *Clinicaltrials.com*, um repositório científico sem fins lucrativos e amplamente usado,^{9,10} adaptou sua plataforma de registro para esclarecer especificamente os planos de compartilhamento de dados por ocasião do registro do ensaio clínico.

É claro que essa iniciativa editorial pode ter consequências importantes no planejamento, na condução e no relato dos ensaios clínicos, podendo de fato influenciar profundamente estratégias de pesquisa e publicação.¹⁴ Como resultado, a ideia é implementar tal requisito para qualquer ensaio clínico que começa a arrolar pacientes 1 ano após a adoção oficial dessa política editorial pela revista correspondente.¹⁴ Além disso, a iniciativa terá importantes implicações para o processo editorial. Na verdade, supõe-se que os editores monitorem o processo de compartilhamento de dados e, ao final, abordem as potenciais irregularidades, que podem incluir solicitação de esclarecimentos para os autores, notificação para instituições acadêmicas e publicação de expressões de preocupação ou até de retratações.

Por fim, o ICMJE reconhece que os direitos dos investigadores e patrocinadores devem ser protegidos.¹⁴ Além disso, deve-se garantir crédito ao relato original pela inclusão de um identificador único do conjunto de dados. É importante enfatizar que o crédito deve sempre ser dado aos investigadores originais que disponibilizaram os dados após a publicação de sua pesquisa. Ademais, outros investigadores que usem esses bancos de dados devem solicitar a colaboração dos investigadores que originalmente coletaram os dados para garantir sua adequada interpretação, gerenciamento e análise.

Desafios do compartilhamento de dados

Embora pareça claro que tal iniciativa aprimorará a transparência e a integridade geral da literatura científica, alguns aspectos ainda precisam ser abordados. Há inerente resistência à adoção das iniciativas da ciência aberta por parte de algumas instituições acadêmicas ou investigadores que defendem a ideia de explorarem seus próprios dados.^{15,16} Até agora os pesquisadores clínicos foram desencorajados de trabalhar com dados de ensaio clínico que eles próprios não tenham gerado.^{15,16} Da mesma forma, ensaístas tendiam a considerar os dados de ensaio como propriedade pessoal, recusando rotineiramente solicitações de seu compartilhamento. Até muito recentemente, a maioria dos grupos de pesquisadores e da indústria farmacêutica resistiu a disponibilizar dados não tratados após a publicação do ensaio. Tal prática, entretanto, difere em outras disciplinas, como genômica e economia, em que o compartilhamento de dados é lugar comum há muito tempo.^{15,16}

A obtenção de dados originais confiáveis e de alta qualidade requer um enorme esforço de pesquisa. Ao permitir tempo suficiente entre a publicação do artigo e a necessidade de compartilhamento de dados não tratados possibilitaria aos investigadores originais a publicação de análises adicionais de subgrupo dos seus próprios dados.¹⁴ Essa nova proposta aumentará a pressão sobre os investigadores acadêmicos que frequentemente não dispõem dos recursos necessários para publicar suas análises subsequentes e precisam de tempo para preparar os novos manuscritos.¹⁴ Em especial, a maioria dos pesquisadores não tem experiência com o processo de liberação ou manuseio de dados públicos. Além disso, o esforço e os recursos necessários à organização de dados não tratados para torná-los compreensíveis a outros investigadores permanecem uma causa de preocupação.¹⁴ Isso demandaria suporte técnico e financiamento adequado.

Franquear acesso aos dados a pesquisadores que não conduzem o ensaio clínico pode revelar problemas não reconhecidos pelos investigadores iniciais. Ainda que isso aumente a transparência e, consequentemente, a confiança nos resultados do ensaio, pode também gerar confusão e controvérsias científicas indevidas. É difícil imaginar como os novos pesquisadores vão adquirir o conhecimento detalhado necessário sobre os complicados conjuntos de dados usados pelos investigadores originais do ensaio.¹⁴ Uma avaliação confiável dos dados requer conhecimento profundo dos fundamentos do estudo e capacidade para abordagem adequada das muitas nuances e considerações práticas. Essas incluem informação precisa a respeito de como as variáveis foram definidas, como os dados foram coletados e como os resultados foram finalmente codificados e inseridos no banco de dados. A iniciativa pode apresentar problemas relacionados com análise incorreta, levando a resultados imprecisos e interpretações errôneas, potencialmente prejudiciais à ciência.¹⁴

Por fim, os editores, já sobrecarregados de trabalho, terão que conferir se todos os dados não tratados dos artigos publicados foram disponibilizados como prometido. Diferentes resultados podem surgir de equívocos sobre quais dados devem ser analisados para responder questões específicas.¹⁴ Caso haja diferença nos resultados, será difícil decidir qual análise reflete de forma mais precisa os dados. Isso poderia causar ruído científico, com resultados contraditórios e retificações, que podem gerar confusão e frustração na comunidade científica. Ademais, isso pode causar a publicação simultânea em várias revistas de resultados conflitantes a partir da mesma base de dados por diferentes grupos.¹⁴

Como muitos aspectos ainda precisam ser esclarecidos, o ICMJE solicitou comentários sobre sua proposta editorial preliminar a respeito do compartilhamento de dados de ensaios clínicos.¹⁴ É claro que a iniciativa só vai obter a necessária maturidade a partir da experiência proveniente de sua adoção e implementação.

Iniciativas prévias de compartilhamento de dados

As principais entidades acadêmicas já trabalharam nessa área. O *British Medical Journal* foi pioneiro na iniciativa editorial de compartilhamento de dados.¹⁷ Em 2012 essa política surtiu efeito apenas para ensaios sobre fármacos e dispositivos, mas, em 2015, o requisito de compartilhamento de dados mediante solicitação foi estendido a todos os ensaios clínicos submetidos.¹⁷ Além disso, foi proposto que dados individuais de pacientes possam ser extremamente valiosos durante o processo de revisão por pares ao permitir verificação independente de resultados antes da publicação final.¹⁸ Embora essa iniciativa possa ter valor, a maioria dos revisores já está sobrecarregada de trabalho e essa tarefa extra poderia gerar fadiga e esgotamento. Ademais, muitos bons revisores clínicos não têm a especialização necessária para manipular dados nem para realizar análises estatísticas confirmatórias.¹⁸ Algumas revistas, como o JAMA, desenvolveram algumas iniciativas editoriais, como a solicitação de análise estatística independente a ser realizada por um estatístico acadêmico para os ensaios patrocinados pela indústria.¹⁹

A Organização Mundial da Saúde (OMS) e o Instituto de Medicina dos Estados Unidos (IOM) fizeram importantes declarações sobre a transparência de ensaios clínicos. O IOM emitiu diretrizes específicas para compartilhamento de dados de ensaios clínicos.²⁰ A OMS inicialmente apresentou uma declaração sobre a divulgação pública de resultados de ensaio clínico, tendo em seguida encorajado o compartilhamento de conjuntos de dados de pesquisa, quando apropriado.²¹⁻²³ Mais recentemente, A OMS desenvolveu normas globais para compartilhamento de dados e resultados durante emergências de saúde pública, com especial foco nas características clínicas, epidemiológicas e genéticas de novas doenças infecciosas e terapias experimentais e vacinas. Nas situações de emergência, os dados precisam ser compartilhados com rapidez antes que a informação seja formalmente publicada.²³

Por fim, o Instituto Nacional de Coração, Pulmão e Sangue (NHLBI) dos Estados Unidos apresentou práticas detalhadas de compartilhamento de dados, permitindo acesso público a dados não tratados de ensaios clínicos, e desenvolveu um repositório de dados, que atualmente inclui mais de meio milhão de pacientes de mais de cem ensaios e estudos observacionais.²⁴ Em 2015, o NHLBI discutiu sua intenção de divulgar os dados digitais dos ensaios que financiava.²⁴

Plataformas e repositórios

Cerca de 30 mil ensaios clínicos são conduzidos por ano no mundo todo, criando um enorme volume de dados não tratados referentes ao paciente.²⁵ Atualmente, entretanto, os portais disponíveis para compartilhamento de dados ainda são inadequados. A maioria deles requer uma solicitação demorada, que inclui detalhada proposta de pesquisa com desenho do estudo, principais desfechos e plano de análise estatística.²⁵ A proposta submetida é então revisada por um painel independente de pesquisa que decide se aprova a solicitação de dados.^{21,25,26} Hoje, esse processo é demorado e, quando os dados são finalmente obtidos, não raro não se prestam para uso imediato.²⁵ Entretanto, os meios para proporcionar o compartilhamento de dados do proprietário para o pesquisador podem ser complicados e de difícil implementação. Alguns sistemas fornecem um formulário eletrônico ou modelo.²¹ Entretanto, quando esses não estão disponíveis, uma proposta inédita deve ser apresentada, esboçando o propósito, o plano de análise estatística, o grupo de pesquisa, assim como os potenciais conflitos de interesse. O processo de revisão deve ser conduzido por um painel de revisores internos ou externos selecionado pelo detentor dos dados ou terceiros.²⁵⁻²⁷ Por fim, os dados podem ser compartilhados em *website* público ou através de comunicação direta entre o detentor dos dados e o pesquisador. Na maioria dos casos, entretanto, acesso controlado é necessário. Antes de iniciar qualquer análise, é fundamental a revisão de toda a documentação anexa para ajudar o pesquisador a entender o ensaio clínico original e a metodologia usada. Ademais, o detentor dos dados pode exigir um acordo juridicamente vinculativo de compartilhamento de dados e deve estar disponível para fornecer o suporte exigido em caso de dúvidas.²⁷

Cuidado especial deve ser tomado para evitar os riscos que comprometem o valor do compartilhamento de

dados.¹⁴ Dados de ensaios clínicos devem ser utilizados com responsabilidade.²⁸ Uma recente pesquisa em Unidades de Ensaio Clínico do Reino Unido divulgou alguns riscos potenciais associados com o compartilhamento de dados.²⁹ Tais riscos incluem basicamente: a) uso indevido dos dados; b) análises secundárias incorretas; c) necessidade de recursos; e d) identificação de pacientes.^{29,30} Os pesquisadores são responsáveis por apresentar os dados em formato que se presta ao uso secundário externo. Os repositórios devem ser preparados para a disponibilização dos dados não tratados em plataformas padronizadas e de maneira totalmente compreensível. O compartilhamento de dados de ensaios clínicos contendo dados de pacientes anonimizados e associados a metadados e informação de suporte deve ser disponibilizado para outros pesquisadores que realizam uma análise independente das propostas da pesquisa. O desenvolvimento e a adoção de abordagens padrão para proteger a privacidade dos pacientes urge.¹⁴ Por fim, deve-se organizar uma infraestrutura adequada para apoiar o compartilhamento efetivo de dados. Quanto a isso, o papel da indústria cresce de maneira significativa, como demonstrado por algumas iniciativas conjuntas, como o projeto *Yale University Open Data (YODA)*.^{16,31}

Alguns consórcios de organização de pesquisa acadêmica, em particular aqueles focados no estudo das doenças cardiovasculares,³² desenvolveram ferramentas interessantes para o compartilhamento de dados. Tal iniciativa cardiovascular requer a apresentação de uma solicitação padronizada em um portal da *Web*. As propostas são analisadas por um comitê científico, que inclui membros designados pelo consórcio, um estatístico e o investigador principal do ensaio. A ideia é garantir o uso adequado da base de dados e a correta análise estatística, ao mesmo tempo em que evita o problema de múltiplos investigadores propondo as mesmas análises.³²

Aspectos estatísticos

Os estatísticos desempenham papel fundamental no desenvolvimento de estratégias de compartilhamento de dados.¹⁹ Eles devem estar envolvidos desde o início para organizar a estratégia de pesquisa e as técnicas de análise necessárias.¹⁹ Nesse cenário, o estatístico deve deixar sua ocupação clássica de 'porteiro' dos dados para a função de facilitador dos dados.¹⁹ Recentemente criou-se um grupo de trabalho de estatísticos para compartilhamento de dados em pesquisa médica a partir da indústria farmacêutica e biotecnológica e da academia. A ideia era abordar os desafios técnicos e estatísticos do acesso a dados de pesquisa para reanálise. Técnicas específicas são necessárias para garantir a manipulação adequada dos dados para converter aqueles inicialmente coletados e inseridos na base de dados em dados analiticamente utilizáveis. A conversão de dados não tratados em formatos padronizados pode ser um desafio, além de exigir familiaridade com a linguagem do programa estatístico necessário. Estatísticos independentes devem desempenhar função primordial na orientação dos princípios de reanálise com base na solicitação dos pesquisadores, ao mesmo tempo que evitam conclusões enganosas. Devem estar completamente cientes de que a análise adicional pode

ter resultados diferentes daqueles das análises originais. Ademais, devem estar preparados para enfrentar críticas, ao mesmo tempo que ser capazes de desafiar abertamente os métodos estatísticos anteriores.¹⁹

Orientação estatística pode ser necessária para a interpretação adequada dos resultados das reanálises em que diferentes métodos foram utilizados. É importante ter em mente o risco inerente da valorização excessiva dos resultados de múltiplas análises de subgrupo.³³ Da mesma forma, documentos sobre boas práticas em 'anonimização' de dados foram desenvolvidos.³⁴ Os estatísticos devem se familiarizar com tal metodologia. O risco à privacidade do paciente pode ser atenuado com técnicas de redução de dados. Os detentores dos dados são responsáveis pela geração de conjuntos de dados 'desidentificados' para proteger a privacidade do paciente através do mascaramento ou generalização dos principais identificadores. Ademais, acordos juridicamente vinculativos de compartilhamento de dados devem incluir o compromisso de não se tentar identificar os pacientes.³⁴ Em particular, recomenda-se que os acordos de uso de dados sejam assinados pelo detentor dos dados e pelos pesquisadores. Acesso aos dados deve ser concedido apenas aos pesquisadores designados e adequadamente qualificados. Por fim, altos níveis de segurança devem ser implementados para a transferência de dados. Os recursos, custos e esforços necessários para disponibilizar dados referentes ao paciente para pesquisa de terceiros podem ser consideráveis, logo, financiamento adequado deve ser organizado.³⁴

Crédito para os autores originais

Uma clara motivação para pesquisadores conduzirem ensaios clínicos randomizados é a oportunidade de publicar diferentes estudos além do manuscrito principal com o desfecho primário. Essas análises secundárias podem ter grande valor para revelar novos achados a partir do conjunto original de dados.^{35,36} Muitos propuseram que o tempo para a abertura do processo de compartilhamento de dados deveria se estender por 2 anos, ou até 5 anos em estudos selecionados complexos ou grandes. Isso concederia um tempo precioso aos investigadores originais para escrutinar e analisar em profundidade seus próprios dados. Como o cegamento é necessário durante a execução do ensaio, uma vez completado o estudo, o grupo de pesquisa se concentra na publicação dos achados primários o mais cedo possível. Em seguida, geralmente há uma série pré-planejada de análises adicionais. Tais estudos são organizados por grupos de pesquisa colaborativa de diferentes instituições, contando, em geral, com pouco suporte. Além disso, análises secundárias são muito importantes para os co-investigadores e os cientistas juniores. Para respeitar esse legítimo interesse, advoga-se

um período de extensão de 6 meses após a publicação dos dados primários.^{35,36}

A academia recompensa os cientistas com reconhecimento pela publicação de suas descobertas. Crédito deve ser concedido aos pesquisadores originais que criam conjuntos de dados que outros investigadores consideram úteis.^{14,15} Caso contrário, os investigadores originais poderiam ser tentados a considerar 'parasitas de pesquisa' aqueles que realizam análises secundárias de seus dados. Ademais, mecanismos são necessários para garantir que as análises externas sejam conduzidas adequadamente e não apenas para minar os achados originais. Colaboração direta entre os pesquisadores primários e secundários faz-se necessária para garantir adequada análise e interpretação de dados.^{14,15} Os investigadores originais que planejaram e conduziram o ensaio e obtiveram as fontes de financiamento merecem receber o adequado crédito científico.²⁸

Conclusões

A revolução da transparência de dados chegou para ficar. Esse é apenas um outro passo à frente na cultura da ciência aberta, ficando claro estarmos no início de uma nova era.^{37,38} Muitas sociedades nacionais europeias já desenvolveram programas de registro, em que as bases de dados dos registros são públicas para o uso de seus membros.³⁹ Grandes desafios e obstáculos na adoção e implementação da nova recomendação do ICMJE devem ainda ser superados.⁴⁰ A experiência obtida pelas principais revistas médicas acabará permitindo um compromisso equilibrado entre os interesses dos pesquisadores dos originais e aqueles da comunidade científica em geral. As NSCJ devem gradativamente adaptar suas políticas à crescente conscientização sobre a importância do compartilhamento de dados, assim como promover políticas planejadas para aprimorar a transparência na pesquisa biomédica.

Agradecimentos

Agradecemos o apoio e a assistência de Ismahen Ouertani e Michael Alexander do Departamento de Publicações da ESC na European Heart House.

Declaração

Nenhum editor ou autor deste estudo tem qualquer potencial conflito de interesse que precise ser divulgado em relação a este manuscrito.

Esta é uma iniciativa de publicação conjunta e simultânea envolvendo todas as revistas cardiovasculares interessadas nacionais e afiliadas à Sociedade Europeia de Cardiologia.

Referências

- Alfonso F, Ambrosio G, Pinto FJ, Van der Wall EE, Kondili A, Nibouche D, et al; Grupo de trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología. [European National Society cardiovascular journals. Background, rationale and mission statement of the "editors' club"]. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(6):644-50.
- Alfonso F, Ambrosio G, Pinto FJ, Ector H, Vardas P, Kulakowski P, et al; Editors' Network ESC Task Force. European Society of Cardiology national cardiovascular journals: the 'Editors' Network'. *Eur Heart J*. 2010;31(1):26-8.
- Mills P, Timmis A, Huber K, Ector H, Lancellotti P, Masic I, et al. The role of European national journals in education. *Heart*. 2009;95(24):e3.
- Alfonso F. The Editors' Network of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2011;32(8):919-21.
- International Committee of Medical Journals Editors. Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals. (Updated December 2015). [Cited in 2016 May 10]. Available from: <http://www.icmje.org>
- Council of Science Editors. White Paper on Publication Ethics. CSE's White Paper on Promoting Integrity in Scientific Journal Publications, 2012 Update. (Updated 2012). [Cited in 2015 Jan 10]. Available: <http://www.councilscienceeditors.org>
- World Association of Medical Editors. WAME Professionalism Code of Conduct The new WAME Professionalism Code of Conduct for medical journal editors. [Cited in 2013 Jan 12]. Available: <http://www.publicationethics.org/resources/ethics-resources>
- Committee On Publication Ethics. COPE. Code of Conduct and Best Practice Guidelines for Journal Editors. [Cited in 2013 Jan 12]. Available from: <http://publicationethics.org/resources/guidelines>
- De Angelis CD, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, et al; International Committee of Medical Journal Editors. Is this clinical trial fully registered?--A statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *N Engl J Med*. 2005;352(23):2436-8.
- Alfonso F, Segovia J, Heras M, Bermejo J. [Publication of clinical trials in scientific journals: editorial issues]. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59(11):1206-14.
- Drazen JM, Van der Weyden MB, Sahni P, Rosenberg J, Marusic A, Laine C, et al. Uniform format for disclosure of competing interests in ICMJE journals. *N Engl J Med*. 2009;361(19):1896-7.
- Alfonso F, Timmis A, Pinto FJ, Ambrosio G, Ector H, Kulakowski P, et al; Editors' Network European Society of Cardiology Task Force. Conflict of interest policies and disclosure requirements among European Society of Cardiology National Cardiovascular Journals. *Eur Heart J*. 2012;33(5):587-94.
- Davidoff F, DeAngelis CD, Drazen JM, Nicholls MG, Hoey J, Højgaard L, et al. Sponsorship, authorship, and accountability. *N Engl J Med*. 2001;345(11):825-6.
- Taichman DB, Backus J, Baethge C, Bauchner H, de Leeuw PW, Drazen JM, et al. Sharing Clinical Trial Data--A Proposal from the International Committee of Medical Journal Editors. *N Engl J Med*. 2016;374(4):384-6.
- Merson L, Gaye O, Guerin PJ. Avoiding data dumpsters--toward equitable and useful data sharing. *N Engl J Med*. 2016;374(25):2414-5.
- Krumholz HM, Waldstreicher J. The Yale Open Data Access (YODA) Project--A Mechanism for Data Sharing. *N Engl J Med*. 2016;375(5):403-5.
- Loder E, Groves T. The BMJ requires data sharing on request for all trials. *BMJ*. 2015;350:h2373.
- Kavak PA. The International Committee of Medical Journal Editors proposal for sharing clinical trial data and the possible implications for the peer review process. *Ann Transl Med*. 2016;4(6):115.
- Manamley N, Mallett S, Sydes MR, Hollis S, Scrimgeour A, Burger HU, et al. Data sharing and the evolving role of statisticians. *BMC Med Res Methodol*. 2016;16 Suppl 1:75.
- Institute of Medicine. Sharing clinical trial data: maximizing benefits, minimizing risk. Washington, DC: The National Academies Press; 2015.
- Vallance P, Freeman A, Stewart M. Data sharing as part of the normal scientific process: a view from the pharmaceutical industry. *PLoS Med*. 2016;13(1):e1001936.
- World Health Organization. (WHO). International clinical trials registry platform (ICTRP). [Cited in 2015 Jan 10]. Available from: www.who.int/ictcp/results/reporting/en/
- Modjarrad K, Moorthy VS, Millet P, Gsell PS, Roth C, Kieny MP. Developing global norms for sharing data and results during public health emergencies. *PLoS Med*. 2015;13(1):e1001935.
- Coady SA, Wagner E. Sharing individual level data from observational studies and clinical trials: a perspective from NHLBI. *Trials*. 2013;14:201.
- Geifman N, Bollyky J, Bhattacharya S, Butte AJ. Opening clinical trial data: are the voluntary data-sharing portals enough? *BMC Med*. 2015;13:280.
- Van Tuyl S, Whitmire AL. Water, water, everywhere: defining and assessing data sharing in academia. *PLoS One*. 2016;11(2):e0147942.
- Sudlow R, Branson J, Friede T, Morgan D, Whately-Smith C. EFSP/PSI working group on data sharing: accessing and working with pharmaceutical clinical trial patient level datasets - a primer for academic researchers. *BMC Med Res Methodol*. 2016;16 Suppl 1:73.
- Drazen JM. Data sharing and the journal. *N Engl J Med*. 2016;374(19):e24.
- Hopkins C, Sydes M, Murray G, Woolfall K, Clarke M, Williamson P, et al. UK publicly funded Clinical Trials Units supported a controlled access approach to share individual participant data but highlighted concerns. *J Clin Epidemiol*. 2016;70:17-25.
- Lo B. Sharing clinical trial data: maximizing benefits, minimizing risk. *JAMA*. 2015;313(8):793-4.
- Ross JS, Krumholz HM. Open access platforms for sharing clinical trial data. *JAMA*. 2016;316(6):666.
- Patel MR, Armstrong PW, Bhatt DL, Braunwald E, Camm AJ, Fox KA, et al; Academic Research Organization Consortium for Continuing Evaluation of Scientific Studies--Cardiovascular (ACCESS CV). Sharing data from cardiovascular clinical trials--a proposal. *N Engl J Med*. 2016;375(5):407-9.
- Fletcher C, Hollis S, Burger HU, Gerlinger C. Statistical guidance for responsible data sharing: an overview. *BMC Med Res Methodol*. 2016 Jul 8;16 Suppl 1:74.
- Tucker K, Branson J, Dilleen M, Hollis S, Loughlin P, Nixon MJ, et al. Protecting patient privacy when sharing patient-level data from clinical trials. *BMC Med Res Methodol*. 2016;16 Suppl 1:77.
- Devereaux PJ, Guyatt G, Gerstein H, Connolly S, Yusuf S; International Consortium of Investigators for Fairness in Trial Data Sharing. Toward Fairness in Data Sharing. *N Engl J Med*. 2016;375(5):405-7.
- Hayes R, Ayles H, Binka F, Cowan F, Kamali A, Kapiga S, et al. Sharing clinical trial data. *Lancet*. 2016;387(10035):2287.
- Strom BL, Buyse M, Hughes J, Knoppers BM. Data sharing, year 1 — access to data from industry-sponsored clinical trials. *N Engl J Med*. 2014;371(22):2052-4.
- Navar AM, Pencina MJ, Rymer JA, Louzao DM, Peterson ED. Use of open access platforms for clinical trial data. *JAMA*. 2016;315(12):1283-4.
- Gonçalves LM, Seabra-Gomes R. [Celebrating the 10th anniversary of the Portuguese Cardiology Data Collection Center: a reflexion on its past, present, and future]. *Rev Port Cardiol*. 2012;31(12):763-8.
- Horton R. Offline: data sharing why editors may have got it wrong. *Lancet*. 2016;388(10050):1143.

Fatores Associados com Progressão da Doença Arterial Coronariana Avaliada por Angiografia Coronariana por Tomografia Computadorizada Seriada

Factors Associated With Coronary Artery Disease Progression Assessed By Serial Coronary Computed Tomography Angiography

Gabriel Cordeiro Camargo,¹ Tamara Rothstein,² Maria Eduarda Derenne,² Leticia Sabioni,² João A. C. Lima,³ Ronaldo de Souza Leão Lima,^{2,4} Ilan Gottlieb^{1,5}

Casa de Saúde São José;¹ Centro de Diagnóstico por Imagem CDPI,² Rio de Janeiro, RJ – Brasil; Johns Hopkins University,³ Baltimore, USA; Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ);⁴ Instituto Nacional de Cardiologia,⁵ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Resumo

Fundamento: Angiografia coronariana por tomografia computadorizada (ACTC) permite fenotipagem não invasiva da doença arterial coronariana (DAC). Fatores relacionados à progressão da DAC têm valor epidemiológico.

Objetivo: Identificar os fatores associados com a progressão da DAC em pacientes submetidos à avaliação sequencial por ACTC.

Métodos: Nós analisamos retrospectivamente 384 pacientes consecutivos que apresentavam pelo menos duas avaliações por ACTC entre dezembro de 2005 e março de 2013. Devido às limitações na quantificação da progressão da DAC, os pacientes que haviam sido submetidos previamente à revascularização cirúrgica ou intervenção coronariana percutânea (ICP) entre as avaliações foram excluídos. A progressão da DAC foi definida como qualquer aumento no escore adaptado de estenose segmentar (calculado com utilização do número de segmentos afetados e gravidade da estenose) em todos os segmentos coronarianos sem *stent* (restenose intra-*stent* foi excluída da análise). Regressão logística stepwise foi utilizada para avaliar as variáveis associadas com a progressão da DAC.

Resultados: De uma população final de 234 pacientes, um total de 117 (50%) pacientes apresentaram progressão da DAC. Em um modelo considerando os principais fatores de risco para DAC e outras características basais, apenas a idade (*odds ratio* [OR] 1,04, intervalo de confiança de 95% [IC95%] 1,01–1,07), intervalo entre avaliações (OR 1,03, IC95% 1,01–1,04) e ICP prévia (OR 3,66, IC95% 1,77–7,55) mostraram uma relação independente com a progressão da DAC.

Conclusões: Uma história de ICP com implante de *stent* esteve independentemente associada a um aumento de 3,7 vezes na chance de progressão da DAC, excluindo a restenose intra-*stent*. Idade e intervalo entre avaliações também foram preditores independentes de progressão. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(5):396-404)

Palavras-chave: Doença da Artéria Coronária/fisiopatologia; Angiografia Coronária; Tomografia Computadorizada por Raios X; Intervenção Coronária Percutânea.

Abstract

Background: Coronary computed tomography angiography (CCTA) allows for noninvasive coronary artery disease (CAD) phenotyping. Factors related to CAD progression are epidemiologically valuable.

Objective: To identify factors associated with CAD progression in patients undergoing sequential CCTA testing.

Methods: We retrospectively analyzed 384 consecutive patients who had at least two CCTA studies between December 2005 and March 2013. Due to limitations in the quantification of CAD progression, we excluded patients who had undergone surgical revascularization previously or percutaneous coronary intervention (PCI) between studies. CAD progression was defined as any increase in the adapted segment stenosis score (calculated using the number of diseased segments and stenosis severity) in all coronary segments without *stent* (in-*stent* restenosis was excluded from the analysis). Stepwise logistic regression was used to assess variables associated with CAD progression.

Results: From a final population of 234 patients, a total of 117 (50%) had CAD progression. In a model accounting for major CAD risk factors and other baseline characteristics, only age (*odds ratio* [OR] 1.04, 95% confidence interval [95%CI] 1.01–1.07), interstudy interval (OR 1.03, 95%CI 1.01–1.04), and past PCI (OR 3.66, 95%CI 1.77–7.55) showed an independent relationship with CAD progression.

Conclusions: A history of PCI with *stent* placement was independently associated with a 3.7-fold increase in the odds of CAD progression, excluding in-*stent* restenosis. Age and interstudy interval were also independent predictors of progression. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(5):396-404)

Keywords: Coronary Artery Disease/physiopathology; Coronary Angiography; Tomography, X-Ray Computed; Percutaneous Coronary Intervention.

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

Correspondência: Ilan Gottlieb •

Departamento de Radiologia - Casa de Saúde São José - Rua Macedo Sobrinho, 21. CEP 22271-080. Humaitá, Rio de Janeiro, RJ – Brasil
E-mail: ilangottlieb@gmail.com

Artigo recebido em 21/02/16, revisado em 27/09/16, aceito em 27/09/16

DOI: 10.5935/abc.20170049

Introdução

A doença arterial coronariana (DAC) é a principal causa de morte em todo o mundo.¹ A abordagem clínica e com revascularização têm demonstrado capacidade de reduzir a morbidade e a mortalidade por DAC crônica. Apesar do tratamento, o curso clínico da DAC crônica geralmente consiste na progressão da aterosclerose pontuada por episódios de eventos clínicos imprevisíveis.^{2,3} Em uma metanálise, Cannon et al.⁴ demonstraram que pacientes com DAC prévia documentada sob profilaxia secundária com altas doses de estatinas além de manejo clínico contemporâneo ainda têm uma chance de 7% de incidência de eventos compostos e mortalidade de 2% ao ano.⁴ Embora a DAC seja um distúrbio inflamatório e degenerativo progressivo,^{5,6} alguns estudos têm demonstrado viabilidade de interrupção ou mesmo regressão da progressão da aterosclerose, medida por técnicas invasivas como ultrassonografia intravascular^{7,8} e tomografia de coerência óptica.⁹ Estudos prévios identificaram marcadores de progressão anatômica da aterosclerose, mas tais estudos foram restritos a pacientes submetidos à intervenção coronariana percutânea (ICP) e que realizaram repetição da angiografia coronariana invasiva (ACI) como parte do protocolo de estudo.¹⁰⁻¹²

A angiografia coronariana por tomografia computadorizada (ACTC) é capaz de fenotipar de forma não invasiva a DAC em uma gama mais ampla de cenários clínicos e proporcionar um bom desempenho diagnóstico para detecção de DAC obstrutiva e forte informação prognóstica.¹³⁻¹⁵ Uma metanálise recente demonstrou uma alta correlação entre a ACTC e medidas de extensão da placa e gravidade da estenose derivadas por ultrassonografia intracoronariana.¹⁶ Capaz de detectar doença mesmo com mínimo estreitamento luminal, a ACTC oferece uma oportunidade para identificar a DAC incipiente e a estenose coronariana obstrutiva.

No presente estudo, procuramos identificar as variáveis associadas com a progressão da DAC em avaliações sequenciais por ACTC em pacientes com e sem tratamento prévio com ICP.

Métodos

Sujeitos

De 5055 ACTCs com indicação clínica realizadas em 4607 pacientes em nossa instituição entre dezembro de 2005 e março de 2013, identificamos 382 indivíduos que realizaram as avaliações sequencialmente com pelo menos 90 dias de intervalo. Um total de 72 pacientes que haviam sido submetidos à revascularização cirúrgica foram excluídos, pois a progressão da DAC nestes casos pode ter sido associada a um desvio do fluxo pelas pontes e não necessariamente à fisiopatologia habitual da aterosclerose.¹⁷ Além disso, 76 pacientes que haviam sido submetidos à ICP entre avaliações por ACTC também foram excluídos, já que a quantificação da progressão da doença em vaso nativo sofreria um viés pela melhoria artificial do segmento tratado. Os 234 pacientes restantes constituíram a amostra do estudo. Antes de cada avaliação, informações sobre o

uso de medicamentos e fatores de risco para DAC, além de eventos coronarianos prévios e resultados de testes de esforço foram obtidos durante entrevista com um médico. As características basais foram estabelecidas para cada sujeito no momento da primeira avaliação por ACTC.

Cada paciente assinou um termo de consentimento para a inclusão de suas informações em nosso banco de dados, incluindo os dados clínicos e os resultados dos testes, que foram gravados pessoalmente pelo médico responsável pela entrevista pré-teste e por outro responsável pelo relatório dos estudos, respectivamente. Para este estudo, como em todos os outros envolvendo esta fonte de dados, o acesso à base de dados pelo grupo de investigação poderia apenas ser realizado por uma consulta que retorna uma planilha numerada, preenchida com os dados solicitados, excluindo informações de identificação tais como o nome e número de registro do paciente. Uma vez que nenhuma informação pessoal foi divulgada, não foi solicitada aprovação do conselho de revisão institucional para este estudo. Nenhum dos autores deste artigo foi responsável pelo tratamento dos pacientes incluídos na presente análise ou no banco de dados em geral.

Técnica de imagem da ACTC

Estudos de ACTC foram realizados em um tomógrafo de 256 canais (Brilliance iCT, Philips Healthcare, Cleveland, Ohio, EUA) ou em um de dois tomógrafos de 64 canais (Brilliance 64, Philips Healthcare, Cleveland, Ohio, EUA e Somatom Sensation 64, Siemens Healthcare, Erlangen, Alemanha) durante injeção do contraste, utilizando uma técnica de rastreamento de bolus, visando a aquisição de imagens no pico de opacificação coronariana. Aquisição prospectiva foi fortemente encorajada em exames realizados em tomógrafos com este recurso. Quando não disponível ou não recomendado (i.e., frequência cardíaca [FC] irregular), a aquisição retrospectiva foi utilizada.

Todos os pacientes com uma FC basal acima de 60 bpm receberam metoprolol oral (100 mg) e/ou endovenoso (5-20 mg) para alcançar uma FC pré-avaliação de 60 bpm ou menos. Dinitrato de isossorbida sublingual 0,4 mg foi administrado 3-5 minutos antes da aquisição de imagens contrastadas, a menos que contraindicado.

Análise da ACT

Todos os exames foram analisados cegamente por um único especialista em imagens cardíacas (I.G.). A árvore arterial coronariana foi dividida em 15 segmentos¹⁸ e a aterosclerose coronariana foi definida como uma estrutura tecidual de pelo menos 1 mm² que pudesse ser individualizada dentro ou adjacente ao lúmen e diferenciada do tecido pericárdico e epicárdico, como descrito anteriormente.¹⁸ A extensão e a gravidade da DAC foram avaliadas com utilização de uma versão adaptada do escore de estenose segmentar (EES), previamente descrito e validado como um forte marcador prognóstico.¹⁵ Resumidamente, cada um dos 15 segmentos coronarianos recebeu um escore de 0 a 4 baseado na presença de aterosclerose e grau de estreitamento luminal: 0 (sem aterosclerose), 1 (1-29%), 2 (30-49%), 3 (50-69%) e 4 (70-100%). Os escores de cada

segmento foram adicionados para fornecer um escore final entre 0 a 60. Uma lesão progressiva visualizada pela ACTC está apresentada na Figura 1.

Definição de progressão da DAC e tratamento de segmentos com stent

O EES da primeira e segunda avaliação por ACTC foi calculado e a progressão da doença foi definida como qualquer aumento no EES entre o momento basal e o seguimento com ACTC. Por outro lado, foi definida como regressão qualquer diminuição do EES entre o momento basal e o seguimento com ACTC. Segmentos com *stent* foram excluídos dos cálculos de progressão ou regressão da doença. Para ajustes multivariados de gravidade da DAC no momento basal, cada segmento com *stent* foi classificado como apresentando estenose de 70-100%, visando superestimar a gravidade da DAC no momento basal em pacientes com *stents*. Essa superestimação do momento basal em pacientes com *stent* foi realizada com o objetivo de aumentar a gravidade da doença, já que o EES no momento basal foi incluído no modelo multivariado, e para minimizar o impacto do *stent* agindo como um marcador de apresentação mais "agressiva" de DAC.

Análise estatística

As variáveis contínuas são apresentadas como média $\pm$ desvio padrão (DP) ou mediana (intervalo interquartil [IIQ]), conforme apropriado. As variáveis categóricas são apresentadas como frequências e percentagens. Comparações intergrupos foram analisadas com o teste *t* de Student não pareado ou teste U de Mann-Whitney para as variáveis contínuas, conforme adequado, e o teste do qui-quadrado para variáveis categóricas. Regressão logística univariada e multivariada (método *stepwise backward*) foi utilizada para avaliar preditores individuais de progressão de DAC. Uma segunda análise multivariada foi realizada em pacientes com evidência de aterosclerose no momento basal para identificar preditores independentes de regressão da DAC. Significância estatística foi definida como um valor de *p* bicaudal $< 0,05$. Todas as análises foram realizadas com o programa SPSS 19.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EUA).

Resultados

O estudo incluiu 234 pacientes com média de idade de 60 ± 11 anos, 79% dos quais eram do sexo masculino. O fluxograma na Figura 2 mostra a seleção da população. Um total de 8% dos pacientes apresentava história prévia de infarto do miocárdio e 11% deles apresentavam um resultado positivo recente (menos de 30 dias antes do estudo índice) de um teste de estresse. Uma ICP anterior havia sido realizada em 50 (21%) indivíduos, que apresentavam um total de 83 segmentos com *stent* (média de 1,7 por sujeito). Outras características basais estão resumidas na Tabela 1.

Durante a aquisição da ACTC, a FC média dos sujeitos foi de 54 ± 7 bpm. A mediana da exposição à radiação foi de 4,7 mSv (4–6,4 mSv) e uma aquisição prospectiva foi realizada em 79% de todos os estudos. De todas as avaliações, 35 (0,01%) segmentos foram considerados não avaliáveis e foram excluídos da análise em ambos os estudos.

Na ACTC basal, 41 (17%) pacientes não apresentavam evidência de aterosclerose coronariana, enquanto a gravidade da DAC foi considerada muito leve (1-29%) em 60 (26%), leve (30-49%) em 65 (28%), moderada (50-69%) em 37 (16%) e grave ($\geq 70\%$) em 31 (13%) dos casos. O EES basal foi 0 em 41 (17%) indivíduos, entre 1 e 5 em 76 (32%) indivíduos, entre 6 e 10 em 55 (24%) indivíduos, entre 11 e 15 em 25 (11%) sujeitos e 16 ou mais em 37 (16%) indivíduos.

O seguimento do estudo foi realizado por uma mediana de 32 meses (19–50 meses), quando 117 (50%) pacientes apresentaram progressão da DAC.

Regressão logística univariada incluindo todas as características basais revelou que a idade, o intervalo entre avaliações, EES basal e ICP anterior foram preditores de progressão da DAC. A Tabela 2 lista as características dos pacientes de acordo com o estado de progressão da DAC. Após ajuste multivariado, a idade, intervalo entre avaliações e ICP anterior emergiram como preditores independentes de progressão. Um aumento independente de 3,7 vezes na chance de progressão esteve associado a uma história de *stent* coronariano, como mostra a Tabela 3.

De uma maneira geral, 70% dos pacientes com ICP prévia apresentaram progressão da DAC, comparados a 47% daqueles com DAC basal mas sem *stent* ($p = 0,003$) e 38% sem qualquer DAC no momento basal ($p = 0,002$). Esta maior taxa de progressão entre pacientes com ICP permaneceu em toda a gama de aumentos no EES, como mostra a Figura 3. Diferenças nas características basais entre pacientes com e sem *stents* estão mostradas na Tabela 4.

Em uma análise secundária considerando apenas os indivíduos com evidência de DAC na ACTC basal ($n = 193$), a regressão da doença se mostrou independentemente relacionada apenas com uma história de ICP com *stent* (OR 0,28, intervalo de confiança de 95% [IC95%] 0,10–0,77, $p = 0,01$), EES basal (OR 1,10, IC95% 1,04–1,16, $p = 0,01$) e intervalo entre avaliações (OR 0,98, IC95% 0,96–0,99, $p = 0,02$) no modelo de regressão logística multivariada.

Discussão

Apesar dos tratamentos clínico e invasivo, a DAC continua sendo uma doença progressiva. Vários estudos revelam uma alta incidência de eventos entre pacientes submetidos a terapias otimizadas baseadas em diretrizes, apontando as limitações das abordagens terapêuticas disponíveis atualmente.¹⁹⁻²¹ A progressão angiográfica da DAC pode identificar os indivíduos de maior risco para eventos cardiovasculares, uma vez que o crescimento da placa implica em atividade inflamatória e aumento no risco de ruptura.²² A identificação de preditores de progressão da DAC é epidemiologicamente importante e permite uma melhor compreensão da fisiopatologia da DAC.

Nossa coorte consistiu de pacientes em um "contexto real", com e sem evidências prévias de DAC, incluindo aqueles com história de ICP. Indivíduos com procedimentos de ICP entre avaliações de ACTC foram excluídos do estudo a fim de evitar o viés de diminuição da estenose devido à implantação de *stent*. Da mesma forma, segmentos coronarianos com *stent* implantados previamente foram excluídos da análise

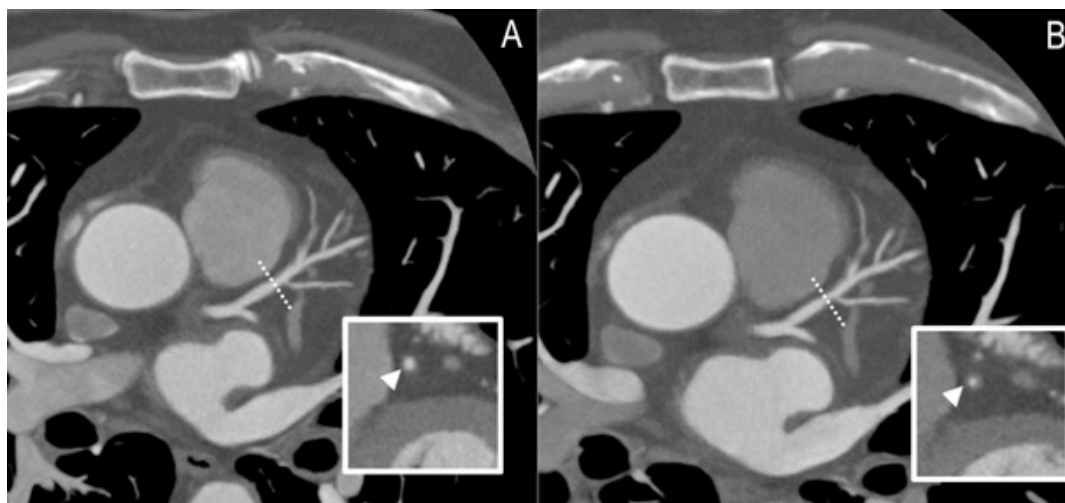


Figura 1 – Progressão da doença arterial coronariana (DAC) à angiografia coronariana por tomografia computadorizada (ACTC) em um paciente masculino de 58 anos de idade apresentando DAC muito leve no segmento proximal da artéria coronária descendente anterior esquerda no momento basal (A). Progressão evidente da lesão é vista aos 13 meses no mesmo local, com moderada estenose luminal (B) melhor visualizada no plano transversal do vaso (seta).

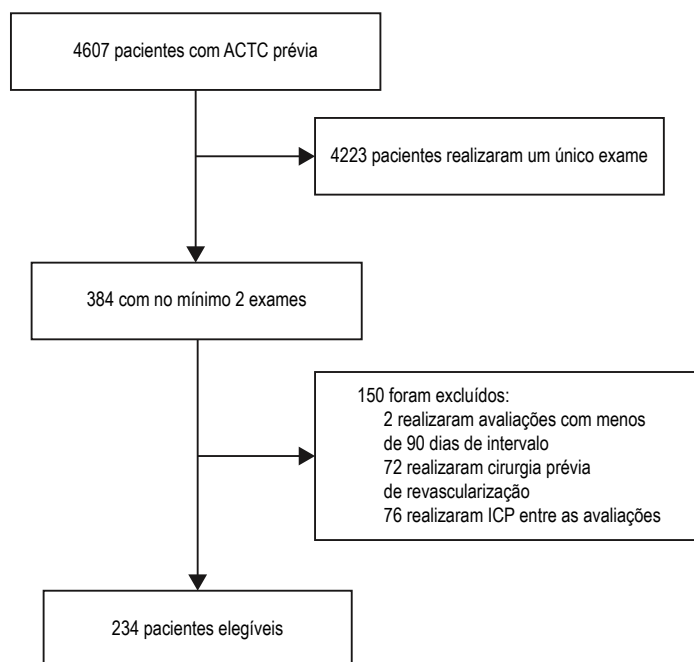


Figura 2 – Fluxograma de seleção dos pacientes. A população final do estudo foi composta por indivíduos com angiografia coronariana por tomografia computadorizada (ACTC) sequencial realizada com pelo menos 90 dias de intervalo e sem intervenção coronariana percutânea (ICP) entre as avaliações ou cirurgia de revascularização coronariana prévia.

Tabela 1 – Características basais dos pacientes

Pacientes, n	234
Idade (anos), média ± DP	59,8 ± 10,7
Sexo masculino n (%)	186 (79)
IMC (kg/m ²), média ± DP	27,7 ± 3,9
Intervalo entre avaliações (meses), mediana (IIQ)	32,4 (19,2 – 49,7)
EES basal, mediana (IIQ)	6 (2 – 11)
Fatores de risco clínicos	
Hipertensão, n (%)	117 (50)
Diabetes, n (%)	30 (13)
Dislipidemia, n (%)	125 (53)
História familiar de DAC, n (%)	99 (42)
Intolerância à glicose, n (%)	10 (4)
Tabagismo atual, n (%)	25 (11)
Tabagismo anterior, n (%)	55 (24)
Teste de esforço positivo, n (%)	26 (11)
IAM anterior, n (%)	18 (8)
ICP prévia, n (%)	50 (21)
Uso de medicamentos	
Betabloqueadores, n (%)	35 (15)
IECA/BRA, n (%)	45 (19)
Antiagregantes plaquetários, n (%)	46 (20)
Estatina, n (%)	59 (25)

DP: desvio padrão; IMC: índice de massa corporal; EES: escore de estenose segmentar; IIQ: intervalo interquartil; DAC: doença arterial coronariana; IAM: infarto do miocárdio; ICP: intervenção coronariana percutânea; IECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina.

da progressão para que a restenose não contaminasse os resultados. Nestas circunstâncias, encontramos uma taxa de 50% de progressão de DAC em vasos nativos (sem *stent*) durante um seguimento mediano de 32 meses, o que se encontra na faixa superior em relação a estudos prévios com utilização de ACI.²³⁻²⁹ Este pode ter sido um resultado da utilização da ACTC, que é capaz de representar a parede coronariana em três dimensões e não é, portanto, restrita a uma projeção bidimensional.

Na análise multivariada, idade, intervalo entre avaliações e ICP prévia emergiram como preditores independentes de progressão da DAC. Especificamente, ICP prévia com implante de *stent*, uma característica potencialmente modificável relacionada ao paciente, esteve associada a um aumento de 3,7 vezes na chance de progressão da doença. Causalidade absoluta entre a colocação de *stent* e a progressão não pode ser feita devido à natureza observacional e retrospectiva do presente estudo, porém até onde sabemos, este é o primeiro estudo com esta tecnologia a apresentar esse

achado. Um potencial viés poderia ser que os *stents* seriam apenas um marcador de uma biologia associada a progressão mais rápida da aterosclerose. Nós tentamos vigorosamente minimizar esse viés ajustando os resultados à DAC basal e outros fatores de risco importantes e infarto do miocárdio prévio, superestimando o impacto da DAC nos segmentos com *stent* na ACTC basal. É interessante observar que a história de ICP não foi apenas independentemente relacionada ao aumento na chance de progressão da doença, mas também a uma redução de 72% na chance de regressão.

As pesquisas anteriores sobre a progressão da aterosclerose coronariana, em sua maioria, foram focadas em pacientes submetidos à ACI em preparação à ICP, mas estiveram também sujeitas a viés.^{10,20,21} Sem comparar a progressão da DAC entre pacientes com e sem ICP, efeitos potenciais do tratamento invasivo na evolução da doença não podem ser derivados. No entanto, mesmo neste cenário, dois estudos anteriores com indivíduos submetidos à ICP relataram que a história de ICP antes da inclusão no estudo foi um preditor significativo e independente de pior evolução.^{10,30}

Borges et al.²⁶ relataram resultados de um estudo comparando indivíduos submetidos exclusivamente a tratamento clínico *versus* ICP no que diz respeito à progressão da DAC em vaso nativo com utilização da ACI.²⁶ Os autores encontraram que pacientes com ICP anterior apresentaram um aumento independente de 2,1 vezes na progressão da DAC em 5 anos quando comparados com aqueles sem ICP prévia.

Limitações

Uma vez que este foi um estudo retrospectivo e observacional, não podemos estabelecer com certeza uma causalidade entre a ICP e a progressão da DAC, embora tenhamos tentado cuidadosamente ajustar o modelo para potenciais confundidores. Apesar dos vieses e dada a escassez de pesquisas sobre este assunto, este estudo gera questões que precisam ser respondidas por estudos maiores prospectivos e randomizados.

Para determinar a ocorrência de progressão da DAC, utilizamos os resultados da ACTC, que tem menor resolução espacial e temporal que a ACI.³¹ Este fato pode resultar em artefatos que dificultam a quantificação da DAC. Apesar de algumas imprecisões poderem acontecer com este método, principalmente relacionadas com a superestimação da estenose, todos os pacientes foram igualmente sujeitos aos mesmos erros. Apesar desta limitação, o uso da ACTC pode oferecer algumas vantagens na visualização da placa coronariana excêntrica e de leve estreitamento luminal.

Devido ao número limitado de participantes em nosso estudo, algumas questões devem ser respondidas por futuras investigações, tais como o impacto do gênero e da raça sobre a progressão da DAC, a relevância do número de segmentos com *stent*, diferenças na progressão entre *stent* não farmacológico e farmacológico e, o mais importante de todos, se esta progressão observada pode se traduzir em eventos futuros.

Tabela 2 – Características basais dos pacientes de acordo com o estado da progressão

	Todos os indivíduos		
	Sem progressão	Progressão	Valor de p
Pacientes, n	117	117	
Idade (anos), média ± DP	58,3 ± 10,7	61,3 ± 10,8	0,03
Sexo masculino n (%)	90 (77)	96 (82)	0,42
IMC (kg/m ²), média ± DP	27,2 ± 3,9	28,0 ± 4,0	0,11
Intervalo entre avaliações (meses), mediana (IIQ)	29,8 (18,8 – 42,8)	34,1 (20,4 – 55,2)	0,05
EES basal, mediana (IIQ)	5 (1-9)	8 (2-14)	0,01
Fatores de risco clínicos			
Hipertensão, n (%)	58 (50)	59 (50)	1,00
Diabetes, n (%)	15 (13)	15 (13)	1,00
Dislipidemia, n (%)	65 (56)	60 (51)	0,60
História familiar de DAC, n (%)	54 (46)	45 (38)	0,29
Intolerância à glicose, n (%)	3 (3)	7 (6)	0,33
Tabagismo atual, n (%)	16 (14)	9 (8)	0,20
Tabagismo anterior, n (%)	23 (20)	32 (27)	0,22
Teste de esforço positivo, n (%)	14 (12)	12 (10)	0,84
História de IAM, n (%)	6 (5)	12 (10)	0,22
ICP anterior, n (%)	15 (13)	35 (30)	0,002
Uso de medicamentos			
Betabloqueadores, n (%)	18 (15)	17 (15)	1,00
IECA/BRA, n (%)	21 (18)	24 (21)	0,74
Antiagregantes plaquetários, n (%)	18 (15)	28 (24)	0,14
Estatina, n (%)	31 (26)	28 (24)	0,76

DP: desvio padrão; IMC: índice de massa corporal; EES: escore de estenose segmentar; IIQ: intervalo interquartil; DAC: doença arterial coronariana; IAM: infarto do miocárdio; ICP: intervenção coronariana percutânea; IECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina.

Conclusão

Em uma população de "contexto real" encaminhada para avaliação sequencial com ACTC, a idade e história de *stent* coronariano foram preditores independentes de progressão da DAC em vasos nativos, enquanto o grau de DAC no momento basal avaliado por EES não esteve independentemente associado com este desfecho.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Redação do manuscrito: Camargo GC, Gottlieb I; Obtenção de dados: Camargo GC, Rothstein T, Derenne ME, Sabioni L; Análise e interpretação dos dados: Camargo GC, Lima RSL, Gottlieb I;

Análise estatística: Camargo GC; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Rothstein T, Derenne ME, Sabioni L, Lima JAC, Lima RSL.

Potencial conflito de interesses

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.

Tabela 3 – Preditores de progressão da doença arterial coronariana (DAC)

	Análise univariada			Análise multivariada		
	Odds Ratio	IC95%	Valor de p	Odds Ratio	IC95%	Valor de p
Idade (anos)	1,03	1,00 – 1,05	0,03	1,04	1,01 – 1,07	0,01
Sexo masculino	1,37	0,72 – 2,60	0,33	1,92	0,92 – 3,98	0,08
IMC (kg/m ²)	1,06	0,99 – 1,13	0,12	1,07	0,99 – 1,15	0,08
Intervalo entre avaliações (meses)	1,01	1,00 – 1,03	0,02	1,03	1,01 – 1,04	< 0,001
EES basal	1,04	1,01 – 1,09	0,02			
Fatores de risco clínicos						
Hipertensão	0,97	0,58 – 1,61	0,90			
Diabetes	1,00	0,46 – 2,15	1,00			
Dislipidemia	1,19	0,71 – 1,99	0,51			
História familiar de DAC	1,37	0,82 – 2,31	0,23			
Intolerância à glicose	0,41	0,10 – 1,64	0,21			
Tabagismo atual	1,90	0,80 – 4,49	0,14			
Tabagismo anterior	0,65	0,35 – 1,20	0,17			
Teste de esforço positivo	1,19	0,53 – 2,69	0,68			
IAM prévio	0,47	0,17 – 1,31	0,15			
ICP anterior	2,90	1,48 – 5,68	< 0,001	3,66	1,77 – 7,55	< 0,001
Uso de medicamentos						
Betabloqueadores	1,07	0,52 – 2,19	0,85			
IECA/BRA	0,85	0,44 – 1,63	0,62			
Antiagregantes plaquetários	0,58	0,30 – 1,12	0,10			
Estatina	1,15	0,63 – 2,07	0,65			

IC95%: intervalo de confiança de 95%; DP: desvio padrão; IMC: índice de massa corporal; EES: escore de estenose segmentar; IIQ: faixa interquartil; DAC: doença arterial coronariana; IAM: infarto do miocárdio; ICP: intervenção coronariana percutânea; IECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina.

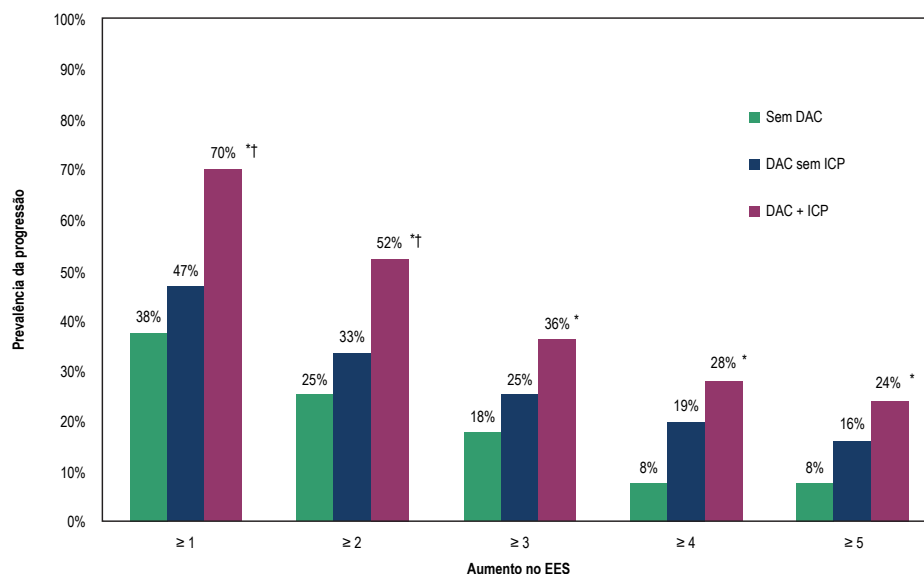


Figura 3 – Prevalência e gravidade do aumento do escore de estenose segmentar (EES) por subgrupo. * $p < 0,05$ entre doença arterial coronariana (DAC) + intervenção coronariana percutânea (ICP) e sem DAC; † $p < 0,05$ entre DAC + ICP e DAC sem ICP.

Tabela 4 – Características basais dos pacientes de acordo com história de intervenção coronariana percutânea (ICP)

Pacientes, n	Sem ICP		ICP	
	184	50	Valor de p	
Idade (anos), média ± DP	58,9 ± 11,1		63,4 ± 9,1	0,01
Sexo masculino, n (%)	149 (81)		42 (74)	0,35
IMC (kg/m²), média ± DP	27,7 ± 3,8		27,4 ± 4,4	0,56
Intervalo entre avaliações (meses), mediana (IIQ)	33,4 (22,0 – 53,1)		26,9 (15,0 – 37,2)	< 0,01
EES basal, mediana (IIQ)	4 (1 – 8)		16 (10 - 21)	< 0,001
Fatores de risco clínicos				
Hipertensão, n (%)	91 (49)		26 (52)	0,87
Diabetes, n (%)	20 (11)		10 (20)	0,10
Dislipidemia, n (%)	89 (48)		36 (72)	<0,01
História familiar de DAC, n (%)	79 (43)		20 (40)	0,75
Intolerância à glicose, n (%)	6 (3)		4 (8)	0,23
Tabagismo atual, n (%)	22 (12)		3 (6)	0,31
Tabagismo anterior, n (%)	39 (21)		16 (32)	0,13
Teste de esforço positivo, n (%)	18 (10)		8 (16)	0,21
História de IAM, n (%)	2 (1)		16 (32)	< 0,001
Progressão da DAC, n (%)	82 (45)		35 (70)	< 0,001
Uso de medicamentos				
Betabloqueadores, n (%)	21 (11)		14 (28)	0,01
IECA/BRA, n (%)	31 (17)		14 (28)	0,10
Antiagregantes plaquetários, n (%)	18 (10)		28 (56)	< 0,001
Estatina, n (%)	38 (21)		21 (42)	< 0,01

DP: desvio padrão; IMC: índice de massa corporal; EES: escore de estenose segmentar; IIQ: intervalo interquartil; DAC: doença arterial coronariana; IAM: infarto do miocárdio; ICP: intervenção coronariana percutânea; IECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina.

Referências

1. World Health Organization.(WHO). Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva; 2011.
2. Alderman EL, Kip KE, Whitlow PL, Bashore T, Fortin D, Bourassa MG, et al. Native coronary disease progression exceeds failed revascularization as cause of angina after five years in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(4):766-74.
3. Alexopoulos D, Xanthopoulos I, Davlouros P, Damelou A, Mazarakis A, Chiladakis J, et al. Mechanisms of nonfatal acute myocardial infarction late after stent implantation: the relative impact of disease progression, stent restenosis, and stent thrombosis. *Am Heart J*. 2010;159(3):439-45.
4. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(3):438-45.
5. Epstein F, Ross R. Atherosclerosis : an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999 Jan 14;340:115-26.
6. Stary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W, Rosenfeld ME, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1994;89(5):2462-78.
7. Nissen S, Tuzcu E. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. *JAMA*. 2004;291(9):1071-80.
8. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA*. 2006;295(13):1556-65.
9. Diletti R, Garcia-Garcia HM, Gomez-Lara J, Brugaletta S, Wykrzykowska JJ, van Ditzhuijzen N, et al. Assessment of coronary atherosclerosis progression and regression at bifurcations using combined IVUS and OCT. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(7):774-80.
10. Glaser R, Selzer F, Faxon DP, Laskey WK, Cohen HA, Slater J, et al. Clinical progression of incidental, asymptomatic lesions discovered during culprit vessel coronary intervention. *Circulation*. 2005;111(2):143-9.
11. Cutlip DE, Chhabra AG, Baim DS, Chauhan MS, Marulka S, Massaro J, et al. Beyond restenosis: five-year clinical outcomes from second-generation coronary stent trials. *Circulation*. 2004;110(10):1226-30.
12. Leon MB, Alcocco DJ, Dawkins KD, Baim DS. Late clinical events after drug-eluting stents: the interplay between stent-related and natural history-driven events. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009;2(6):504-12.
13. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Arbab-Zadeh A, Niinuma H, Gottlieb I, et al. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med*. 2008;359(22):2324-36.
14. Bamberg F, Sommer WH, Hoffmann V, Achenbach S, Nikolaou K, Conen D, et al. Meta-analysis and systematic review of the long-term predictive value of assessment of coronary atherosclerosis by contrast-enhanced coronary computed tomography angiography. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(24):2426-36.
15. Min JK, Shaw LJ, Devereux RB, Okin PM, Weinsaft JW, Russo DJ, et al. Prognostic value of multidetector coronary computed tomographic angiography for prediction of all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(12):1161-70.
16. Fischer C, Hultén E, Belur P, Smith R, Voros S, Villines TC. Coronary CT angiography versus intravascular ultrasound for estimation of coronary stenosis and atherosclerotic plaque burden: a meta-analysis. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2013;7(4):256-66.
17. Dimitrova KR, Hoffman DM, Geller CM, Dincheva G, Ko W, Tranbaugh RF. Arterial grafts protect the native coronary vessels from atherosclerotic disease progression. *Ann Thorac Surg*. 2012;94(2):475-81.
18. Min JK, Dunning A, Lin FY, Achenbach S, Al-Mallah MH, Berman DS, et al. Rationale and design of the CONFIRM (COronary CT Angiography Evaluation For Clinical Outcomes: An International Multicenter) Registry. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2011;5(2):84-92.
19. Mancini GBJ, Hartigan PM, Bates ER, Sedlis SP, Maron DJ, Spertus JA, et al. Angiographic disease progression and residual risk of cardiovascular events while on optimal medical therapy: observations from the COURAGE Trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011;4(6):545-52.
20. Zellweger MJ, Kaiser C, Jeger R, Brunner-La Rocca H-P, Buser P, Bader F, et al. Coronary artery disease progression late after successful stent implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(9):793-9.
21. Yin Z-X, Zhou Y-J, Liu X-L, Han H-Y, Yang S-W. Clinical predictors for progression of nonintervened nonculprit coronary lesions despite low-density lipoprotein cholesterol less than 1.8 mmol/l after successful stent implantation. *Coron Artery Dis*. 2011;22(1):49-54.
22. Sanz J, Fayad ZA. Imaging of atherosclerotic cardiovascular disease. *Nature*. 2008;451(7181):953-7.
23. Rozenman Y. Long-term angiographic follow-up of coronary balloon angioplasty in patients with diabetes mellitus due to the explanation of the results of the BARI study. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(6):1420-5.
24. Stone PH, Saito S, Takahashi S, Makita Y, Nakamura S, Kawasaki T, et al. Prediction of progression of coronary artery disease and clinical outcomes using vascular profiling of endothelial shear stress and arterial plaque characteristics: the PREDICTION Study. *Circulation*. 2012;126(2):172-81.
25. Rozenman Y, Gilon D, Welber S. Influence of coronary angioplasty on the progression of coronary atherosclerosis. *Am J Cardiol*. 1995;76(16):1126-30.
26. Borges JC, Lopes N, Soares PR, Góis AFT, Stolf NA, Oliveira SA, et al. Five-year follow-up of angiographic disease progression after medicine, angioplasty, or surgery. *J Cardiothorac Surg*. 2010 Oct 26;5:91.
27. Lichtlen PR, Nikutta P, Jost S, Deckers J, Wiese B, Rafflenbeul W. Anatomical progression of coronary artery disease in humans as seen by prospective, repeated, quantitated coronary angiography. Relation to clinical events and risk factors. The INTACT Study Group. *Circulation*. 1992;86(3):828-38.
28. Bruschke A V, Kramer JR, Bal ET, Haque IU, Detrano RC, Goormastic M. The dynamics of progression of coronary atherosclerosis studied in 168 medically treated patients who underwent coronary arteriography three times. *Am Heart J*. 1989;117(2):296-305.
29. Alderman E, Corley S, Fisher L, Chaitman B, Faxon D, Foster E, et al. Five-year angiographic follow-up of factors associated with progression of coronary artery disease in the coronary artery surgery study (CASS). *J Am Coll Cardiol*. 1993;22(4):1141-54.
30. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2011;364(3):226-35.
31. Arbab-Zadeh A, Hoe J. Quantification of coronary arterial stenoses by multidetector CT angiography in comparison with conventional angiography methods, caveats, and implications. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(2):191-202.

Relação entre Frequência Cardíaca de Repouso, Pressão Arterial e Pressão de Pulso em Adolescentes

Relationship between Resting Heart Rate, Blood Pressure and Pulse Pressure in Adolescents

Diego Giulliano Destro Christofaro,¹ Juliano Casonatto,³ Luiz Carlos Marques Vanderlei,¹ Gabriel Grizzo Cucato,² Raphael Mendes Ritti Dias²

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP),¹ Presidente Prudente, SP; Hospital Israelita Albert Einstein,² São Paulo, SP; Universidade Norte do Paraná (UNOPAR),³ Londrina, PR – Brasil

Resumo

Fundamento: A frequência cardíaca de repouso é considerada um importante fator de aumento de mortalidade em adultos. Entretanto, ainda é incerto se as associações observadas permanecem após ajuste para fatores de confusão em adolescentes.

Objetivos: Analisar a relação entre frequência cardíaca de repouso, pressão arterial e pressão de pulso em adolescentes dos dois sexos.

Métodos: Estudo transversal com 1231 adolescentes (716 meninas e 515 meninos, idade de 14-17 anos). Frequência cardíaca, pressão arterial e pressão de pulso foram avaliadas com esfigmomanômetro oscilométrico validado para essa população. Peso e altura foram medidos com balança eletrônica e estadiômetro, respectivamente, e a circunferência abdominal, com uma fita inextensível. Análise multivariada com regressão linear investigou a relação entre frequência cardíaca de repouso, pressão arterial e pressão de pulso em meninos e meninas, controlando para obesidade geral e abdominal.

Resultados: Valores maiores de frequência cardíaca de repouso foram observados em meninas ($80,1 \pm 11,0$ bpm) em comparação a meninos ($75,9 \pm 12,7$ bpm) ($p \leq 0,001$). Frequência cardíaca de repouso associou-se com pressão arterial sistólica em meninos [Beta = 0,15 (0,04; 0,26)] e meninas [Beta = 0,24 (0,16; 0,33)], com pressão arterial diastólica em meninos [Beta = 0,50 (0,37; 0,64)] e meninas [Beta = 0,41 (0,30; 0,53)], e com pressão de pulso apenas em meninos [Beta = -0,16 (-0,27; -0,04)].

Conclusões: Este estudo demonstrou a relação da frequência cardíaca de repouso elevada com aumento das pressões arteriais sistólica e diastólica em ambos os sexos e com pressão de pulso em meninos, mesmo após controle para potenciais fatores de confusão, como obesidade geral e abdominal. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(5):405-410)

Palavras-chave: Frequência Cardíaca; Pressão Arterial; Descanso; Adolescentes.

Abstract

Background: High resting heart rate is considered an important factor for increasing mortality chance in adults. However, it remains unclear whether the observed associations would remain after adjustment for confounders in adolescents.

Objectives: To analyze the relationship between resting heart rate, blood pressure and pulse pressure in adolescents of both sexes.

Methods: A cross-sectional study with 1231 adolescents (716 girls and 515 boys) aged 14-17 years. Heart rate, blood pressure and pulse pressure were evaluated using an oscillometric blood pressure device, validated for this population. Weight and height were measured with an electronic scale and a stadiometer, respectively, and waist circumference with a non-elastic tape. Multivariate analysis using linear regression investigated the relationship between resting heart rate and blood pressure and pulse pressure in boys and girls, controlling for general and abdominal obesity.

Results: Higher resting heart rate values were observed in girls (80.1 ± 11.0 beats/min) compared to boys (75.9 ± 12.7 beats/min) ($p \leq 0.001$). Resting heart rate was associated with systolic blood pressure in boys (Beta = 0.15 [0.04; 0.26]) and girls (Beta = 0.24 [0.16; 0.33]), with diastolic blood pressure in boys (Beta = 0.50 [0.37; 0.64]) and girls (Beta = 0.41 [0.30; 0.53]), and with pulse pressure in boys (Beta = -0.16 [-0.27; -0.04]).

Conclusions: This study demonstrated a relationship between elevated resting heart rate and increased systolic and diastolic blood pressure in both sexes and pulse pressure in boys even after controlling for potential confounders, such as general and abdominal obesity. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(5):405-410)

Keywords: Heart Rate; Arterial Pressure; Rest; Adolescents.

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

Correspondência: Juliano Casonatto •
Rua Cravina, 130. CEP 86035-280, Jd Sérgio Antônio, Londrina, PR – Brasil
E-mail: juliano2608@hotmail.com, julianoc@sercomtel.com.br
Artigo recebido em 14/04/2016, revisado em 26/09/2016, aceito em 30/11/2016

DOI: 10.5935/abc.20170050

Introdução

Recentemente, frequência cardíaca de repouso (FCR) elevada vem sendo considerada um importante fator para aumento de mortalidade, sendo tal relação independente de idade, sexo, perfil lipídico e pressão arterial (PA) em adultos.¹ A FCR alta tende a se associar com infarto do miocárdio,² podendo contribuir para morte por doença coronariana no futuro.

Estudos anteriores³⁻⁵ mostraram uma relação entre FCR elevada e PA alta em populações pediátricas, e sugeriram que a FCR elevada possa ser um marcador de doença cardiovascular na infância. Tal relação poderia ser mediada por outros importantes fatores de risco cardiovascular, como obesidade,^{3,4} que, através de substâncias inflamatórias, poderia aumentar a FCR.⁶

Outro fator associado com FCR alta é a pressão de pulso (PP), um importante marcador de rigidez vascular. Um estudo recente⁷ demonstrou uma relação positiva entre FCR alta e PP em 227 adolescentes afro-americanos saudáveis do sexo masculino. Entretanto, como a PP é afetada por níveis de PA e por obesidade, ainda há controvérsia se as associações observadas permaneceriam após ajuste para tais fatores de confusão.

Além disso, deve-se considerar o sexo de adolescentes ao se analisar tais relações. Rosa et al.⁸ relataram valores de PP significativamente mais altos em adolescentes do sexo masculino em comparação aos de adolescentes do sexo feminino. Observou-se maior variabilidade da frequência cardíaca em homens quando comparados a mulheres.⁹ Tais achados mostram que características hormonais e de deposição de gordura poderiam influenciar a FCR e outros fatores de risco cardiovascular.

Este estudo teve por objetivo analisar a associação entre FCR, PA e PP em adolescentes de ambos os sexos, assim como identificar covariáveis dessa associação.

Métodos

Trata-se de estudo transversal conduzido na cidade de Londrina, Paraná, onde se realizou reunião com o Secretário de Educação, da qual resultou coleta de informação das 6 maiores escolas públicas do centro da cidade, escolhidas para participar deste estudo devido à possibilidade de incluírem alunos de diferentes regiões da cidade (norte, sul, leste, oeste e central).

Londrina tem cerca de 17 mil alunos matriculados. Para o cálculo do tamanho da amostra, usou-se valor de correlação de 0,18, erro alfa de 5%, poder de 80% e correção de desenho de 2,0 (a amostra foi avaliada em 'clusters'). Considerando perdas de 20%, o tamanho mínimo necessário da amostra foi de 624 alunos. A amostra foi então composta por 1231 adolescentes com idade de 14-17 anos (515 meninos e 716 meninas). Os critérios de inclusão consistiram em fornecer termo de consentimento assinado por pais/responsáveis permitindo a participação do adolescente no estudo, não estar usando medicação e não estar em tratamento para problemas de PA ou frequência cardíaca. Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa humana da instituição envolvida (processo: 203/2010).

Medidas

Antropometria

O peso corporal foi medido com balança eletrônica (precisão de 0,1 kg), com os indivíduos vestindo roupas leves, sendo a altura medida com um estadiômetro de parede (precisão de 0,1 cm). O índice de massa corporal (IMC) foi calculado dividindo-se o peso pelo quadrado da altura (kg/m²). Os adolescentes foram classificados em 'peso normal' ou 'sobrepeso' conforme os pontos de corte da Organização Mundial da Saúde.¹⁰ Todas as medidas antropométricas foram realizadas pelo mesmo pesquisador, seguindo as técnicas padrão. Mediu-se a circunferência abdominal com uma fita métrica inextensível, como recomendado por Taylor et al.,¹¹ considerando-se idade e sexo dos adolescentes.

Frequência cardíaca de repouso

A FCR e a PA foram avaliadas usando-se esfigmomanômetro oscilométrico (Omron HEM-742; Omron Corporation, Quioto, Kansai, Japão) validado para adolescentes.¹² Os participantes sentaram em silêncio em um quarto com as costas apoiadas em uma cadeira, com os braços flexionados em ângulo de 90°. Após 5 minutos de repouso, realizou-se a primeira aferição de FCR e, após 2 minutos, a segunda, usando-se a média das duas medidas para determinar a FCR. Tais procedimentos seguiram os padrões da *American Heart Society*.¹³ Os adolescentes localizados no quartil 4 foram classificados como tendo FCR alta, e os demais, como tendo FCR baixa.

A PA sistólica (PAS) e a PA diastólica (PAD) foram medidas concomitantemente à FCR, tendo-se usado o valor médio. Para indicar a presença de níveis altos de PA, considerou-se o percentil 95 dos pontos de corte do *National High Blood Pressure Education Program*, ajustados para percentil de idade e altura.¹⁴

A PP foi calculada como a diferença entre PAS e PAD.

Análise estatística

As características da amostra foram apresentadas como média e desvio-padrão. Como não existe nenhum ponto de corte específico para FCR e PP em adolescentes, optou-se por classificá-los no mais alto quartil como tendo possível risco para esses desfechos.

O número de adolescentes classificados de acordo com os fatores de risco foi analisado pelas médias das frequências e possíveis associações, usando-se o teste do qui-quadrado. Aplicou-se análise multivariada (regressão linear) ajustada para sexo e idade (primeiro modelo), gordura total determinada pelo IMC (segundo modelo) e gordura central (terceiro modelo). Adotaram-se o intervalo de confiança de 95% e o nível de significância de $p < 0,05$. Realizou-se toda a análise estatística com o programa SPSS v.18.0.

Resultados

Indivíduos mais jovens apresentaram valores de FCR maiores [14-15 anos = $80,3 \pm 12,0$ bpm; 16-17 anos = $76,7 \pm 12,4$ bpm ($p = 0,001$)]. Meninas apresentaram valores mais altos de

Artigo Original

FCR ($80,1 \pm 11,0$ bpm) do que meninos ($75,9 \pm 12,7$ bpm) ($p \leq 0,001$). Valores elevados de FCR foram observados em 131 meninos (25,4%) e 231 meninas (32,2%) ($p = 0,011$). Não houve diferença no IMC entre meninos e meninas, mas os meninos com FCR alta tiveram maior IMC. Os meninos apresentaram maior circunferência abdominal do que as meninas, e os meninos com FCR alta tiveram maior circunferência abdominal. A Tabela 1 mostra as características da amostra.

Observou-se baixa correlação entre IMC e FCR ($r = 0,06$). Adolescentes com maior FCR apresentaram maior prevalência de PA alta (36,4% vs. 28,4%; $p = 0,050$). Não houve significativa diferença quanto à FCR nos adolescentes quando estratificados para o status nutricional ($p = 0,174$) ou valores de PP ($p = 0,158$). A Tabela 2 mostra a correlação da FCR com PAS, PAD e PP. Considerando a relação entre frequência cardíaca e PAS e PAD, para cada aumento de batimento cardíaco houve um aumento de 0,090-mmHg na PAS de meninos e de 0,063 mmHg na de meninas. Quanto à PAD, o aumento foi de 0,179 mmHg para meninos e de 0,161 mmHg para meninas.

Os modelos de regressão linear ajustados para sexo, idade, gordura total e obesidade central indicaram associação de FCR com PAS ($p \leq 0,05$) e PAD ($p \leq 0,05$) para ambos os sexos, e com PP ($p = 0,05$) apenas para meninos (Tabelas 3 e 4).

Discussão

Os resultados deste estudo indicam que adolescentes com valores mais altos de FCR apresentam maiores níveis de PAS e PAD. A FCR elevada associou-se com valores maiores de PAS e de PAD em meninos e meninas, mas relacionou-se inversamente com a PP apenas em meninos.

Os resultados deste estudo concordam com os de Liu et al.,¹⁵ que, avaliando mais de 8.000 indivíduos de diferentes países, com idade de 48-56 anos, relataram associação entre valores altos de FCR e níveis altos de PA. Achados semelhantes foram observados por Kwok et al.,⁴ que avaliaram a relação entre valores elevados de FCR e de PA em jovens chineses. Confirmando nosso estudo, Fernandes et al.³ demonstraram relações similares em 356 adolescentes do sexo masculino.

Mesmo após controle para diferentes variáveis nos estudos citados, altos níveis de PA associaram-se com FCR alta. Uma razão é que frequência cardíaca, PAS e PAD são moduladas pelo sistema nervoso central através de atividade simpática no coração e nos vasos.¹⁶

A PP é um indicador de rigidez arterial em diferentes artérias, tendo sido relacionado com o processo aterosclerótico.¹⁷ Segundo os resultados deste estudo, a FCR correlacionou-se com a PP apenas nos adolescentes masculinos, o que está de acordo com o relato de Song et al.¹⁸ em uma amostra representativa de adolescentes coreanos. Um possível mecanismo é o fato de que a PP é um indicador de rigidez arterial, contribuindo para alterações da frequência cardíaca mediadas por aumento da velocidade da onda de pulso da aorta para os vasos periféricos; nesse caso, quanto maior a velocidade da onda anterógrada, maior a onda retrógrada sucessiva, causando sobrecarga cardiovascular.¹⁹

Outro fator a se considerar neste estudo é a relação entre obesidade e frequência cardíaca aumentada. Em um estudo com mais de 30.000 jovens, Babba et al.²⁰ relataram a forte associação entre FCR e obesidade, assim como o aumento dos valores médios de frequência cardíaca conforme a intensidade da obesidade. O tecido adiposo libera várias substâncias, como adiponectina, que poderiam contribuir para as alterações no sistema nervoso simpático e a diminuição do sistema nervoso parassimpático,²¹ elevando os valores da FCR. Logo, obesidade é um importante fator de confusão a se considerar nessas análises. A correlação entre FCR e PP permaneceu significativa após ajuste para idade, idade + IMC, e idade + IMC + circunferência abdominal nos indivíduos do sexo masculino, sugerindo uma relação independente entre PP e FCR. Um estudo anterior¹⁶ não mostrou correlação entre massa de gordura total e variáveis cardiovasculares (volume sistólico, PAS e FCR) em adolescentes masculinos, ao contrário da gordura abdominal. Por outro lado, em adolescentes femininas, as relações são inversas, com variáveis cardiovasculares (volume sistólico, PAS e FCR) diretamente relacionadas com a massa de gordura total e não relacionadas com a circunferência abdominal.¹⁸

Tabela 1 – Características dos participantes por sexo e frequência cardíaca de repouso (FCR)

	Meninos (n = 515)		Meninas (n = 716)	
	FCR normal	FCR alta	FCR normal	FCR alta
	Média (DP)	Média (DP)	Média (DP)	Média (DP)
Idade (anos)	15,5 (1,1)	15,2 (1,1)	15,7 (0,9)	15,3 (1,0)
Peso (kg)	64,1 (12,7)	66,5 (16,8) ^{a,b}	56,9 (11,5)	56,5 (11,3)
Altura (cm)	173,2 (8,3)	171,1 (9,5) ^a	162,4 (6,7)	162,1 (6,6)
IMC (kg/m ²)	21,2 (3,4)	22,6 (5,2) ^b	21,5 (3,7)	21,5 (3,9)
CA (cm)	74,1 (8,8)	77,9 (12,2) ^{a,b}	70,5 (8,8)	70,5 (8,4)
PAS (mmHg)	119,7 (10,7)	121,9 (12,4) ^{a,b}	110,0 (3,7)	113,2 (3,9) ^b
PAD (mmHg)	63,4 (7,5)	67,5 (8,4) ^b	64,2 (7,4)	66,8 (7,8) ^b
PP	56,2 (9,5)	54,4 (9,9) ^a	45,8 (7,0)	46,4 (7,4)

Diferença entre grupos avaliada com ANOVA de duas vias; a: $p < 0,05$ para a diferença entre meninos e meninas; b: $p < 0,05$ para a diferença entre FCR alta e FCR normal; DP: desvio-padrão; kg: quilograma; cm: centímetro; IMC: índice de massa corporal; CA: circunferência abdominal; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PP: pressão de pulso.

Tabela 2 – Correlação entre frequência cardíaca de repouso (FCR) e pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e pressão de pulso (PP)

Variável independente	Correlação de Pearson (variável dependente: FCR)	
	r	Valor de p
Meninos		
PAS	0,10	≤ 0,001
PAD	0,23	≤ 0,001
PP	−0,10	0,016
Meninas		
PAS	0,19	≤ 0,001
PAD	0,24	≤ 0,001
PP	−0,01	0,658

Tabela 3 – Relação da frequência cardíaca de repouso com a pressão arterial sistólica (PAS), a pressão arterial diastólica (PAD) e a pressão de pulso (PP) em meninos

	Frequência cardíaca de repouso								
	Ajustada: idade			Ajustada: idade e IMC			Ajustada: idade, IMC e CA		
	Beta	Valor de p	IC95%	Beta	Valor de p	IC95%	Beta	Valor de p	IC95%
PAS	0,17	≤ 0,001	0,07;0,27	0,15	0,003	0,05;0,25	0,15	0,014	0,04;0,26
PAD	0,51	≤ 0,001	0,38;0,65	0,50	≤ 0,001	0,37;0,63	0,50	≤ 0,001	0,37;0,64
PP	−0,12	0,035	−0,02; −0,09	−0,15	0,011	−0,26; −0,03	−0,16	0,008	−0,27; −0,04

IMC: índice de massa corporal; CA: circunferência abdominal; IC: intervalo de confiança.

Tabela 4 – Relação da frequência cardíaca de repouso com a pressão arterial sistólica (PAS), a pressão arterial diastólica (PAD) e a pressão de pulso (PP) em meninas

	Frequência cardíaca de repouso								
	Ajustada: idade			Ajustada: idade e IMC			Ajustada: idade, IMC e CA		
	Beta	Valor de p	IC95%	Beta	Valor de p	IC95%	Beta	Valor de p	IC95%
PAS	0,23	≤ 0,001	0,15;0,32	0,24	≤ 0,001	0,15;0,33	0,24	≤ 0,001	0,16;0,33
PAD	0,40	≤ 0,001	0,29;0,51	0,40	≤ 0,001	0,30;0,51	0,41	≤ 0,001	0,30;0,53
PP	−0,03	0,534	−0,15;0,08	−0,04	0,488	−0,17;0,08	−0,05	0,438	−0,17; −0,07

IMC: índice de massa corporal; CA: circunferência abdominal; IC: intervalo de confiança.

Quanto ao sexo, o presente estudo demonstrou associação de valores elevados de FCR com altos níveis de PAS e PAD nos dois sexos. Entretanto, ao se considerar FCR e PP, tal relação foi observada apenas nos adolescentes masculinos. Diferenças na PP em meninos e meninas foram relatadas por Rosa et al.⁸ após avaliar 456 adolescentes, com valores maiores de PP observados nos adolescentes masculinos. Uma possível diferença a se considerar é a faixa etária dos alunos do presente estudo (14-17 anos), em que a menstruação é um período de intensa atividade nas meninas, devido à intensa produção hormonal,²² podendo alterar o sistema autônomo, levando às diferenças com os

meninos. Além disso, a localização da gordura corporal poderia estar relacionada a valores mais elevados de FCR. Isso foi claramente relatado por Song et al.,¹⁸ que observaram uma relação direta entre variáveis cardiovasculares (volume sistólico, PAS e FCR) e circunferência abdominal em adolescentes masculinos.

Quanto às aplicações práticas, é importante ressaltar a necessidade de condução de tais avaliações a partir de idades mais precoces, visando a prevenir doenças cardiovasculares futuras. Esfigmomanômetros oscilométricos foram usados em muitos estudos.^{4,23} Além da facilidade de seu uso, fornecem

Artigo Original

valores de PA e frequência cardíaca que podem ser avaliados no ambiente escolar, favorecendo o controle precoce de fatores de risco.

Uma limitação deste estudo foi seu desenho transversal, que não permite avaliar possíveis relações de causa e efeito. A frequência cardíaca e a PA foram avaliadas no mesmo dia, o que sabidamente causa superestimação de valores.²⁴ Outro aspecto limitante é o fato de que a PP foi medida indiretamente a partir dos valores de PAS e PAD, e não a partir da velocidade de onda de pulso.

Conclusões

Adolescentes masculinos com maior FCR apresentaram níveis mais altos de PAS, PAD e PP. Nas adolescentes femininas, a FCR associou-se com PAS e PAD, mas não com PP. Atividades para promoção de saúde devem ser encorajadas entre os jovens, pois os fatores de risco cardiovasculares interagem. Entretanto, características inerentes ao sexo devem ser consideradas.

Referências

1. Cooney MT, Vartiainen E, Laatikainen T, Juolevi A, Dudina A, Graham IM. Elevated resting heart rate is an independent risk factor for cardiovascular disease in healthy men and women. *Am Heart J*. 2010;159(4):612-9. e3.
2. Wang A, Chen S, Wang C, Zhou Y, Wu Y, Xing A, et al. Resting heart rate and risk of cardiovascular diseases and all-cause death: the Kailuan study. *PLoS One*. 2014;9(10):e110985.
3. Fernandes RA, Freitas Junior IF, Codogno JS, Christofaro DG, Monteiro HL, Roberto Lopes DM. Resting heart rate is associated with blood pressure in male children and adolescents. *J Pediatr*. 2011;158(4):634-7.
4. Kwok SY, So HK, Choi KC, Lo AF, Li AM, Sung RY, et al. Resting heart rate in children and adolescents: association with blood pressure, exercise and obesity. *Arch Dis Child*. 2013;98(4):287-91.
5. Rabbia F, Grosso T, Cat Genova G, Conterno A, De Vito B, Mulatero P, et al. Assessing resting heart rate in adolescents: determinants and correlates. *J Hum Hypertens*. 2002;16(5):327-32.
6. Kotsis V, Stabouli S, Papakatsika S, Rizos Z, Parati G. Mechanisms of obesity-induced hypertension. *Hypertens Res*. 2010;33(5):386-93.
7. Pierce GL, Zhu H, Darracott K, Edet I, Bhagatwala J, Huang Y, et al. Arterial stiffness and pulse-pressure amplification in overweight/obese African-American adolescents: relation with higher systolic and pulse pressure. *Am J Hypertens*. 2013;26(1):20-6.
8. Rosa ML, Fonseca VM, Oigman G, Mesquita ET. Arterial prehypertension and elevated pulse pressure in adolescents: prevalence and associated factors. *Arq Bras Cardiol*. 2006;87(1):46-53.
9. Young FL, Leicht AS. Short-term stability of resting heart rate variability: influence of position and gender. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2011;36(2):210-8.
10. de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ*. 2007;85(9):660-7.
11. Taylor RW, Jones IE, Williams SM, Goulding A. Evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio, and the conicity index as screening tools for high trunk fat mass, as measured by dual-energy X-ray absorptiometry, in children aged 3-19 y. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(2):490-5.
12. Christofaro DG, Fernandes RA, Gerage AM, Alves MJ, Polito MD, Oliveira AR. Validation of the Omron HEM 742 blood pressure monitoring device in adolescents. *Arq Bras Cardiol*. 2009;92(1):10-5.
13. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2005;111(5):697-716.
14. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114(2 Suppl 4th Report):555-76.
15. Liu L, Mizushima S, Ikeda K, Nara Y, Yamori Y. Resting heart rate in relation to blood pressure: results from the World Health Organization-Cardiovascular Disease and Alimentary Comparison study. *Int J Cardiol*. 2010;145(1):73-4.
16. Davy KP, Hall JE. Obesity and hypertension: two epidemics or one? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004;286(5):803-13.
17. Strandberg TE, Pitkala K. What is the most important component of blood pressure: systolic, diastolic or pulse pressure? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2003;12(3):293-7.
18. Song YH, Kim HS, Park HS, Jung JW, Kim NS, Noh CI, et al. Sex differences in the relation of body composition to cardiovascular parameters and functions in Korean adolescents: a school-based study. *Obes Facts*. 2014;7(3):165-77.
19. Safar ME, Jankowski P. Central blood pressure and hypertension: role in cardiovascular risk assessment. *Clin Sci (Lond)*. 2009;116(4):273-82.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados e Análise estatística: Christofaro DGD, Casonatto J; Análise e interpretação dos dados, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Christofaro DGD, Casonatto J, Vanderlei LCM, Cucato GC, Dias RMR.

Potencial conflito de interesses

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.

20. Baba R, Koketsu M, Nagashima M, Inasaka H, Yoshinaga M, Yokota M. Adolescent obesity adversely affects blood pressure and resting heart rate. *Circ J*. 2007;71(5):722-6.
21. Vanderlei LC, Pastre CM, Freitas Jr IF, Godoy MF. Geometric indexes of heart rate variability in obese and eutrophic children. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(1):35-40.
22. Leicht AS, Hirling DA, Allen, GD. Heart rate variability and endogenous sex hormones during the menstrual cycle in young women. *Exp Physiol*. 2003;88(3):441-6.
23. Christofaro DG, Ritti-Dias RM, Chiolerio A, Fernandes RA, Casonatto J, de Oliveira AR. Physical activity is inversely associated with high blood pressure independently of overweight in Brazilian adolescents. *Scand J Med Sci Sports*. 2013;23(3):317-22.
24. Magalhaes MG, Oliveira LM, Christofaro DG, Ritti-Dias RM. Prevalence of high blood pressure in Brazilian adolescents and quality of the employed methodological procedures: systematic review. *Rev Bras Epidemiol*. 2013;16(4):849-59.

Prevalência de Diagnóstico Médico de Colesterol Alto Autorreferido na População Brasileira: Análise da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013

Self-Reported High-Cholesterol Prevalence in the Brazilian Population: Analysis of the 2013 National Health Survey

Paulo A. Lotufo,^{1,2} Raul D. Santos,^{1,2,3} Andrei C. Sposito,⁴ Marcelo Bertolami,⁵ Jose Rocha-Faria Neto,⁶ M. Cristina Izar,⁷ Celia Szwarcwald,⁸ Rogério R. Prado,⁹ Sheila R. Stoppa,⁹ Deborah C. Malta,^{9,10} Isabela M. Bensenor^{1,2}

Centro de Pesquisa Clínica e Epidemiológica da Universidade de São Paulo;¹ Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo;² Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP;³ São Paulo, SP; Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas;⁴ Campinas, SP; Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia;⁵ São Paulo, SP; EpiCenter – Centro de Pesquisa Clínica e Epidemiológica da Escola de Medicina – Pontifícia Universidade Católica do Paraná;⁶ Curitiba, PR; Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo;⁷ São Paulo, SP; Fundação Instituto Oswaldo Cruz – Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde;⁸ Rio de Janeiro, RJ; Ministério da Saúde – Secretaria de Vigilância em Saúde – Departamento de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde;⁹ Brasília, DF; Universidade Federal de Minas Gerais;¹⁰ Belo Horizonte, MG – Brasil

Resumo

Fundamento: A prevalência de hipercolesterolemia no Brasil não é conhecida para todo o país, havendo somente inquéritos em algumas cidades.

Objetivo: Avaliar a prevalência de diagnóstico médico de colesterol alto autorreferido na população adulta brasileira, utilizando-se dos dados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) de 2013.

Métodos: Estudo descritivo que avaliou os dados da PNS de 2013, um inquérito epidemiológico de base domiciliar, representativo para o Brasil, com informações autorreferidas. A amostra compreendeu 60.202 indivíduos entrevistados com autorrelato de diagnóstico médico de colesterol. Calculou-se a prevalência de ponto e o intervalo de confiança de 95% (IC95%) para diagnóstico médico de colesterol/triglicerídeos alto(s) por sexo, idade, cor da pele, região geográfica, escolaridade. Foram calculadas as razões de chance ajustadas.

Resultados: Dos 60.202 participantes adultos, 14,3% (IC95%=13,7-14,8) nunca tiveram colesterol ou triglicerídeos dosados, sendo que um maior número de mulheres, idosos, indivíduos com instrução superior completa e de raça branca relatou aferição há menos de um ano. A prevalência de diagnóstico médico de colesterol alto foi de 12,5%, maior nas mulheres (15,1%) do que nos homens (9,7%). A frequência de diagnóstico médico de colesterol alto foi maior naqueles com idade até 59 anos, em brancos ou aqueles de origem asiática, em pessoas com maior escolaridade e entre os moradores das macrorregiões Sul e Sudeste do país.

Conclusão: A importância do conhecimento da dislipidemia no atual contexto epidemiológico brasileiro deve ser ressaltada para orientar as ações de prevenção das doenças coronarianas, que representam a primeira causa de óbito no Brasil e no mundo. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(5):411-416)

Palavras-chave: Colesterol; Dislipidemias; Epidemiologia; Doença da Artéria Coronariana; Prevalência; Inquéritos Epidemiológicos.

Abstract

Background: Data on the prevalence of dyslipidemia in Brazil are scarce, with surveys available only for some towns.

Objective: To evaluate the prevalence of the self-reported medical diagnosis of high cholesterol in the Brazilian adult population by use of the 2013 National Health Survey data.

Methods: Descriptive study assessing the 2013 National Health Survey data, a household-based epidemiological survey with a nationally representative sample and self-reported information. The sample consisted of 60,202 individuals who reported a medical diagnosis of dyslipidemia. The point prevalence and 95% confidence interval (95%CI) for the medical diagnosis of high cholesterol/triglyceride by gender, age, race/ethnicity, geographic region and educational level were calculated. Adjusted odds ratio was calculated.

Results: Of the 60,202 participants, 14.3% (95%CI=13.7-14.8) never had their cholesterol or triglyceride levels tested, but a higher frequency of women, white individuals, elderly and those with higher educational level had their cholesterol levels tested within the last year. The prevalence of the medical diagnosis of high cholesterol was 12.5% (9.7% in men and 15.1% in women), and women had 60% higher probability of a diagnosis of high cholesterol than men. The frequency of the medical diagnosis of high cholesterol increased up to the age of 59 years, being higher in white individuals or those of Asian heritage, in those with higher educational level and in residents of the Southern and Southeastern regions.

Conclusion: The importance of dyslipidemia awareness in the present Brazilian epidemiological context must be emphasized to guide actions to control and prevent coronary heart disease, the leading cause of death in Brazil and worldwide. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(5):411-416)

Keywords: Cholesterol; Dyslipidemias; Epidemiology; Coronary Artery Disease; Prevalence; Health Survey.

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

Correspondência: Paulo Andrade Lotufo •

Centro de Pesquisa Clínica e Epidemiológica da USP - Av. Lineu Prestes, 2565. CEP 05508-000, São Paulo, SP – Brasil

Email: palotufo@usp.br

Artigo recebido em 25/02/2016, revisado em 02/06/2016, aceito em 02/06/2016.

DOI: 10.5935/abc.20170055

Introdução

A doença coronariana ou doença isquêmica do coração é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo.¹ Estudos observacionais em longo prazo, principalmente o *Framingham Heart Study*, identificaram no início dos anos 1960 que valores elevados de colesterol dobravam o risco de infarto do miocárdio.² O detalhamento das frações do colesterol permitiu identificar que eram os valores de colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) aqueles que são determinantes do processo aterogênico com associação forte e constante com eventos cardiovasculares.³

Uma meta-análise com mais de 170.000 indivíduos aleatorizados para receber placebo ou estatinas ou doses baixas versus doses elevadas desses medicamentos mostrou que para cada 40 mg/dl de redução do LDL-C houve queda relativa de 10%, 20%, 27%, 21% e 25%, respectivamente, na mortalidade total, por doença cardiovascular, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral isquêmico e revascularização do miocárdio. Não houve heterogeneidade do benefício em relação ao paciente apresentar previamente doença cardiovascular ou não, contudo o benefício absoluto foi proporcional ao risco prévio de eventos cardiovasculares, sendo cerca de duas vezes maior na prevenção secundária.⁴

Apesar da importância da relação “colesterol – doença coronariana” e das evidências que justificam o controle em nível populacional dos valores de colesterol, inquéritos populacionais realizados em vários países revelam que as taxas de diagnóstico, conhecimento, tratamento e controle do colesterol alto são relativamente baixas.⁵

A Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) aplicada em 2013 é oportunidade única para estimar a prevalência populacional de dislipidemia autorreferida em adultos (18 anos ou mais) com representatividade para todo o Brasil, grandes regiões e unidades federadas, zona urbana e rural, nível de educação e raça/cor autorreferidas.

Métodos

Amostragem

Estudo descritivo, utilizando os dados da PNS de 2013. A PNS é um inquérito epidemiológico de base domiciliar, representativo para o Brasil, grandes regiões, unidades federadas, capitais e regiões metropolitanas. Mais informações sobre a PNS podem ser encontradas em outras publicações.⁶⁻⁷

O tamanho mínimo da amostra foi de 1.800 domicílios por unidade federada, sendo planejado, inicialmente, uma amostra total de 81.767 domicílios. Ainda, a amostra foi definida com base no nível de precisão desejado para estimativas de indicadores de interesse (proporções de pessoas em determinadas categorias). Após o encerramento da coleta, foram obtidos registros de entrevistas de 64.348 domicílios, com 60.202 indivíduos entrevistados. Os demais 4.146 moradores selecionados não tiveram suas informações consideradas, por uma das seguintes razões: (i) não aceitaram responder o questionário específico ou (ii) tiveram suas informações rejeitadas pela triagem automática de coerência, realizada pelo IBGE. A taxa de não resposta foi de 14,0%.

O plano amostral da PNS foi executado em três estágios. As unidades primárias de amostragem (UPA) foram os setores censitários ou conjunto de setores, as unidades secundárias foram os domicílios, e as unidades terciárias foram os residentes adultos (≥ 18 anos). Fatores de ponderação foram calculados para cada uma das três unidades de amostragem, considerando-se as probabilidades de seleção. O fator de ponderação para o residente selecionado foi calculado também pelo peso do domicílio, ajustes de não resposta por sexo e calibração pelos totais populacionais por sexo e estratos de idade estimados com o peso de todos os moradores. Por ser a PNS parte do Sistema Integrado de Pesquisas Domiciliares do IBGE, as UPA consideradas na pesquisa são uma subamostra do conjunto de UPA existentes na Amostra Mestra do IBGE. A seleção dos domicílios foi feita com base na versão mais recente, disponível à época, do Cadastro Nacional de Endereço para Fins Estatísticos. Detalhes sobre o processo de amostragem e ponderação são fornecidos na publicação sobre os resultados da PNS.⁸

Identificação de dislipidemia

Nesse estágio do inquérito, a informação sobre a presença ou não de dislipidemia foi obtida por autorrelato do participante com base em resultados informados pelo médico sobre diagnóstico de “colesterol ou triglicerídeos alto(s)”. A primeira pergunta foi “quando foi a última vez que o(a) sr(a) fez exame de sangue para medir colesterol e triglicerídeos?”. As alternativas eram desde “há menos de 6 meses” até “há mais de 3 anos” e, “nunca fez”. Somente àqueles que informaram medida de colesterol ao menos uma vez, apresentou-se a questão “algum médico já lhe deu o diagnóstico de colesterol alto?”. Em caso de resposta positiva, as demais perguntas foram “que idade tinha no primeiro diagnóstico de colesterol alto?” e se “algum médico ou profissional de saúde lhe deu alguma recomendação por causa do colesterol elevado?”.

Análise estatística e procedimentos éticos

Utilizando a base amostral, calcularam-se a estimativa da prevalência de ponto e o intervalo de confiança de 95% (IC95%) para diagnóstico médico de colesterol alto, realização de exame de colesterol em algum momento e determinação de colesterol ou triglicerídeos. As frequências foram estratificadas por sexo, faixa etária (18 a 29, 30 a 59, 60 a 64, 65 a 74 e 75 anos e mais), escolaridade (sem instrução e fundamental incompleto; fundamental completo e médio incompleto; médio completo e superior incompleto; superior completo) e raça/cor da pele (branca, preta e parda). As prevalências foram apresentadas também pelo total do país, grandes regiões, unidade federada e zona urbana ou rural. Apresentou-se a frequência bruta para cada categoria específica e, também a razão de chance ajustada pela demais variáveis, exceto ela própria. As análises dos dados foram realizadas pelo software Stata® versão 11.0 (Stata Corp., College Station, Estados Unidos da América), utilizando-se o conjunto de comandos para análise de dados de inquéritos com amostra complexa (*survey*). Diferenças estatisticamente significativas no nível de 5% foram consideradas na ausência de sobreposição dos IC95%.

A PNS foi aprovada pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) do Conselho Nacional de Saúde (CNS), Ministério da Saúde, sob o Parecer nº 328.159, de 26 de junho de 2013. A participação do adulto na pesquisa foi voluntária e a confidencialidade das informações, garantida. Os adultos selecionados para responder à entrevista e que concordaram em participar assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Resultados

As estimativas da PNS aqui discutidas são baseadas nas respostas de 60.202 indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos. A proporção de participantes que nunca tiveram colesterol e/ou triglicerídeos medidos foi relativamente baixa 14,3% (IC95% = 13,7-14,8). A Tabela 1 mostra que mais da metade dos respondedores teve colesterol

ou triglicerídeos aferidos há menos de um ano, com frequência significativamente maior de mulheres, idosos, raça branca e indivíduos com instrução superior completa, e menor frequência de moradores das macrorregiões Norte e Nordeste.

A Tabela 2 mostra que naqueles que responderam ter realizado ao menos uma dosagem de colesterol na vida, a prevalência do diagnóstico médico de colesterol alto na população brasileira foi de 12,5% (9,7% em homens e 15,1% em mulheres). As mulheres apresentaram probabilidade 60% mais elevada de diagnóstico de colesterol alto comparadas aos homens. A frequência de colesterol aumentado por faixa etária em ambos os sexos mostrou elevação até os 59 anos de idade; entre os 60 e 74 anos, houve valores constantes e, acima dos 75 anos, valores menores. Nível de escolaridade formal como indicador socioeconômico mostrou frequências semelhantes nos extremos de categoria, “sem instrução fundamental” e

Tabela 1 – Proporção de participantes que referiram medida de colesterol ou triglicerídeos há um ano

Variáveis	%	IC (95%)		RC bruta	IC (95%)		p	RC ajusta	IC (95%)		p
		Inferior	Superior		Inferior	Superior			Inferior	Superior	
Brasil	55,4	55,0	55,8								
Sexo											
Masculino	48,2	47,3	49,0	1,00				1,00			
Feminino	61,8	61,3	62,4	1,74	1,69	1,80	< 0,001	1,70	1,65	1,76	< 0,001
Idade											
18 a 29 anos	41,7	39,6	43,9	1,00				1,00			
30 a 59 anos	56,6	54,5	58,7	1,82	1,75	1,89	< 0,001	1,92	1,84	2,00	< 0,001
60 a 64 anos	67,2	64,8	69,6	2,87	2,65	3,10	< 0,001	3,34	3,08	3,63	< 0,001
65 a 74 anos	74,2	72,1	76,1	4,01	3,73	4,31	< 0,001	5,13	4,74	5,55	< 0,001
75 anos ou mais	71,7	70,1	73,4	3,55	3,25	3,88	< 0,001	4,60	4,19	5,06	< 0,001
Escolaridade											
Sem instrução e fundamental incompleto	51,9	50,5	53,3	1,00				1,00			
Fundamental completo e médio incompleto	48,7	47,0	50,3	0,88	0,84	0,92	< 0,001	1,25	1,18	1,32	< 0,001
Médio completo e superior incompleto	56,0	54,6	57,4	1,18	1,14	1,23	< 0,001	1,68	1,61	1,76	< 0,001
Superior completo	72,7	71,7	73,7	2,47	2,33	2,61	< 0,001	2,81	2,64	2,98	< 0,001
Raça/cor											
Branca	60,8	54,8	66,6	1,00				1,00			
Negra	52,1	45,8	58,3	0,70	0,66	0,74	< 0,001	0,85	0,80	0,90	< 0,001
Amarela	48,6	41,3	56,0	0,61	0,52	0,72	< 0,001	0,53	0,45	0,63	< 0,001
Parda	50,0	43,9	56,2	0,65	0,62	0,67	< 0,001	0,85	0,81	0,88	< 0,001
Indígena	56,9	50,7	62,9	0,85	0,66	1,09	0,201	1,21	0,94	1,57	0,146
Região											
Norte	45,9	43,8	47,9	1,00				1,00			
Nordeste	48,1	46,4	49,8	1,09	1,02	1,17	0,008	1,05	0,98	1,12	0,206
Sudeste	60,9	59,3	62,4	1,84	1,73	1,96	< 0,001	1,50	1,40	1,61	< 0,001
Sul	57,8	56,0	59,5	1,61	1,50	1,74	< 0,001	1,32	1,22	1,43	< 0,001
Centro-Oeste	53,6	52,2	55,1	1,36	1,26	1,48	< 0,001	1,22	1,11	1,33	< 0,001

RC: razão de chances; IC95%: Intervalo de Confiança 95%. Ajuste pelas demais variáveis.

Tabela 2 – Proporção de pessoas como 18 anos ou mais que referem diagnóstico médico de colesterol alto

Variáveis	%	IC (95%)		RC bruta	IC (95%)		P	RC ajusta	IC (95%)		P
		Inferior	Superior		Inferior	Superior			Inferior	Superior	
Brasil	12,5	12,1	13,0								
Sexo											
Masculino	9,7	9,0	10,3	1,00				1,00			
Feminino	15,1	14,4	15,7	1,66	1,58	1,74	< 0,001	1,61	1,53	1,70	< 0,001
Idade											
18 a 29 anos	2,8	2,3	3,3	1,00				1,00			
30 a 59 anos	13,3	12,6	13,9	5,26	4,77	5,81	< 0,001	5,04	4,55	5,57	< 0,001
60 a 64 anos	25,9	23,2	28,6	12,02	10,65	13,57	< 0,001	11,13	9,83	12,60	< 0,001
65 a 74 anos	25,5	23,3	27,7	11,76	10,48	13,19	< 0,001	10,79	9,57	12,17	< 0,001
75 anos ou mais	20,3	17,7	23,0	8,78	7,69	10,02	< 0,001	7,89	6,87	9,05	< 0,001
Escolaridade											
Sem instrução e fundamental incompleto	15,8	15,0	16,7	1,13	1,05	1,22		0,95	0,88	1,03	
Fundamental completo e médio incompleto	10,1	8,9	11,3	0,67	0,61	0,74	0,001	0,90	0,82	0,99	0,191
Médio completo e superior incompleto	9,1	8,4	9,8	0,60	0,56	0,65	< 0,001	0,82	0,75	0,89	0,038
Superior completo	14,3	12,9	15,6	1,00			< 0,001	1,00			< 0,001
Raça/cor											
Branca	13,4	12,6	14,1	1,00				1,00			
Negra	11,2	9,7	12,8	0,82	0,75	0,90	< 0,001	0,83	0,76	0,92	< 0,001
Amarela	16,1	11,3	22,5	1,25	0,99	1,57	0,056	1,26	1,00	1,60	0,054
Parda	11,8	11,1	12,5	0,87	0,83	0,91	< 0,001	0,98	0,92	1,04	0,441
Indígena	15,1	11,2	20,1	1,16	0,82	1,63	0,408	1,33	0,93	1,90	0,118
Região											
Norte	10,2	9,2	11,1	1,00				1,00			
Nordeste	12,2	11,5	12,9	1,23	1,10	1,37	< 0,001	1,12	1,01	1,26	0,040
Sudeste	13,3	12,4	14,1	1,35	1,22	1,50	< 0,001	1,15	1,04	1,29	0,010
Sul	13,0	11,8	14,2	1,32	1,18	1,48	< 0,001	1,14	1,01	1,29	0,037
Centro-Oeste	11,0	10,1	11,9	1,09	0,95	1,25	0,212	1,00	0,87	1,15	0,971

RC: razão de chances; IC95%: Intervalo de Confiança 95%. Ajuste pelas demais variáveis.

“superior completo”. Participantes que se referiram como raça/cor de pele “negra” apresentaram frequências significativamente menores de diagnóstico médico de colesterol elevado. A menor proporção de colesterol alto foi referida nas regiões Norte e Centro-Oeste.

A Figura 1 mostra que a idade do primeiro diagnóstico médico de colesterol alto na metade dos participantes foi na quinta ou na sexta década de vida. Um quinto dos entrevistados informou primeiro diagnóstico depois dos 60 anos. A Figura 2 descreve as recomendações recebidas devido ao diagnóstico médico do colesterol elevado, sendo as mais frequentes “alimentação saudável”, “manter peso adequado” e “prática de atividade física”. A prescrição de medicamentos foi recomendada em dois terços dos casos.

Discussão

Este estudo mostra, pela primeira vez, a prevalência de dislipidemia em amostra representativa da população brasileira em que um em cada oito habitantes se declara portador de colesterol alto. A distribuição da frequência de diagnóstico autorrelatado foi maior em mulheres, brancos ou de origem asiática, pessoas com maior escolaridade e moradores do Sul, Sudeste e Centro-Oeste.

No VIGITEL-BRASIL 2014, realizado por entrevista telefônica nas 27 capitais, a prevalência de diagnóstico médico prévio de dislipidemia foi de 20,0% (mulheres, 22,2% e homens, 17,6%). Em ambos os sexos, o diagnóstico de colesterol alto associou-se com aumento de idade e maior escolaridade. Esses dados estão em concordância com os resultados desta análise baseada em dados da PNS.⁹

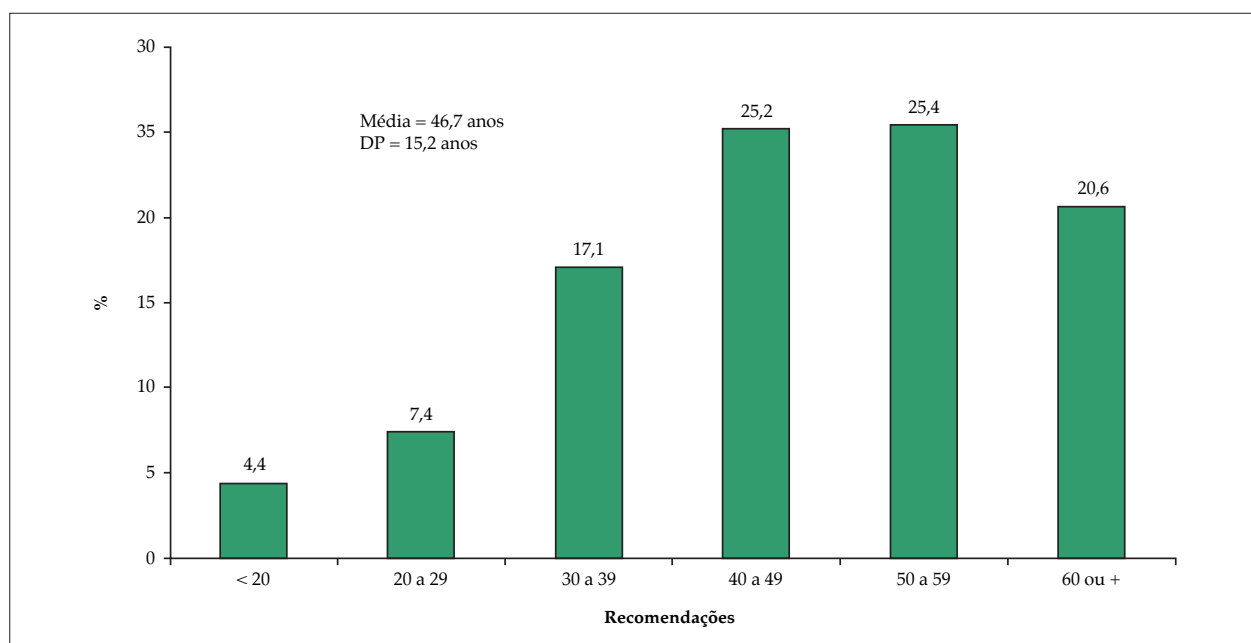


Figura 1 – Idade do primeiro diagnóstico de colesterol alto.

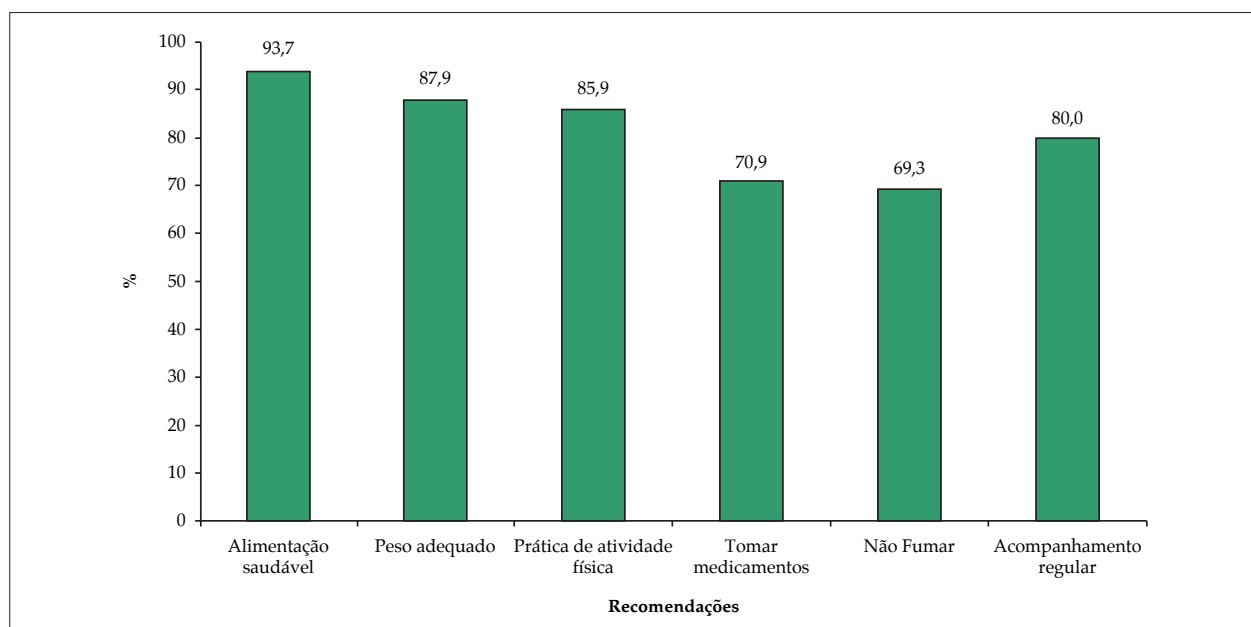


Figura 2 – Recomendações recebidas pelos participantes que referiram diagnóstico médico de colesterol alto.

Estudos de prevalência de diagnóstico médico de colesterol elevado mostraram sensibilidade baixa para o diagnóstico definitivo (55%) como mostrado no *Third National Health and Nutrition Examination Survey* realizado nos Estados Unidos (1988-1994) em população representativa do país.¹⁰ Em inquérito envolvendo 12 países europeus, o autorrelato associou-se somente a 30% dos casos diagnosticados com exame específico.¹¹ Apesar da baixa sensibilidade, quando mulheres participantes do *Women's Health Study* informaram o nível de colesterol medido, houve forte associação entre

esses valores autorrelatados e a incidência maior de doença cardiovascular em 10 anos.¹²

O Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) comparou o autorrelato de colesterol alto por diagnóstico médico com o diagnóstico baseado na mensuração da fração LDL do colesterol maior do que 130 mg/dl ou no uso de medicamentos redutores do colesterol. A sensibilidade obtida foi de 51,5% (IC95%=50,4%-52,5%), a especificidade de 86,0% (65,1-86,8), a razão de verossimilhança positiva de 3,7 (3,4-3,9) e a negativa de 0,56 (0,55-0,58).

Com esse dado de prevalência de autorrelato de colesterol alto de 12,5%, pode-se estimar prevalência real de 46,6% de dislipidemia na população brasileira.¹³

A PNS 2013 apresenta as limitações próprias de inquérito de base populacional realizado em país com dimensão continental. No entanto, o delineamento e a operacionalização alcançaram nível de qualidade adequado e possível frente à realidade brasileira. A generalização dos dados é relativamente segura para as projeções nacionais e das macrorregiões. Inquéritos como a PNS utilizam informação de autorrelato de diagnóstico médico, sendo esse método de aferição limitado. Avaliação médica, por enfermeiro ou por questionário padronizado e testado previamente tem melhor acurácia como já provado em revisão sistemática de inquéritos populacionais que utilizaram o autorrelato.¹⁴ No entanto, considerando a dimensão continental do país, trata-se da forma mais rápida e econômica para verificar a prevalência de algumas condições, como colesterol elevado.

A importância dos dados da PNS sobre o diagnóstico médico de colesterol alto justifica-se frente a dados obtidos de estudo de revisão dos inquéritos populacionais avaliando a tendência histórica dos níveis de colesterol desde 1980 em três milhões de participantes na América Latina, que concluiu haver poucos estudos sobre o diagnóstico de dislipidemia nessas populações.⁵

A importância do conhecimento da dislipidemia no atual contexto epidemiológico brasileiro deve ser ressaltada para orientar as ações de controle e prevenção das doenças coronarianas que representam a primeira causa de óbito no Brasil e no mundo, mas que determinam mortalidade maior nas camadas sociais menos afluentes.¹⁵

Conclusão

Em amostra populacional representativa da população brasileira, mostrou-se que 10% dos homens e 15% das mulheres tiveram diagnóstico médico de colesterol elevado.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Lotufo PA, Szwarcwald C, Stoppa SR, Malta DC. Obtenção de dados: Szwarcwald C, Stoppa SR, Malta DC. Análise e interpretação dos dados: Lotufo PA, Santos RD, Prado RR, Bensenor IM. Análise estatística: Lotufo PA, Prado RR, Stoppa SR, Malta DC. Obtenção de financiamento: Szwarcwald C. Redação do manuscrito: Lotufo PA, Santos RD, Sposito AC, Bertolami M, Faria-Neto JR, Izar MC, Bensenor IM. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Lotufo PA, Santos RD, Sposito AC, Bertolami M, Faria-Neto JR, Izar MC, Szwarcwald C, Prado RR, Stoppa SR, Malta DC, Bensenor IM.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado por Ministério da Saúde.

Vinculação Acadêmica

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

Referências

- GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015; 385(9963):117-71.
- Kannel WB, Castelli WP, Gordon T. Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. New perspectives based on the Framingham study. *Ann Intern Med*. 1979; 90(1):85-91.
- Rhoads GG, Gulbrandsen CL, Kagan A. Serum lipoproteins and coronary heart disease in a population study of Hawaii Japanese men. *N Engl J Med*. 1976;294(6):293-8.
- Cholesterol Treatment Trialists, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670-81.
- Farzadfar F, Finucane MM, Danaei G, Pelizzari PM, Cowan MJ, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in serum total cholesterol since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 321 country-years and 3.0 million participants. *Lancet*. 2011; 377(9765):578-86.
- Szwarcwald CL, Malta DC, Pereira CA, Vieira ML, Conde WL, Souza Jr PRB, et al. Pesquisa Nacional de Saúde no Brasil: concepção e metodologia de aplicação. *Ciênc Saúde Coletiva* 2014; 19(2):333-42.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas. Rio de Janeiro;2014.
- Souza Jr PR, Freitas MP, Antonaci GA, Szwarcwald CL. Desenho da amostra da Pesquisa Nacional de Saúde 2013 [Sampling Design for the National Health Survey, 2013]. *Epidemiol Serv Saúde*. 2015;24(2):207-16.
- Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. *Vigilante Brasil 2014 : vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico*. Brasília;2015.
- Natarajan S, Lipsitz SR, Nietert PJ. Self-report of high cholesterol: determinants of validity in US adults. *Am J Prev Med*. 2002; 23(1):13-21.
- Tolonen H, Koponen P, Mindell JS, Männistö S, Giampaoli S, Dias CM, et al. Under-estimation of obesity, hypertension and high cholesterol by self-reported data: comparison of self-reported information and objective measures from health examination surveys. *Eur J Public Health*. 2014;24(6):941-8.
- Huang PY, Buring JE, Ridker PM, Glynn RJ. Awareness, accuracy, and predictive validity of self-reported cholesterol in women. *J Gen Intern Med*. 2007;22(5):606-13.
- Lotufo PA, Santos RD, Figueiredo RM, Pereira AC, Mill JG, Alvim SM et al. Prevalence, awareness, treatment and control of high low-density lipoprotein cholesterol in Brazil: Baseline of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *J Clin Lipid* 2016; 10(3):568-76.
- Leggett LE, Khadaroo RG, Holroyd-Leduc J, Lorenzetti DL, Hanson H, Wagg A, et al. Measuring resource utilization: a systematic review of validated self-reported questionnaires. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(10):e2759.
- Lotufo PA, Fernandes TG, Bando DH, Alencar AP, Bensenor IM. Income and heart disease mortality trends in Sao Paulo, Brazil, 1996 to 2010. *Int J Cardiol*. 2013;167(6):2820-3.

Valor Prognóstico da Reserva de Fluxo Coronariano Obtida Durante o Ecocardiograma sob Estresse com Dobutamina e sua Correlação com a Frequência Cardíaca Alvo

Prognostic Value of Coronary Flow Reserve Obtained on Dobutamine Stress Echocardiography and its Correlation with Target Heart Rate

José Sebastião de Abreu,^{1,2,3} Eduardo Arrais Rocha,^{1,2,3} Isadora Sucupira Machado,² Isabelle Oliveira Parahyba,² Thaís de Brito Rocha,² Fernando José Villar Nogueira Paes,^{1,2} Tereza Cristina Pinheiro Diogenes,^{1,2} Marília Esther Benevides de Abreu,^{1,2} Ana Gardenia Liberato Ponte Farias,³ Marcia Maria Carneiro,³ José Nogueira Paes Junior^{1,2}
Clínica Clinicárdio,¹ de Fortaleza, CE; Hospital Prontocárdio;² Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Ceará,³ Fortaleza, CE – Brasil

Resumo

Fundamento: A reserva de velocidade de fluxo coronariano (RVFC) adequada (≥ 2) obtida na artéria descendente anterior (ADA) através do ecocardiograma transtorácico associa-se a bom prognóstico, mas não há estudo correlacionando-a com a frequência cardíaca (FC) alvo (submáxima).

Objetivo: Avaliar o valor prognóstico da RVFC obtida na ADA de pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) preservada ($>50\%$) e ecocardiograma sob estresse com dobutamina (EED) concluído, considerando a FC alvo submáxima.

Métodos: Estudo prospectivo de pacientes com FEVE preservada e RVFC obtida na ADA durante EED concluído. No Grupo I (GI=31), a RVFC adequada foi obtida antes de se atingir a FC alvo, e no Grupo II (GII=28), após. O Grupo III (GIII=24) atingiu a FC alvo, mas a RVFC foi inadequada. Foram considerados eventos: óbito, insuficiência coronariana aguda, intervenção coronariana, coronariografia sem intervenção subsequente e internamento hospitalar.

Resultados: Em 28 ± 4 meses, ocorreram 18 (21,6%) eventos, sendo 6% (2/31) no GI, 18% (5/28) no GII e 46% (11/24) no GIII. Foram 4 (4,8%) óbitos, 6 (7,2%) intervenções coronarianas e 8 (9,6%) coronariografias sem intervenção subsequente. Na sobrevida livre de eventos pela análise de regressão, GIII apresentou mais eventos do que GI ($p < 0,001$) ou GII ($p < 0,045$), não havendo diferença entre GI e GII ($p = 0,160$). Após o ajustamento, foi mantida a diferença apenas entre GIII e GI ($p = 0,012$).

Conclusão: Em pacientes com FEVE preservada e EED concluído, a RVFC adequada obtida antes da FC alvo associou-se ao melhor prognóstico. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(5):417-426)

Palavras-chave: Ecocardiografia sob Estresse; Frequência Cardíaca; Prognóstico; Reserva Fracionada de Fluxo Cardíaco.

Abstract

Background: Normal coronary flow velocity reserve (CFVR) (≥ 2) obtained in the left anterior descending coronary artery (LAD) from transthoracic echocardiography is associated with a good prognosis, but there is no study correlating CFVR with submaximal target heart rate (HR).

Objective: To evaluate the prognostic value of CFVR obtained in the LAD of patients with preserved ($>50\%$) left ventricular ejection fraction (LVEF) who completed a dobutamine stress echocardiography (DSE), considering target HR.

Methods: Prospective study of patients with preserved LVEF and CFVR obtained in the LAD who completed DSE. In Group I (GI = 31), normal CFVR was obtained before achieving target HR, and, in Group II (GII = 28), after that. Group III (GIII=24) reached target HR, but CFVR was abnormal. Death, acute coronary insufficiency, coronary intervention, coronary angiography without further intervention, and hospitalization were considered events.

Results: In 28 ± 4 months, there were 18 (21.6%) events: 6% (2/31) in GI, 18% (5/28) in GII, and 46% (11/24) in GIII. There were 4 (4.8%) deaths, 6 (7.2%) coronary interventions and 8 (9.6%) coronary angiographies without further intervention. In event-free survival by regression analysis, GIII had more events than GI ($p < 0.001$) and GII ($p < 0.045$), with no difference between GI and GII ($p = 0.160$). After adjustment, the only difference was between GIII and GI ($p = 0.012$).

Conclusion: In patients with preserved LVEF and who completed their DSE, normal CFVR obtained before achieving target HR was associated with better prognosis. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(5):417-426)

Keywords: Echocardiography, Stress; Heart Rate; Prognosis; Fractional Flow Reserve, Myocardial.

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

Correspondência: José Sebastião de Abreu •
Rua Dr. José Lourenço, 500/700. CEP 60115-280, Meireles, Fortaleza, CE – Brasil
E-mail: jsabreu@cardiol.br, jsabreu10@yahoo.com.br
Artigo recebido em 21/02/2016, revisado em 20/10/2016, aceito em 30/11/2016

DOI: 10.5935/abc.20170041

Introdução

Há décadas o ecocardiograma sob estresse é utilizado para a avaliação da doença arterial coronariana (DAC), consolidando-se como importante ferramenta diagnóstica e prognóstica.¹⁻³ Dentre os estressores farmacológicos mais utilizados, estão os que atuam como vasodilatadores (dipiridamol e adenosina) ou que aumentam o consumo de oxigênio pelo miocárdio (dobutamina), através do aumento do trabalho cardíaco.⁴ Todavia, a literatura mostra que, além do consistente efeito inotrópico positivo, é de grande importância a ação da dobutamina como vasodilatador coronariano, o que pode favorecer a obtenção de importantes informações adicionais durante o ecocardiograma sob estresse com dobutamina (EED).^{5,6}

A verificação da reserva de velocidade de fluxo coronariano (RVFC) na artéria coronária descendente anterior (ADA) é validada e sua aplicação clínica não invasiva tem sido utilizada com mais frequência, visto que adiciona valor diagnóstico e prognóstico ao estresse farmacológico.⁷⁻¹⁵ Apesar dos distintos mecanismos de ação, as respostas do fluxo miocárdico para a adenosina e a dobutamina na DAC apresentam correlação linear, sendo a dobutamina comparável à adenosina em uma mesma população de pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) preservada, determinando valores concordantes de RVFC para os dois fármacos.^{5,6}

Diversas publicações consideram a $RVFC \geq 2$ como adequada para inferir bom prognóstico ou ausência de estenose coronariana significativa.^{6,10-12,16-20} Quando a RVFC apresenta maiores valores nos estágios iniciais do EED, a expectativa é de que o exame seja concluído sem anormalidade contrátil compatível com isquemia miocárdica.²¹ Por outro lado, a RVFC baixa em estágios iniciais do EED pode antecipar a ocorrência de isquemia miocárdica manifesta por anormalidade contrátil.²²

A RVFC adequada pode ser obtida na ADA, antes (precoce) ou depois (tardia) de alcançar a frequência cardíaca (FC) alvo submáxima.^{20,23} Contudo, apesar de estabelecida a relevância da RVFC, não está claro o significado evolutivo da RVFC adequada obtida em condição precoce. Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar o valor prognóstico da RVFC obtida na ADA de pacientes com FEVE preservada ($> 50\%$) e EED concluído após alcançar a FC alvo submáxima.

Métodos

Trata-se de um estudo prospectivo observacional realizado em um período aproximado de dois anos em população selecionada de publicação prévia de Abreu et al.,²³ na qual foi avaliada a RVFC durante o EED.

A decisão quanto ao encaminhamento para a avaliação de DAC conhecida ou provável durante o EED foi exclusiva dos médicos assistentes. Após obter-se a história clínica, verificaram-se os fatores de risco para DAC e realizou-se o ecocardiograma transtorácico. Na ausência de contraindicação, os pacientes foram submetidos ao EED. Os critérios de exclusão foram: hipertensão arterial não controlada, angina instável, insuficiência cardíaca congestiva, infarto do miocárdio recente (ocorrido

há menos de um mês da realização do EED), doença valvular importante, doença prostática ou glaucoma com contraindicação para o uso de atropina e ritmo não sinusal.

No presente estudo foram incluídos os pacientes que apresentavam FEVE preservada ($> 50\%$) ao ecocardiograma transtorácico e EED concluído após alcançar a FC alvo submáxima. A RVFC adequada (≥ 2) foi definida como precoce ou tardia, conforme a sua obtenção fosse exequível antes, ou apenas depois de alcançar FC submáxima, respectivamente. Em todos os casos com RVFC inadequada, o registro foi obtido ao final do EED. Os protocolos para o EED e registro da RVFC foram sumarizados conforme se segue.

Ecocardiograma sob estresse com dobutamina

Como rotina no protocolo do EED em nosso serviço, os pacientes em uso de betabloqueador foram orientados a suspendê-lo 72 horas antes do dia do exame, retornando seu uso após o procedimento. As demais medicações foram mantidas. Todos os pacientes foram esclarecidos sobre os riscos e os objetivos do exame, o qual só foi iniciado após a concordância verbal do paciente. Durante o EED, foi utilizado o ecocardiógrafo Vivid 7 (GE Healthcare) com imagem em segunda harmônica e o transdutor multifrequencial M4S, com frequência variando de 2 a 4 MHz. O ventrículo esquerdo (VE) foi visualizado nos registros apicais (4 e 2 câmaras) e paraesternais (eixos longo e curto) em repouso e durante o uso de dobutamina, nas doses de 10 (baixa dose), 20, 30 até 40 $\mu\text{g/kg/min}$, em intervalos de 3 minutos, sendo as imagens de repouso, baixa dose, pico e recuperação comparadas em tela quádrupla. A atropina podia ser associada após o segundo estágio em alíquotas de 0,25 mg, até a máxima dose cumulativa de 2 mg. Considerou-se o EED concluído após atingir-se a FC alvo submáxima $[(220 - \text{idade}) \times 85\%]$ e/ou constatar-se isquemia miocárdica.

Considerou-se isquemia o relato de angina típica, nova anormalidade contrátil ou piora de uma pré-existente (exceto de acinesia para discinesia). O exame seria interrompido em caso de intolerância à medicação, pico hipertensivo (pressão arterial $> 230/120$ mmHg) ou arritmia cardíaca. O VE foi dividido em 16 segmentos, verificando-se, na pontuação para contração de cada segmento, os padrões: normal = 1; hipocinético = 2; acinético = 3; ou discinético = 4. No cálculo do índice de escore da contração segmentar, dividiu-se a pontuação obtida por 16.^{1,2,23}

Avaliação da artéria coronária descendente anterior

O registro do Doppler colorido e pulsátil da ADA foi efetuado na mesma posição de decúbito lateral esquerdo em que se realizou o EED. A ADA foi visualizada em sua região médio-distal com um *preset* específico pré-estabelecido, a partir do registro do eixo longo paraesternal baixo, da posição de duas câmaras ou de três câmaras modificada, concomitantes com pequenos ajustes de angulação ou rotação do transdutor. Utilizando-se uma pequena caixa de Doppler colorido com limite Nyquist de aproximadamente 20 cm/s, a ADA aparecia como uma imagem tubular, na qual se determinava o maior alongamento e extensão possíveis, bem como a menor angulação com o cursor do Doppler, cujo

volume de amostra média 2 mm. Por meio do Doppler pulsátil, o fluxo avaliado caracterizava-se pelo espectro bifásico com predomínio diastólico, registrando-se curvas anterógradas e acima da linha de base. Inicialmente, a escala de velocidade do Doppler estava limitada em 80 cm/s e podia ser ampliada durante o EED, permitindo captar os subseqüentes aumentos das velocidades das curvas do Doppler.

No Doppler da ADA sincronizado com o eletrocardiograma, foram registrados os picos das velocidades diastólicas (PVD), selecionando-se em repouso e, durante o estresse, três curvas espectrais não necessariamente contínuas, contudo com boa qualidade e maiores velocidades. A RVFC foi obtida pela divisão do PVD (média de três picos) ocorrido durante o EED pelo PVD (média de três picos) basal registrado em repouso. Através do mesmo transdutor, alternava-se a visualização da imagem bidimensional do VE e do Doppler da ADA. Dessa forma, a tela quádrupla do EED era preenchida nos diversos estágios, concomitante aos diversos registros dos PVDs até a conclusão do exame. Logo que o exame foi finalizado definiu-se o resultado do EED e calculou-se a RVFC.^{6,18-20,22-24}

Durante todo o período do estudo, a conduta com os pacientes foi determinada exclusivamente pelos médicos assistentes. Independentemente do grupo ao qual pertenciam, os pacientes foram acompanhados para verificação da ocorrência de eventos, sendo estabelecidos como eventos o óbito cardiovascular, a insuficiência coronariana aguda, a intervenção coronariana (hemodinâmica ou cirúrgica), a coronariografia (sem intervenção subseqüente durante todo o acompanhamento) e o internamento hospitalar (por angina *pectoris*, insuficiência cardíaca ou arritmia cardíaca). O óbito foi considerado cardiovascular quando secundário a algum dos eventos citados ou outra condição com comprometimento cardíaco agudo. Em virtude das distintas severidades e a possível gradação dos eventos, na ausência de óbito, todos os pacientes foram mantidos em acompanhamento.

Os contatos foram efetuados para obter informações sobre a evolução clínica de cada caso, através do próprio paciente ou responsável, do médico assistente, da verificação do prontuário hospitalar ou do atestado de óbito.

Análise estatística

As variáveis contínuas foram expressas como média $\pm$ desvio padrão, enquanto as variáveis categóricas foram expressas como número absoluto e porcentagem.

A análise descritiva dos dados por grupo foi realizada através de tabelas de contingência e quadros de medidas descritivas. A homogeneidade dos grupos em relação às variáveis categorizadas foi testada através do teste Exato de Fisher. O teste de normalidade da distribuição das variáveis quantitativas por grupo foi realizado através do teste de Shapiro-Wilk. Para o teste de homogeneidade dos grupos em relação às variâncias, utilizou-se o teste de Levene. A análise de homogeneidade dos grupos em relação às variáveis quantitativas foi realizada através da ANOVA (análise de variância) para as variáveis cuja distribuição é normal ou através do teste não paramétrico de Kruskal-Wallis de amostras independentes para as variáveis cuja distribuição não é normal. Para as variáveis cujos

grupos diferiram significativamente, foram realizados os testes de sub-hipóteses através do teste do Desvio Mínimo Significativo (DMS). A análise da sobrevida global para o evento em função dos grupos foi realizada pela regressão de Kaplan-Meier. Para o ajuste dos grupos, utilizou-se a regressão de Cox e a estatística de Wald. A comparação dos grupos dois a dois foi efetuada. As análises foram realizadas com o software estatístico SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). Em todas as análises, o valor de *p* menor que 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Características clínicas

Dentre os 100 pacientes nos quais foi obtido o fluxo da ADA em repouso, em 92 deles foi exequível a obtenção do fluxo da ADA durante o estresse. Contudo, como em cinco dos casos o EED não foi concluído, a população do estudo consistiu de uma amostra inicial de 87 pacientes.

O período de avaliação foi de 28 ± 4 meses, sendo o acompanhamento efetuado em 83 dos 87 (95,4%) pacientes, visto que houve perda de um caso com RVFC precoce e de três casos com RVFC inadequada, desde as primeiras tentativas de contato. Dos 59 pacientes com RVFC adequada, a RVFC foi precoce em 31 (Grupo I) e tardia em 28 (Grupo II) casos. O Grupo III constituiu-se de 24 pacientes com RVFC inadequada. Nos dados clínicos dos 83 casos, constatou-se a idade média de 63 ± 11 anos, ocorrência de 48 (57,8%) homens, 58 (70%) hipertensos, 53 (64%) dislipidêmicos, 12 (14,5%) diabéticos e 24 (29%) pacientes com DAC conhecida. A Tabela 1 mostra que as avaliações desses dados clínicos não foram diferentes entre os grupos, assim como não diferiu o índice de massa corporal. A análise de homogeneidade dos grupos em relação às medicações não diferiu quanto ao uso de antiplaquetários ($p = 0,059$), anti-hipertensivos ($p = 0,924$), hipolipemiantes ($p = 0,257$), hipoglicemiantes ($p = 0,792$) ou nitratos ($p = 1,000$). O tempo decorrido entre a realização do EED e a ocorrência do evento não foi diferente entre os grupos. A ocorrência de eventos, todavia, diferiu.

Avaliação ecocardiográfica e hemodinâmica

Dentre as variáveis ecocardiográficas avaliadas apenas em condição basal, a FEVE estava preservada, enquanto o índice de massa do VE evidenciou a hipertrofia ventricular e não foi diferente entre os grupos. Quanto às variáveis ecocardiográficas e hemodinâmicas registradas durante repouso e estresse, o índice de escore da contração segmentar não diferiu entre os grupos e a ocorrência de EED compatível com isquemia miocárdica foi baixa. A FC e o duplo produto não foram diferentes, entretanto, os grupos diferiram quanto ao número de casos que atingiram a FC máxima prevista para a idade (Tabela 2).

Durante a avaliação do Doppler na ADA, os grupos foram diferentes quanto à FC no momento do registro do PVD em repouso, bem como os valores do PVD nessa condição. Contudo, durante o estresse, o PVD não diferiu, resultando em RVFC diferente entre os grupos (Tabela 2). Quando essas diferentes variáveis ecocardiográficas ou hemodinâmicas foram comparadas, constatou-se que, no Grupo III, o PVD

Tabela 1 – Aspectos clínicos

	Grupo I	Grupo II	Grupo III	p
Pacientes	31 (100)	28 (100)	24 (100)	
Idade (anos)	60 ± 10	64 ± 12	66 ± 8	0,092
Mulheres	13 (42)	9 (32)	13 (54)	0,273
IMC (Kg/m ²)	27,5 ± 4,5	27,3 ± 3	28,5 ± 7	0,991
Hipertensos	18 (58)	21 (75)	19 (79)	0,216
Dislipidêmicos	19 (61)	19 (68)	15(62,5)	0,881
Diabéticos	5 (16)	4 (14)	3 (12,5)	1,000
DAC conhecida	6 (19)	8 (29)	10 (42)	0,183
Tempo entre o EED e o evento (meses)	28 ± 3	25 ± 8	23 ± 8	0,382
Eventos	2 (6,5)	5 (18)	11 (46)	0,002

IMC: índice de massa corporal; DAC: doença arterial coronariana; EED: ecocardiograma sob estresse com dobutamina. Medidas expressas em número (percentual) ou em média ± desvio padrão.

Tabela 2 – Variáveis ecocardiográficas e hemodinâmicas dos grupos

Pacientes		Grupo I	Grupo II	Grupo III	p
Fração de ejeção (%)					
	(Repouso)	65 ± 7	67 ± 4	62 ± 9	0,019
IMVE (g/m ²)					
	(Repouso)	126 ± 29	130 ± 45	135 ± 37	0,670
IECS					
	(Repouso)	1,04 ± 0,15	1,02 ± 0,06	1,06 ± 0,21	0,086
	(Estresse)	1,03 ± 0,09	1,02 ± 0,05	1,07 ± 0,24	0,949
Estresse sem isquemia		30 (96,8)	26 (92,9)	21 (87,5)	0,430
FC (bpm)					
	(Repouso)	68 ± 12	68 ± 11	74 ± 12	0,096
	(Estresse)	149 ± 11	147 ± 13	147 ± 11	0,677
Atingiu FC máxima		2 (6,5)	6 (21)	10 (42)	0,007
Duplo produto (mmHg . bpm)					
	(Repouso)	8548 ± 2010	8749 ± 2159	9681 ± 2020	0,107
	(Estresse)	22108 ± 2896	22700 ± 3449	22215 ± 2833	0,742
PVD (cm/s)					
	(Repouso)	24 ± 5	28 ± 6	38 ± 8	< 0,0001
	(Estresse)	60 ± 16	68 ± 15	65 ± 17	0,143
FC no PVD					
	(Estresse)	105 ± 16	135 ± 14	132 ± 17	< 0,0001
RVFC		2,53 ± 0,60	2,50 ± 0,57	1,7 ± 0,24	< 0,0001

IMVE: índice de massa do ventrículo esquerdo; duplo produto: pressão arterial sistólica x frequência cardíaca; RVFC: reserva de velocidade de fluxo coronariano; IECS: índice de escore da contração segmentar; FC: frequência cardíaca; PVD: pico de velocidade diastólica. Medidas expressas em número (percentual) ou em média ± desvio padrão.

em repouso foi maior e a RVFC foi menor que nos outros dois grupos; todavia, essas variáveis não foram diferentes nas comparações entre os Grupos I e II. A FC no momento do

registro do PVD durante o estresse no Grupo I foi menor que nos Grupos II e III, compatível com o protocolo do estudo. A FEVE diferiu entre os Grupos II e III (Tabela 3).

Tabela 3 – Análise comparativa das variáveis diferentes nos grupos

	Grupo I	Grupo II	Grupo III	p*	p**	p***
PVD (Repouso)	24 ± 5	28 ± 6	38 ± 8	< 0,001	0,001	0,105
RVFC	2,53 ± 0,6	2,50 ± 0,6	1,69 ± 0,2	< 0,001	< 0,001	1,000
FC no registro do PVD	105 ± 16	135 ± 14	132 ± 17	< 0,001	1,000	< 0,001
Fração ejeção	65 ± 7	67 ± 4	62 ± 9	0,072	0,023	1,000

PVD: pico de velocidade diastólica; RVFC: reserva de velocidade de fluxo coronariano; FC: frequência cardíaca. p* (Grupo III vs I); p** (Grupo III vs II); p*** (Grupo II vs I).

Foi interessante verificar que em várias ocasiões a RVFC adequada e precoce pode ser obtida com infusão de dobutamina na dose de 20 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, momento no qual a FC estava bem aquém da FC submáxima calculada para o caso (Figuras 1 e 2).

Presença ou ausência de isquemia durante o EED e ocorrência de eventos

Dentre todos os EED, seis (7,2%) deles foram positivos para isquemia miocárdica, sendo um caso no Grupo I, dois no Grupo II e três no Grupo III, ocorrendo eventos em quatro desses seis casos, constatando-se uma coronariografia sem intervenção subsequente e um implante de *stent*, tanto no Grupo II como no Grupo III. Considerando os 83 pacientes do estudo, o tempo médio para a ocorrência de eventos foi de 17 ± 8 meses. No seguimento de 28 ± 4 meses efetuado, ocorreram eventos em 18 (21,6%) casos, verificando-se quatro óbitos (4,8%), seis intervenções coronarianas (7,2%) e oito coronariografias sem intervenção subsequente (9,6%). Do total de eventos, 6% (2/31) ocorreram no Grupo I, 18% (5/28) no Grupo II e 46% (11/24) no Grupo III (Tabela 4).

Das oito coronariografias sem intervenção subsequente, apenas três foram realizadas com menos de um ano de acompanhamento (uma no Grupo II e duas no Grupo III), enquanto todas as intervenções (implante de *stent*) foram efetuadas após um ano de seguimento. Dos quatro óbitos constatados, um ocorreu no Grupo I (26,5 meses após o EED) e foi atribuído a complicações após revascularização miocárdica cirúrgica. O óbito do Grupo II (três meses após o EED) ocorreu durante cirurgia cardíaca para tratamento de insuficiência mitral (secundária a prolapso valvar) agudizada e DAC. Os outros dois óbitos foram observados no Grupo III, sendo um simultâneo à embolia pulmonar, enquanto o outro (20 meses após o EED) ocorreu durante cirurgia cardíaca para troca valvar em paciente com coronárias calcificadas. Durante todo o acompanhamento, não obtivemos informação que permitisse inferir o diagnóstico de insuficiência coronariana aguda ou admissão hospitalar por motivo adicional aos já citados (Tabela 4).

Na sobrevivência livre de eventos pela análise de regressão de Kaplan-Meier, os Grupos I e II não foram diferentes entre si e apresentaram melhor evolução do que o Grupo III. Todavia, após ajustamento para idade e FEVE, o Grupo II não diferiu do Grupo III, evidenciando que a melhor sobrevida livre de eventos foi mantida apenas para o Grupo I, na comparação com o Grupo III (Figura 3).

Discussão

O ecocardiograma sob estresse farmacológico negativo para isquemia se associa a bom prognóstico e a menor necessidade de revascularização miocárdica. Todavia, tanto no contexto da microcirculação quanto da macrocirculação, a RVFC obtida na ADA apresenta valor incremental ao ecocardiograma sob estresse. Exames com a contratilidade miocárdica normal e RVFC adequada na ADA apresentam mortalidade menor que 1% ao ano, enquanto que, quando a contratilidade está comprometida e a RVFC inadequada, a mortalidade é maior que 10% ao ano. Mesmo em faixas etárias como a dos octogenários, a RVFC é preditora robusta e independente de óbito e infarto do miocárdio, particularmente se a contratilidade é preservada. Esses resultados valorizam a obtenção da RVFC durante o ecocardiograma sob estresse farmacológico, favorecendo o estabelecimento dessa prática como rotina.^{10,12-15,25,26}

Em diversos estudos para avaliação de isquemia miocárdica ou estratificação de risco através do ecocardiograma transtorácico, a RVFC e a anormalidade contrátil são verificadas com o uso da adenosina ou do dipiridamol, ou os pacientes se submetem a um adicional estresse com dobutamina para verificar a indução de anormalidade contrátil. Porém, a ação vasodilatadora da dobutamina na presença de FEVE preservada é comparável à da adenosina, a qual é similar à do dipiridamol. Como a dobutamina é um dos fármacos mais utilizados na realização do ecocardiograma sob estresse, ressalta-se a possibilidade de em um mesmo exame termos um consistente efeito inotrópico positivo sobre o músculo cardíaco e uma adequada ação vasodilatadora coronariana para cálculo da RVFC.^{6,12,13,15,20,21,27}

A RVFC obtida durante o EED pode antecipar o provável resultado do exame com relação à contratilidade do músculo cardíaco subjacente, de forma que uma melhor reserva se associa à melhor resposta contrátil, independentemente se a RVFC é obtida de forma precoce ou tardia.^{21,22} Contudo, o valor prognóstico da RVFC elicitada precocemente não está estabelecido na literatura, condição essa que motivou o presente estudo.

Os grupos avaliados em nosso estudo não foram diferentes quanto à idade, ao gênero, à ocorrência de hipertensos, de dislipidêmicos e de diabéticos, às medicações em uso, à presença de DAC conhecida, bem como não diferiram quanto ao índice de massa do VE, ao duplo produto e à FC basais, fatores que podem influenciar na medida do PVD basal e, conseqüentemente, na RVFC.²⁸ Contudo, não é possível estabelecer em que intensidade condições patológicas como

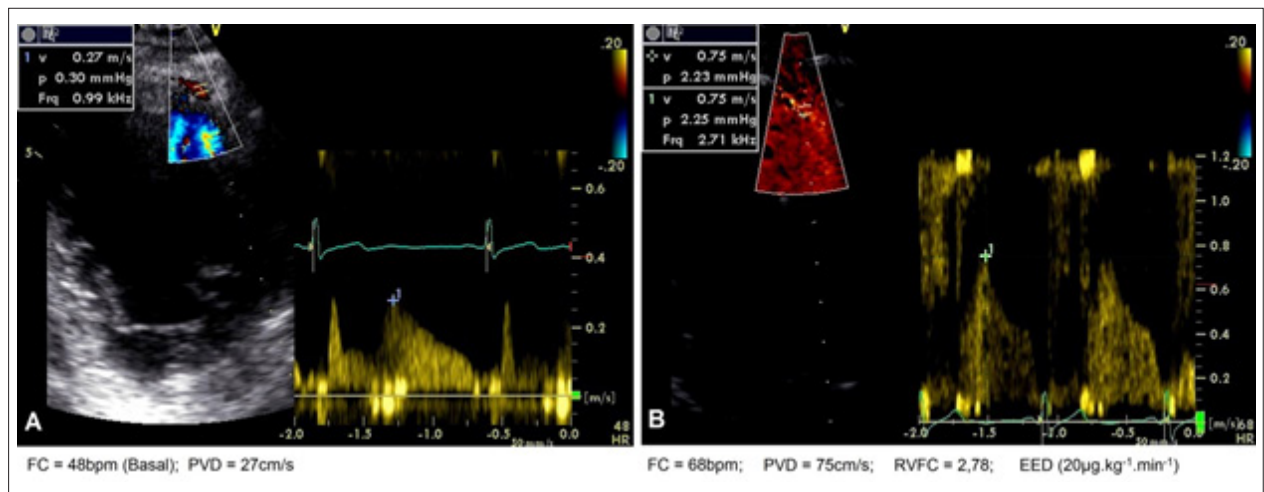


Figura 1 – Paciente do sexo masculino com frequência cardíaca (FC) alvo de 142 bpm. A figura 1A mostra o registro do Doppler na artéria coronária descendente anterior (ADA) em condição basal. Na figura 1B, durante o ecocardiograma sob estresse com dobutamina (EED), com dose de 20 µg.kg⁻¹.min⁻¹ e FC = 68 bpm, registra-se a reserva de velocidade de fluxo coronariano (RVFC) adequada (2,78) e precoce (obtida antes de atingir a FC alvo). Contratilidade do ventrículo esquerdo normal durante todo o exame.

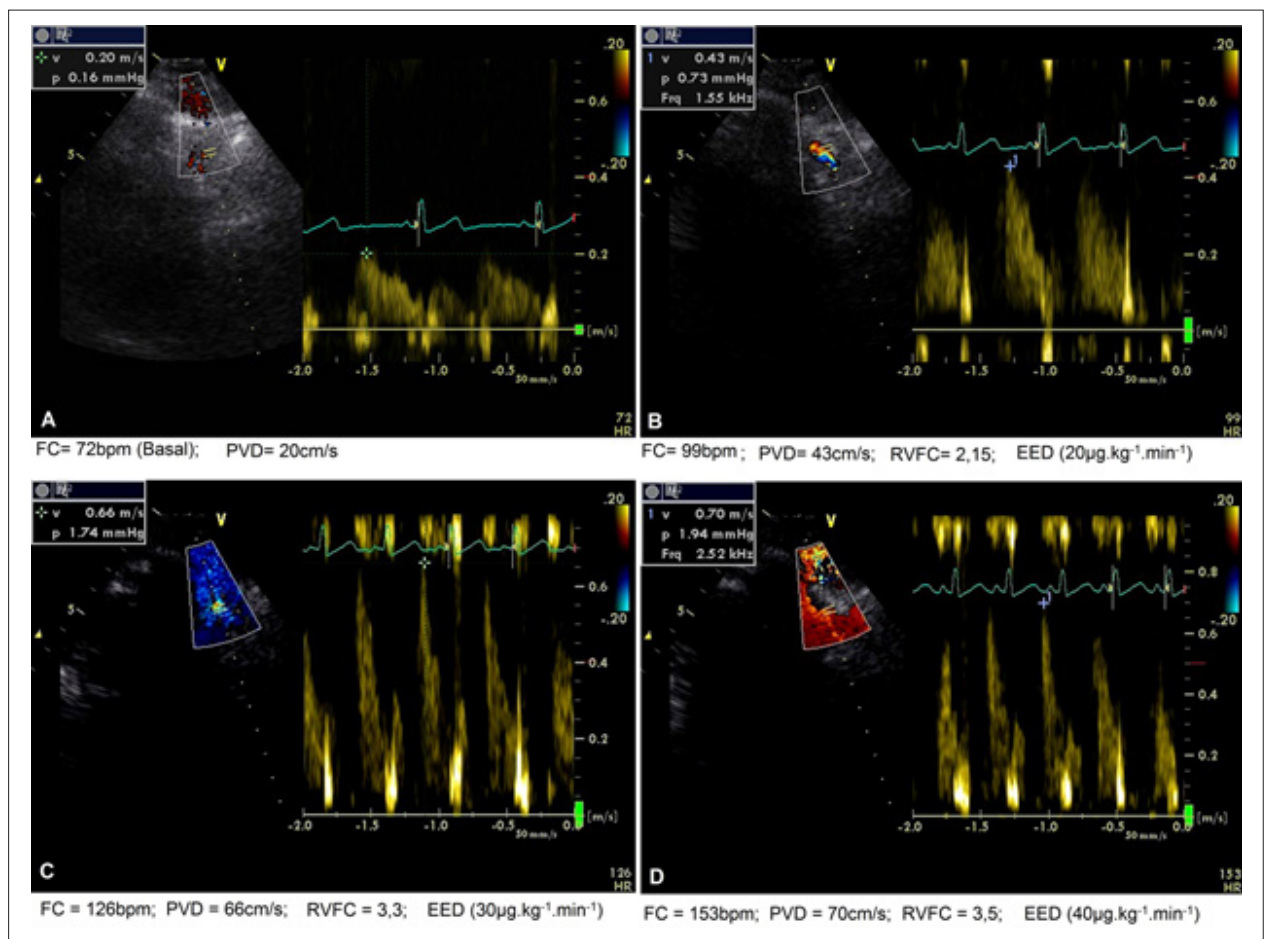


Figura 2 – Paciente do sexo masculino com frequência cardíaca (FC) alvo de 140 bpm. A figura 2A mostra o registro do Doppler na artéria coronária descendente anterior (ADA) em condição basal. Na figura 2B, durante o ecocardiograma sob estresse com dobutamina (EED), com dose de 20 µg.kg⁻¹.min⁻¹ e FC = 99 bpm, registra-se a reserva de velocidade de fluxo coronariano (RVFC) adequada (2,15) e precoce, a qual aumenta progressivamente, inclusive após alcançar a FC alvo (figura 2D). Contratilidade do ventrículo esquerdo normal durante todo o exame.

Artigo Original

Tabela 4 – Distribuição dos casos quanto a presença ou ausência de isquemia durante o ecocardiograma sob estresse com dobutamina e a ocorrência de eventos nos grupos

Grupos	Isquemia durante o EED	Segmento miocárdico comprometido	Eventos	Período médio EED - evento (em meses)
Grupo I (RVFC ≥ 2)	Não	-	Óbito	26,5
	Não	-	Coronariografia	13,4
Grupo II (RVFC ≥ 2)	Sim	Septal	Coronariografia	1,1
	Sim	Septal	Stent	15,3
	Não	-	Stent	15,4
	Não	-	Coronariografia	12,5
	Não	-	Óbito	3,1
	Não	-	Stent	28
Grupo III (RVFC < 2)	Não	-	Coronariografia	8,3
	Não	-	Stent	21
	Não	-	Stent	14,8
	Não	-	Óbito	7,2
	Não	-	Coronariografia	14,7
	Sim	Lateral	Stent	17
	Não	-	Coronariografia	7,9
	Sim	Inferior	Coronariografia	24,3
	Não	-	Óbito	19,8
	Não	-	Coronariografia	22,4

EED: Ecocardiograma sob estresse com dobutamina. A RVFC (reserva de velocidade de fluxo coronariano) adequada (≥ 2) foi obtida antes (Grupo I) e após (Grupo II) atingir a frequência cardíaca submáxima. Coronariografia - Estudo hemodinâmico sem intervenção coronariana (angioplastia, stent ou cirurgia) subsequente.

hipertensão, diabetes e dislipidemia comprometem cada indivíduo. Assim, o Grupo III apresentou maior PVD basal, o que poderia expressar uma predominância do componente microvascular anormal sobre um possível comprometimento estenótico da coronária epicárdica. Todavia, independente de que o componente micro ou o macrovascular seja mais importante, ambos podem ser relacionados a pior prognóstico.^{10,12-15,25,27}

O registro do índice de escore da contração segmentar pouco alterado no repouso e no estresse pode ter decorrido da FEVE preservada e da ausência de resposta isquêmica em um maior número de exames. Durante o estudo, quatro dos seis casos com EED positivo para isquemia apresentaram eventos, o que poderia estar dentro das expectativas dos médicos assistentes ou em parte representar um viés pelo resultado do exame. Por outro lado, apesar do fato de 92,8% (77/83) dos pacientes poderem, em princípio, ser considerados de baixo risco em virtude de o EED ter sido negativo e determinar a expectativa de bom prognóstico, a RVFC permitiu uma melhor estratificação de risco. Dentre os casos com EED negativo para isquemia e submetidos a posterior intervenção, poderia ter ocorrido progressão da DAC preexistente ou um EED falso-negativo para isquemia. Nesse caso, uma justificativa seria o fato de não ter sido alcançada a FC máxima.²⁹

As solicitações dos estudos hemodinâmicos foram efetuadas pelos cardiologistas assistentes, bem como as intervenções subsequentes, as quais foram indicadas de acordo com a importância da estenose coronariana. A maioria (11/14 - 79%)

dos estudos hemodinâmicos foi realizada após um ano de evolução. Todavia, é interessante constatar que, considerando somente os EED negativos para isquemia, em 80% (8/10) dos casos com estudo hemodinâmico, esse foi realizado com mais de um ano de evolução após o exame, possivelmente expressando mais uma decisão clínica do que um viés pelo resultado da RVFC previamente informado. Essas observações podem sugerir que a divulgação e o reconhecimento do valor da RVFC obtida através do ecocardiograma sob estresse ainda é limitado, o que poderia determinar decisões mais relacionadas à presença ou à ausência de isquemia, dentre as distintas expressões desse diagnóstico. Conforme o protocolo da pesquisa, não interferimos na conduta dos cardiologistas assistentes, mas é relevante citar que apenas um estudo hemodinâmico foi solicitado para os pacientes do Grupo I.

Os quatro óbitos do estudo ocorreram em pacientes com EED negativos para isquemia miocárdica. No Grupo I, o evento ocorreu após a revascularização miocárdica, a qual foi realizada dois anos após o exame. No Grupo II, o óbito foi registrado três meses após o EED, decorrendo de complicações durante cirurgia para correção de insuficiência mitral aguda em paciente com prolapso da valva. Entretanto, o atestado de óbito disponível não permitiu maiores esclarecimentos relativos à relevância da DAC citada no mesmo. No Grupo III, um óbito foi atribuído a embolia pulmonar. O outro óbito desse grupo ocorreu em um caso que não apresentava critérios para valvopatia grave à época do EED. O paciente faleceu 20 meses após o exame, durante cirurgia cardíaca para troca valvar, na qual se registrou a presença de coronárias calcificadas.

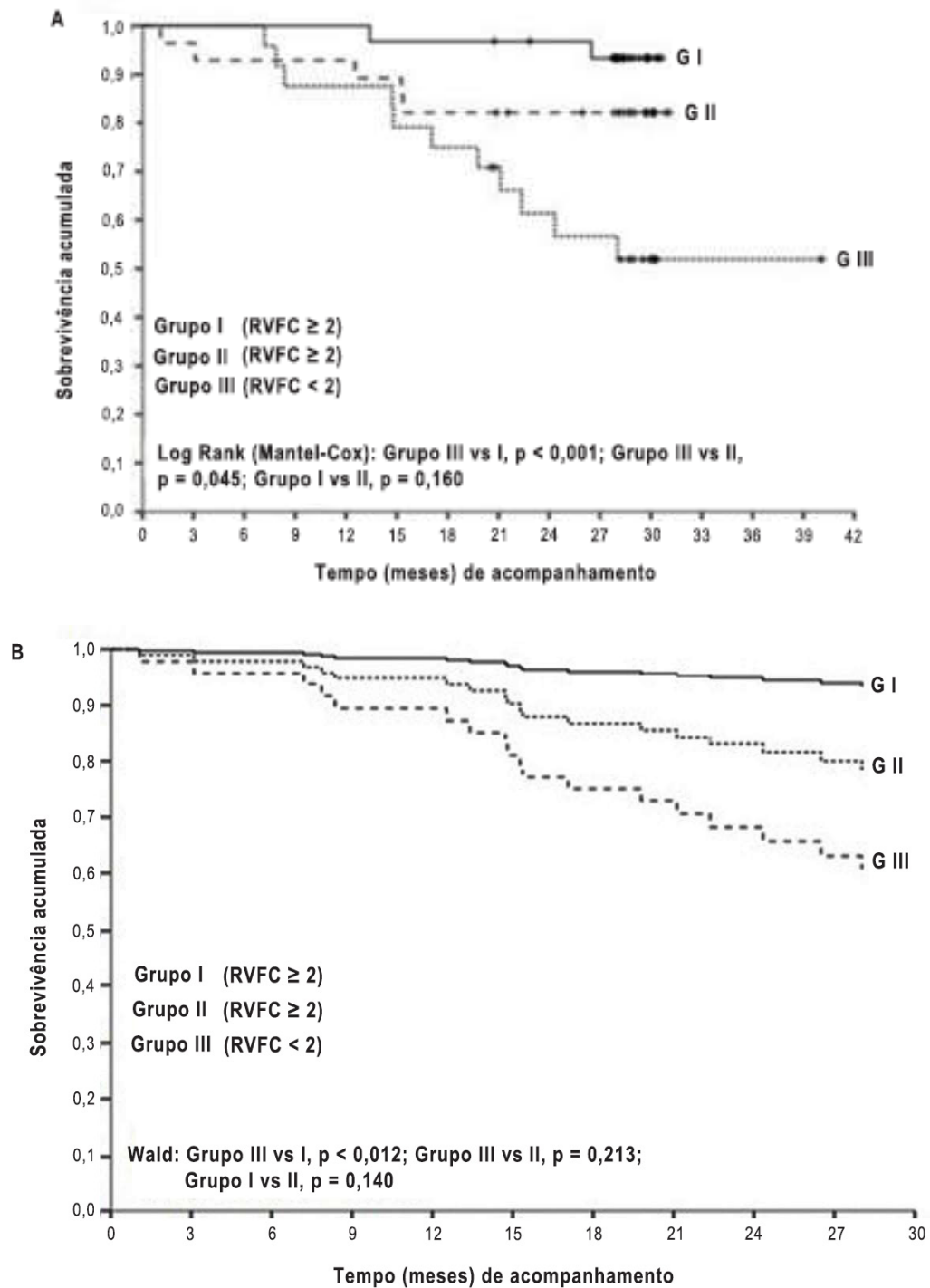


Figura 3 – A) Sobrevivência para o evento em função do grupo pela regressão de Kaplan - Meier. A RVFC (reserva de velocidade de fluxo coronariano) adequada (≥ 2) foi obtida antes (Grupo I) e após (Grupo II) atingir a frequência cardíaca alvo submáxima. A RVFC do Grupo III foi inadequada. O Grupo III diferiu do Grupo I e do Grupo II, não havendo diferença entre os Grupos I e II. **B)** Sobrevivência para o evento ajustada para idade e fração de ejeção, pela regressão de Cox e a estatística de Wald. O Grupo III e Grupo I permaneceram diferentes, evidenciando que a melhor sobrevida livre de eventos foi mantida apenas para o Grupo I.

Na sobrevivência livre de eventos pela análise de regressão de Kaplan-Meier, os grupos de pacientes com RVFC adequada não foram diferentes entre si e apresentaram melhor evolução do que aqueles com RVFC inadequada. Todavia, após o ajustamento para idade e FEVE, o Grupo II não diferiu do Grupo III, evidenciando que a melhor sobrevida livre de eventos foi mantida apenas para o Grupo I, na comparação com o Grupo III.

Os dados da literatura denotam que o prognóstico dos pacientes com RVFC adequada é melhor do que nos casos com RVFC inadequada. Contudo, nesta amostra de pacientes com FEVE preservada do nosso estudo, o melhor prognóstico só foi evidenciado na presença da RVFC adequada e precoce.

Verificamos na Figura 1 que, com a FC de 68 bpm, já foi possível obter a RVFC adequada precoce ($= 2,78$), demonstrando na infusão de $20 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ um grande efeito vasodilatador da dobutamina. Na Figura 2, o registro basal apresentava FC mais elevada, mas da mesma forma que no caso anterior, a RVFC adequada precoce ($= 2,15$) também foi obtida no segundo estágio do EED, com a FC simultânea de 98 bpm. Esses achados são concordantes com os de Takeuchi et al.,²¹ os quais verificaram que pacientes com a RVFC adequada registrada em estágio intermediário do EED ($20 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) estavam no grupo que não desenvolveu anormalidade contrátil do miocárdio subjacente à coronária avaliada. Nesse contexto, Ahmari et al.²² também constataram que os casos que não desenvolveram isquemia já apresentavam melhor RVFC com dose intermediária de dobutamina.

Em nosso estudo, em todos os casos nos quais a RVFC foi adequada e precoce, a condição adequada se manteve durante todos os estágios do EED, bem como não foi constatado comprometimento contrátil da parede anterior em nenhum deles. Isso sugere que, a partir do momento em que a RVFC adequada e precoce é obtida, a continuidade desse registro torna-se desnecessária. No artigo que incluiu apenas pacientes com baixo risco para DAC, Forte et al.²⁰ verificaram durante o EED que em 96% dos casos a RVFC adequada foi obtida antes de alcançar a FC alvo submáxima, e que em todos eles o exame foi negativo para isquemia. Os achados do Grupo I em nossa pesquisa poderiam decorrer de um menor comprometimento da micro e da macrocirculação, o que favoreceria a eliciação adequada e precoce da reserva coronariana durante o EED. Contudo, estudos adicionais serão necessários para confirmar essa hipótese.

Implicações clínicas

A verificação de RVFC adequada e precoce na ADA identifica os pacientes com melhor prognóstico, além de que, nessa condição, é pouco provável a ocorrência de anormalidade contrátil na parede anterior durante o EED. No contexto exclusivo da anormalidade contrátil, a RVFC adequada e precoce ainda é particularmente útil nos casos em que a visualização da parede anterior venha a ficar prejudicada durante estágio com a FC mais elevada, ou mesmo nos casos em que não é alcançada a FC máxima, visto que a acurácia do EED é menor nessa circunstância.²⁹

Limitações

Apesar da natureza prospectiva deste estudo, algumas limitações devem ser consideradas. Uma maior amostra e um acompanhamento mais prolongado poderiam agregar mais informações; entretanto, o volume amostral e o período de acompanhamento foram próximos aos de algumas publicações aqui referenciadas ou maiores do que eles. Para a avaliação do valor prognóstico, verificamos a RVFC obtida através do PVD registrado apenas na ADA, mas essa condição já foi validada e aplicada em diversas publicações citadas no presente estudo. A limitação mais importante do estudo decorre do fato de não termos completo acesso à terapêutica instituída pelo médico cardiologista assistente, nem as razões pelas quais foram efetuadas as condutas para cada paciente, particularmente com relação às coronariografias sem intervenção subsequente.

Conclusão

Neste estudo em pacientes com fração de ejeção preservada e EED concluído, a RVFC adequada obtida antes da FC alvo submáxima associou-se ao melhor prognóstico. O estudo sugere que, após a obtenção da RVFC adequada e precoce, é dispensável a continuidade desse registro.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Abreu JS, Rocha EA; Obtenção de dados: Abreu JS, Machado IS, Parahyba IO, Rocha TB, Diogenes TCP; Análise e interpretação dos dados: Abreu JS, Rocha EA, Paes FJVN, Diogenes TCP, Abreu MEB, Farias AGLP, Carneiro MM; Análise estatística e Redação do manuscrito: Abreu JS; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Abreu JS, Rocha EA, Farias AGLP, Carneiro MM.

Potencial conflito de interesses

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.

Errata

No Artigo Original “Valor Prognóstico da Reserva de Fluxo Coronariano Obtida Durante o Ecocardiograma sob Estresse com Dobutamina e sua Correlação com a Frequência Cardíaca Alvo”, publicado nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia [Arq Bras Cardiol. 2017; 108(5): 417-426], considerar correta a grafia Isabelle Oliveira Parahyba para o nome da autora Isabelle O. Parahyba e Thaís de Brito Rocha para o nome Thais Brito Rocha.

Referências

- Pelikka PA, Nagueh SF, Elhendy AA, Kuehl CA, Sawada SG; American Society of Echocardiography. American Society of Echocardiography recommendations for performance, interpretation, and application of stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007;20(9):1021-41.
- Pelikka PA, Nagueh SF, Elhendy AA, Kuehl CA, Sawada SG. Recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia para a realização, interpretação e aplicação da Ecocardiografia de Estresse. *Arq Bras Cardiol Imagem Cardiovasc*. 2013;26(4):242-26.
- Mathias Júnior W, Doya EH, Ribeiro EE, Silva LA, Gasques A, Salvadori RA, et al. [Detection of myocardial ischemia during dobutamine stress echocardiography. Correlation with coronary cineangiography]. *Arq Bras Cardiol*. 1993;60:229-34.
- Picano E, Pasanisi E, Venneri L, Agrusta M, Mottola G, Sicari R. Stress echocardiography. *Curr Pharm Des* 2005;11(17):2137-49.
- Skopicki HA, Abraham SA, Picard MH, Alpert NM, Fischman AJ, Gewirtz H. Effects of dobutamine at maximally tolerated dose on myocardial blood flow in humans with ischemic heart disease. *Circulation*. 1997;96(10):3346-52.
- Meimoun P, Sayah S, Tcheuffa JC, Benali T, Luyck-Bore A, Levy F, et al. Transthoracic coronary flow velocity reserve assessment: comparison between adenosine and dobutamine. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006;19(10):1220-8.
- Caiati C, Montaldo C, Zedda N, Montisci R, Ruscazio M, Lai G, et al. Validation of a new noninvasive method (contrast-enhanced transthoracic second harmonic echo Doppler) for the evaluation of coronary flow reserve: comparison with intracoronary Doppler flow wire. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(4):1193-200.
- Hozumi T, Yoshida K, Ogata Y, Akasaka T, Asami Y, Takagi T, et al. Noninvasive assessment of significant left anterior descending coronary artery stenosis by coronary flow velocity reserve with transthoracic color Doppler echocardiography. *Circulation* 1998;97(16):1557-62.
- Hozumi T, Yoshida K, Akasaka T, Asami Y, Ogata Y, Takagi T, et al. Noninvasive assessment of coronary flow velocity and coronary flow velocity reserve in the left anterior descending coronary artery by Doppler echocardiography-comparison with invasive technique. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(5):1251-9.
- D'Andrea A, Severino S, Mita C, Riegler L, Cocchia R, Gravino R, et al. Clinical outcome in patients with intermediate stenosis of left anterior descending coronary artery after deferral of revascularization on the basis of noninvasive coronary flow reserve measurement. *Echocardiography*. 2009;26(4):431-40.
- Mladenovic Z, Djordjevic-Dikic A, Tavicovski D, Angelkov AR, Jovic Z, Djuric P. The additive diagnostic role of coronary flow reserve in noninvasive evaluation of coronary stenosis on left descending artery previously detected by multislice computed tomography. *Echocardiography*. 2013;30(3):338-44.
- Lowenstein JA, Caniggia C, Rouse G, Amor M, Sánchez ME, Alasia D, et al. Coronary flow velocity reserve during pharmacologic stress echocardiography with normal contractility adds important prognostic value in diabetic and nondiabetic patients. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(10):1113-9.
- Sade LE, Eroğlu S, Yüce D, Bircan A, Pirat B, Sezgin A, et al. Follow-up of heart transplant recipients with serial echocardiographic coronary flow reserve and dobutamine stress echocardiography to detect cardiac allograft vasculopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(5):531-9.
- Cortigiani L, Rigo F, Gherardi S, Bovenzi F, Molinaro S, Picano E, et al. Coronary flow reserve during dipyridamole stress echocardiography predicts mortality. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5(11):1079-85.
- Cortigiani L, Rigo F, Gherardi S, Bovenzi F, Picano E, Sicari R. Prognostic value of Doppler echocardiographic-derived coronary flow velocity reserve of left anterior descending artery in octogenarians with stress echocardiography negative for wall motion criteria. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(6):653-60.
- Dimitrow PP. Transthoracic Doppler echocardiography--noninvasive diagnostic window for coronary flow reserve assessment. *Cardiovasc Ultrasound*. 2003;1:4.
- Matsumura Y, Hozumi T, Watanabe H, Fujimoto K, Sugioka K, Takemoto Y, et al. Cut-off value of coronary flow velocity reserve by transthoracic Doppler echocardiography for diagnosis of significant left anterior descending artery stenosis in patients with coronary risk factors. *Am J Cardiol*. 2003;92(12):1389-93.
- Rigo F. Coronary flow reserve in stress-echo lab. From pathophysiologic toy to diagnostic tool. *Cardiovasc Ultrasound*. 2005;3:8.
- Meimoun P, Benali T, Sayah S, Luyck-Bore A, Boulanger J, Zemir H, et al. Evaluation of left anterior descending coronary artery stenosis of intermediate severity using transthoracic coronary flow reserve and dobutamine stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(12):1233-40.
- Forte EH, Rouse MG, Lowenstein JA. Target heart rate to determine the normal value of coronary flow reserve during dobutamine stress echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound*. 2011;9:10.
- Takeuchi M, Miyazaki C, Yoshitani H, Otani S, Sakamoto K, Yoshikawa J. Assessment of coronary flow velocity with transthoracic Doppler echocardiography during dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(1):117-23.
- Ahmari SA, Modesto K, Bunch J, Stussy V, Dichak A, Seward J, et al. Doppler derived coronary flow reserve during dobutamine stress echocardiography further improves detection of myocardial ischemia. *Eur J Echocardiogr*. 2006;7(2):134-40.
- Abreu JSd, Lima JW, Diógenes TC, Siqueira JM, Pimentel NL, Gomes Neto PS, et al. Coronary flow velocity reserve during dobutamine stress echocardiography. *Arq Bras Cardiol*. 2014;102(2):134-42.
- Lowenstein J. Evaluation of the coronary flow reserve in three coronary territories by transthoracic echocardiography approach. Is it magic realism? *Rev Bras Ecocardiogr Imagem Cardiovasc*. 2010;23:82-98.
- Rigo F, Sicari R, Gherardi S, Djordjevic-Dikic A, Cortigiani L, Picano E. The additive prognostic value of wall motion abnormalities and coronary flow reserve during dipyridamole stress echo. *Eur Heart J*. 2008;29(1):79-88.
- Caiati C, Zedda N, Cadeddu M, Chen L, Montaldo C, Illiceto S, et al. Detection, location, and severity assessment of left anterior descending coronary artery stenoses by means of contrast-enhanced transthoracic harmonic echo Doppler. *Eur Heart J*. 2009;30(14):1797-806.
- Cortigiani L, Rigo F, Sicari R, Gherardi S, Bovenzi F, Picano E. Prognostic correlates of combined coronary flow reserve assessment on left anterior descending and right coronary artery in patients with negative stress echocardiography by wall motion criteria. *Heart*. 2009;95(17):1423-8.
- Baumgart D, Haude M, Liu F, Ge J, Goerge G, Erbel R. Current concepts of coronary flow reserve for clinical decision making during cardiac catheterization. *Am Heart J*. 1998;136(1):136-49.
- Makani H, Bangalore S, Halpern D, Makwana HG, Chaudhry FA. Cardiac outcomes with submaximal normal stress echocardiography: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(15):1393-401.

Grau de Concordância entre Instrumentos de Estratificação de Risco Cardiovascular

Degree of Agreement between Cardiovascular Risk Stratification Tools

Guilherme Thomé Garcia,¹ Ana Maria Nunes de Faria Stamm,¹ Ariel Córdova Rosa,¹ Antônio Carlos Marasciulo,^{1,2} Rodrigo Conill Marasciulo,¹ Cristian Battistella,¹ Alexandre Augusto de Costa Remor¹

Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC),¹ Hospital Universitário Prof. Dr. Polydoro Ernani São Thiago,² Florianópolis, SC – Brasil

Resumo

Fundamento: A doença cardiovascular (DCV) é a principal causa de morbimortalidade no Brasil, e a prevenção primária pode ser direcionada com ferramentas que estratificam o risco. Os escores de Framingham (ERF) e QRISK-2 (ERQ) estimam o risco cardiovascular (RCV) global em 10 anos em indivíduos assintomáticos, mas a escolha do instrumento pode implicar em terapêuticas distintas.

Objetivo: Observar o grau de concordância entre o ERF e o ERQ, na estratificação do risco cardiovascular global em 10 anos, nos indivíduos livres da doença.

Métodos: Estudo transversal, observacional, descritivo e analítico, com uma amostra de conveniência de 74 indivíduos, atendidos em um ambulatório de ensino de um hospital universitário brasileiro, no sul do país, de janeiro de 2014 a janeiro de 2015. O ERF e o ERQ foram aplicados nos pacientes, que foram classificados em baixo/moderado (< 20%) ou alto risco (≥ 20%).

Resultados: A proporção de indivíduos classificados no estrato de alto risco foi superior no ERF que no ERQ (33,7% vs 21,6%), sendo identificado efeito sinérgico do gênero masculino com hipertensão arterial sistêmica nas duas ferramentas, e com faixa etária geriátrica no ERQ ($p < 0,05$) nesse estrato de risco. O índice de concordância Kappa entre os dois escores foi igual a 0,519 (IC95% = 0,386-0,652; $p < 0,001$).

Conclusão: Houve concordância moderada entre o ERF e o ERQ, na estimativa de RCV global em 10 anos. Os escores utilizados podem identificar sinergismo entre as variáveis, e têm comportamento influenciado pela população na qual foram originados. É importante reconhecer a necessidade de escores calibrados para a população brasileira. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(5):427-435)

Palavras-chave: Doenças Cardiovasculares / mortalidade; Doenças Cardiovasculares / morbidade; Determinação do Risco; Doenças Cardiovasculares / epidemiologia; Análise Transversal.

Abstract

Background: Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of morbidity and mortality in Brazil, and primary prevention care may be guided by risk stratification tools. The Framingham (FRS) and QRISK-2 (QRS) risk scores estimate 10-year overall cardiovascular risk in asymptomatic individuals, but the instrument of choice may lead to different therapeutic strategies.

Objective: To evaluate the degree of agreement between FRS and QRS in 10-year overall cardiovascular risk stratification in disease-free individuals.

Methods: Cross-sectional, observational, descriptive and analytical study in a convenience sample of 74 individuals attending the outpatient care service of a university hospital in Brazil between January 2014 and January 2015. After application of FRS and QRS, patients were classified in low/moderate risk (< 20%) or high risk (≥ 20%).

Results: The proportion of individuals classified as at high risk was higher in FRS than in QRS (33.7% vs 21.6%). A synergic effect of male gender with systemic arterial hypertension was observed in both tools, and with for geriatric age group in QRS ($p < 0.05$) in high-risk stratum. The Kappa index was 0.519 (95%CI = 0.386-0.652; $p < 0.001$) between both instruments.

Conclusion: There was a moderate agreement between FRS and QRS in estimating 10-year overall cardiovascular risk. The risk scores used in this study can identify synergism between variables, and their behavior is influenced by the population in which it was derived. It is important to recognize the need for calibrating risk scores for the Brazilian population. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(5):427-435)

Keywords: Cardiovascular Diseases / mortality; Cardiovascular Diseases / morbidity; Risk Assessment; Cardiovascular Diseases / epidemiology; Period Analysis.

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

Correspondência: Guilherme Thomé Garcia •

Rua das Acácias, 121 Bloco A2 Apt 302. CEP 88040-560, Carvoeira, Florianópolis, SC – Brasil

E-mail: gtcsc@gmail.com, gtc_cc_sc@hotmail.com

Artigo recebido em 25/05/2016, revisado em 25/11/2016, aceito em 25/11/2016

DOI: 10.5935/abc.20170057

Introdução

A doença cardiovascular (DCV) é a principal causa de morbimortalidade no Brasil. Ela representa 20% de todas as mortes em indivíduos acima de 30 anos, e sua prevalência elevada está associada ao controle inadequado de fatores de risco. A identificação de indivíduos assintomáticos com maior chance de desenvolver a doença é uma etapa crucial nas políticas de saúde pública, pois o controle desses fatores pode reduzir a taxa de mortalidade em até 44%.^{1,2}

A presença de fatores de risco permite identificar indivíduos de maior risco cardiovascular (RCV). Entretanto, a estimativa intuitiva pode superestimar o baixo risco ou subestimar o alto, por não considerar a interação entre eles.³

Para a estratificação de risco, foram criados escores como o de Framingham (ERF) e o QRISK-2 (ERQ), os quais estimam o risco de DCV global em 10 anos. O primeiro foi aperfeiçoado em 2008 e é utilizado na maior parte do mundo e no Brasil, em conjunto com fatores agravantes, e o ERQ foi concebido no Reino Unido, sendo também usado para prevenção cardiovascular na atenção primária.^{4,5}

Apesar de prático e bem difundido, o ERF pode subestimar ou superestimar o risco em populações de origem hispânica e europeia, argumento que fomentou a criação do ERQ. No entanto, estudos apontam que os dois escores apresentam divergência na estimativa do alto risco, o que pode implicar na adoção de distintas terapêuticas para um mesmo indivíduo.⁶

Considerando a importância de identificar indivíduos assintomáticos com alto risco de desenvolver DCV, e frente às implicações terapêuticas decorrentes do escore adotado, propomos avaliar o grau de concordância entre o ERF e o ERQ na estratificação de RCV em 10 anos, em indivíduos livres da doença, atendidos em um hospital de ensino.

Métodos

Delineamento do estudo

Estudo transversal, observacional, descritivo e analítico.

População e amostra

De janeiro de 2014 a janeiro de 2015, pacientes que compareceram à consulta previamente agendada no ambulatório de ensino em Medicina Interna de um Hospital Universitário (HU) no Sul do Brasil foram convidados a participar do estudo. A partir de uma amostra de conveniência, dos 120 pacientes avaliados, 74 constituíram a amostra final.

Instrumentos e procedimentos de coleta de dados

Formulário Padrão

Os dados foram obtidos por estudantes de medicina, por entrevista com o participante e a partir do prontuário médico, e inseridos em um formulário-padrão (Apêndice I). Foram considerados identificação, exame clínico e laboratorial, como discriminados na sequência.

- 1. Identificação** – Idade [em anos e considerada faixa etária geriátrica (≥ 60 anos) e não geriátrica (< 60 anos)]; gênero (feminino ou masculino); etnia (branco, negro ou pardo); cor auto referida (branco ou não branco); renda familiar por dependente [renda autodeclarada em salários mínimos (SM) – R\$724,00⁷ – dividida pelo número de moradores do mesmo domicílio, classificando em categorias alta (> 1 SM) e baixa renda (≤ 1 SM)]; escolaridade [baixa escolaridade (desde ‘não estudou’ até ensino fundamental completo) e alta escolaridade (de ensino médio incompleto a ensino superior completo)].
- 2. Exame Clínico** – DCV prévia (hipertrofia do ventrículo esquerdo, angina e/ou infarto agudo do miocárdio; revascularização coronariana ou colocação de Stent; insuficiência cardíaca congestiva; claudicação intermitente; acidente vascular encefálico ou acidente isquêmico transitório), diabetes mellitus (DM) 1 e 2 (diagnóstico prévio e/ou tratamento), hipertensão arterial sistêmica (HAS) em tratamento (diagnóstico prévio e/ou uso de medicação anti-hipertensiva), história familiar de doença arterial coronariana (DAC) prematura (infarto do miocárdio ou morte súbita antes dos 55 anos, em pai ou outro parente de primeiro grau do sexo masculino, ou antes de 65 anos de idade em mãe ou outro parente de primeiro grau do sexo feminino);⁴ artrite reumatoide; fibrilação atrial; doença renal crônica (diagnóstico prévio) e tabagismo [não tabagista e tabagista (foram considerados tabagistas os fumantes ou os que deixaram de fumar há menos de 2 anos)].⁸ Peso (kg) e altura (metros) foram aferidos em balança antropométrica. Pressão arterial sistólica (PAS) (em mmHg) foi medida nos membros superiores (após 5 minutos de repouso, em decúbito dorsal, com esfigmomanômetro oscilométrico automático, sendo considerada a medida mais alta entre os dois membros).⁹ Foi calculado o índice de massa corporal (IMC), considerando sobrepeso e obesidade como $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ e $> 30 \text{ kg/m}^2$, respectivamente.¹⁰
- 3. Exames laboratoriais** – No perfil lipídico, foram registrados dados sobre colesterol total (CT) (mg/dL) e colesterol HDL (HDL-c) (mg/dL) dos últimos 12 meses. O perfil lipídico foi considerado “alterado” se $CT \geq 240 \text{ mg/dL}$ e/ou $HDL-c < 40$.³

Aplicação dos escores de risco de DCV global em 10 anos

Score de Risco Framingham (ERF)

O ERF atribui o risco de acordo com as variáveis: gênero, idade, PAS, tratamento para HAS, tabagismo, DM, HDL-c e CT. Os dados obtidos no formulário padrão foram inseridos nas calculadoras eletrônicas, disponíveis na página do Framingham Heart Study.¹¹

Indivíduos com risco de doença cardiovascular global em 10 anos $\geq 20\%$ foram classificados como alto risco. Participantes sem perfil lipídico recente tiveram o risco estimado utilizando-se a calculadora que o substituiu pelo IMC.¹²

Artigo Original

Escore de Risco QRISK-2 (ERQ)

Esse escore atribui o risco de acordo com as variáveis: gênero, idade, etnia, tabagismo, DM, história familiar de DAC prematura, fibrilação atrial, tratamento para HAS, artrite reumatoide, doença renal crônica, relação CT/HDL e IMC. Foi utilizada a calculadora de risco disponível na página da base de dados ClinRisk,¹³ sendo classificado no alto risco os pacientes com probabilidade $\geq 20\%$ ¹⁴ (Tabela 1).

Participantes sem perfil lipídico recente tiveram o risco determinado pela técnica estatística de imputação múltipla de dados

Definição de critérios

Crítérios de inclusão

Foram incluídos indivíduos de ambos os gêneros, com idade entre 30 e 74 anos (maior intervalo de idade aceitável, comum aos dois escores), sem evidência de doença cardiovascular.

Crítérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes com DCV, pacientes fora do intervalo de idade estabelecido pelas calculadoras de RCV online, e/ou os indivíduos com informações insuficientes ou ilegíveis nos prontuários.

Análise estatística

As variáveis contínuas com distribuição normal (determinada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov) foram expressas como média e desvio padrão, e as categóricas como frequência absoluta e proporção. As hipóteses de associação foram verificadas pelo teste de Qui-quadrado (χ^2). As variáveis que mantiveram significância estatística pelo teste de χ^2 foram ajustadas por modelo de análise de regressão logística, que considerou a relação entre os 2 estratos de risco (baixo/moderado vs alto risco) como variáveis dependentes. Os ajustes dos modelos foram obtidos pelo método *backward stepwise*, com estimativa da razão de chances (OR).

A estatística Kappa foi utilizada para estabelecer uma medida quantitativa da magnitude da concordância entre os escores estudados. Fornece valores entre -1 e 1, e apresenta a seguinte classificação, segundo Landis e Kock:¹⁵ < 0 , sem concordância; 0-0,19, concordância pobre; 0,20-0,39, concordância razoável; 0,40-0,59, concordância moderada; 0,60-0,79, concordância alta; 0,80-0,99, concordância quase perfeita; 1, concordância perfeita. O valor de $p < 0,05$ foi considerado para significância estatística, e o cálculo foi realizado no software IBM SPSS® (Statistical Package for the Social Sciences), versão 22.0.

Aspectos éticos

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos – projeto de número 1973.8713.8.0000.0121 – e realizada após consentimento dos participantes e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Resolução CNS 196/96/MS).

Resultados

Durante o estudo, 120 pacientes foram avaliados e, desses, 74 constituíram a amostra final (33 pacientes apresentavam DCV e 13 encontravam-se fora do intervalo de idade estabelecido). O perfil sociodemográfico e clínico-laboratorial dessa amostra está apresentado na Tabela 2. Quatorze pacientes (19%) não possuíam dados recentes de perfil lipídico.

Após a estratificação de risco, houve predomínio do risco baixo/moderado em ambos os escores, sendo que a proporção de indivíduos classificados no estrato alto risco foi superior no ERF (33,7% vs 21,6%) (Figura 1).

Nos dois instrumentos utilizados, as porcentagens de indivíduos do gênero masculino, de cor branca, não tabagista, e com PAS e IMC elevados foram maiores no estrato de alto risco e semelhante entre os dois escores. Pacientes com DM prevaleceram no ERF, enquanto os idosos e hipertensos predominaram no ERQ, no mesmo estrato (Tabela 3).

A análise pelo Kappa (K) resultou em concordância moderada entre os dois escores de risco ($K = 0,519$; IC95% 0,386-0,652; $p < 0,001$).

Tabela 1 – Características das ferramentas para estratificação de risco cardiovascular em 10 anos

Escore	Localização/Estudos para derivação da ferramenta	Idade	Gênero	Variáveis	Desfechos	Risco
ERF, DCV total em 10 anos: 2 versões usadas; ERF com lipídeos e ERF pelo IMC (não laboratorial)	8491 participantes, Cidade de Framingham, Massachusetts, Estados Unidos da América do Norte, 12 anos de seguimento	30-74 anos	Masculino e feminino	Idade, gênero, PAS, tratamento para HAS, CT, HDL-c, DM, tabagismo, IMC	Risco em 10 anos para IAM, insuficiência coronariana, angina, AVEi, AVEh, DAOP, falência cardíaca	0-6% baixo; 6-20% moderado; $\geq 20\%$ alto risco
ERQ, DCV total em 10 anos	2,3 milhões participantes, Base de dados QRESEARCH (extraídos da atenção primária do Reino Unido), 5,7 anos de seguimento	25-84 anos	Masculino e feminino	Idade, gênero, etnia, código postal, tabagismo, DM, angina, história familiar de DAC prematura em parente de primeiro grau, DRC, FA, tratamento para HAS, AR, Razão CT / HDL-c, PAS, IMC	Risco em 10 anos para IAM, angina, DAC, AVE e AIT	0-10% baixo; 10-20% moderado; $\geq 20\%$ alto risco

ERF: escore de risco de Framingham; ERQ: escore de risco QRISK-2; IMC: índice de massa corporal; PAS: pressão arterial sistólica; HAS: hipertensão arterial sistêmica; CT: colesterol total; HDL-c: colesterol HDL; DM: Diabetes Mellitus; DAC: doença arterial coronariana; DRC: doença renal crônica; FA: fibrilação atrial; AR: artrite reumatoide; AVEi: acidente vascular encefálico isquêmico; AVEh: acidente vascular encefálico hemorrágico; AIT: acidente isquêmico transitório; DAOP: doença arterial obstrutiva periférica; IAM: infarto agudo do miocárdio.

FONTE: Framingham Heart Study¹¹ e ClinRisk¹³

Tabela 2 – Perfil sociodemográfico e clínico-laboratorial da amostra estudada, distribuído pelas variáveis contínuas e categóricas, Hospital Universitário, Florianópolis, Brasil, 2015

Variáveis Contínuas (n = 74)	Média (± DP)
Idade	53,2 (± 11,0)
PAS (mmHg)	141,52 (± 24,3)
IMC (kg/m ²)	28,4 (± 5,0)
Variáveis Contínuas (n = 60)	Média (± DP)
CT (mg/dl)*	195,46 (± 47,7)
HDL-c*	52,0 (± 14,4)
Variáveis Contínuas (n = 64)	Média (± DP)
Renda Familiar †	2073,1 (± 1267,1)
Variáveis Categóricas (n = 74)	Total (%)
Faixa etária geriátrica	21/74 (28,3)
Gênero Feminino	48/74 (64,8)
Cor Branca	68/74 (91,8)
Baixa Escolaridade	57/74 (77,0)
Tabagismo	10/74 (13,5)
PAS elevada	38/74 (51,3)
IMC Elevado	57/74 (77,0)
HAS em Tratamento	35/74 (47,2)
Feminino	23/48 (47,9)
Masculino	12/26 (46,1)
Geriátrico	13/21 (61,9)
Não geriátrico	22/53 (41,5)
Diabetes Mellitus	18/74 (24,3)
Feminino	8/48 (16,7)
Masculino	10/26 (38,5)
Geriátrico	8/21 (38,1)
Não geriátrico	10/53 (18,9)
Variáveis Categóricas (n = 64)	Total (%)
Alta Renda Familiar †	37/64 (57,8)

* 14 pacientes não apresentavam perfil lipídico recente; † 10 pacientes não divulgaram sua renda familiar; HU: Hospital Universitário; DP: desvio padrão; CT: colesterol total; HDL-c: fração HDL do colesterol; PAS: pressão arterial sistólica; IMC: índice de massa corporal; HAS: hipertensão arterial sistêmica.

Nos dois instrumentos, houve relação estatisticamente significativa entre o estrato de alto risco e as variáveis faixa etária geriátrica [ERF e ERQ ($p = 0,001$ e $p < 0,001$), respectivamente], gênero masculino [ERF e ERQ ($p < 0,001$ e $p = 0,01$)], hipertensos em tratamento [ERF e ERQ ($p < 0,001$ e $p < 0,001$)], diabéticos [ERF e ERQ ($p < 0,001$ e $p < 0,001$)], e naqueles com PAS elevada [ERF e ERQ ($p = 0,002$ e $p = 0,03$)] (Tabela 4). A OR foi elevada na presença dessas variáveis mencionadas, em ambos (ERF e ERQ), sendo esta relação estatisticamente significativa (Tabela 5). Nos dois escores, houve maior associação de DM com o alto risco e, no ERQ, observou-se também uma forte relação da HAS em tratamento e faixa etária geriátrica com estrato alto risco (Tabela 5).

A análise multivariada por regressão logística mostrou que gênero masculino teve um efeito sinérgico com HAS em tratamento no alto risco, obtido nos dois escores, e com faixa etária geriátrica somente no ERQ. A variável PAS foi excluída automaticamente do modelo final (Tabela 6).

Discussão

Os escores de estratificação de RCV são elaborados a partir de estudos de coorte de bases populacionais, via modelo de análise de regressão logística. A estimativa de risco pode ser influenciada por diversos fatores, como o ano calendário, região geográfica, número de visitas ao médico assistente, tempo de seguimento dos pacientes, qualidade do preenchimento dos dados, e prevalência dos fatores de risco de DCV. Dessa forma, a concordância entre os escores e, consequentemente, a distribuição dos indivíduos entre os estratos de risco, pode variar substancialmente conforme o escore utilizado,¹⁴ o que foi evidenciado no presente estudo. Observamos concordância moderada ($p < 0,001$) entre os ERF e ERQ na estimativa de RCV global em 10 anos, resultado consistente com outros trabalhos semelhantes na literatura.^{14,16} No entanto, um estudo comparativo entre escores de risco norte-americanos e europeus, aplicado em população latino-americana, evidenciou concordância fraca.¹⁷ Deste modo, a escolha de um escore não calibrado para a população brasileira pode implicar em decisões terapêuticas distintas.

A estimativa de RCV resulta do somatório do peso atribuído a cada fator de risco, e do efeito multiplicativo entre esses fatores. Dada à complexidade destas interações, a estimativa intuitiva do risco geralmente resulta em subestimação ou superestimação dos dados, cabendo aos escores de risco o papel de identificar estas associações.³ No presente estudo, o ERF mostrou chance de alto risco catorze vezes maior para os indivíduos do gênero masculino, quando associado à faixa etária geriátrica (OR 14,25; IC 95% 2,65-76,74; $p = 0,002$). O aumento na chance de alto risco também foi observado ao aplicar o ERQ, tanto para os homens (OR 9,56; IC 95% 1,27-71,78; $p = 0,028$) como para os hipertensos (OR 19,22; IC 95% 1,76-210,41; $p = 0,015$), quando associadas à faixa etária geriátrica, o que demonstrou a existência de efeito sinérgico entre esses fatores de risco. A concordância moderada entre os 2 escores utilizados nesse estudo pode ser atribuída, em parte, a esses resultados, e são compatíveis com a literatura.^{5,18}

Houve concordância entre os algoritmos dos escores estudados ao agruparem indivíduos do gênero masculino, com PAS e IMC elevados no alto risco, como pôde ser observado pela maior proporção dessas categorias no estrato. O ERQ valorizou mais os idosos e hipertensos, pois observamos maior proporção desses no alto risco nesse escore (68,6% e 97,5%, respectivamente). Como o ERQ aceita uma faixa etária de maior amplitude para o cálculo de risco (25-84 anos) em comparação com o ERF, é atribuído maior peso à idade, o que explica a maior proporção observada de idosos no alto risco, quando comparado ao ERF. A HAS seguiu a mesma tendência, por ter uma relação direta e linear com a idade.⁹

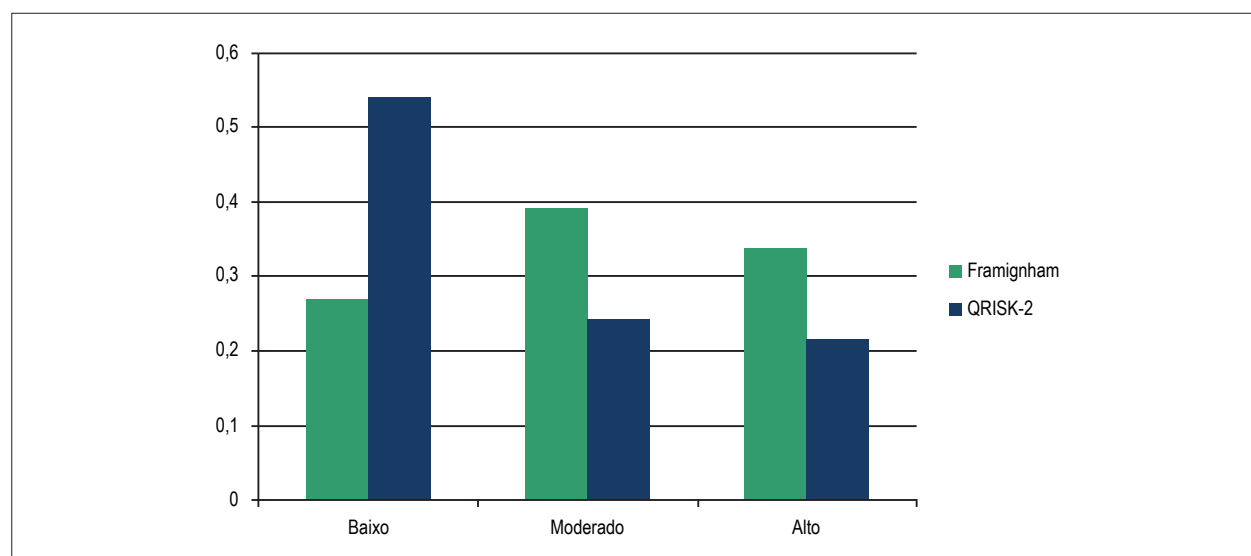


Figura 1 – Estratificação de risco cardiovascular global em 10 anos. Hospital Universitário, Florianópolis, SC, Brasil, 2015.

O fator de risco que mais contribuiu, individualmente, para a maior chance de alto risco foi DM [ERF e ERQ (OR 9,53 e 16,03, respectivamente); $p < 0,001$], sinalizando a necessidade da identificação e controle desta doença. Contudo, a proporção de diabéticos foi maior nos estratos de baixo/moderado risco, indo de encontro à recomendação do Adult Treatment Panel III e da Sociedade Brasileira de Cardiologia, que consideram o DM como equivalente à doença coronariana e, portanto, de alto RCV.^{4,19} Estudos prospectivos no Reino Unido questionam essa recomendação, e sugerem que o DM seja avaliado de acordo com a idade de início e duração da doença, para estratificação de risco e tratamento apropriado.²⁰ Uma revisão sistemática aponta que os escores de RCV disponíveis na atualidade são capazes de estratificar o risco nestes pacientes, quando comparados a instrumentos específicos para o DM, e podem ser usados na tomada de decisão. Porém, se o objetivo do médico é calcular o risco, como parte de uma estratégia preventiva para motivar os pacientes a mudarem seu comportamento e aderirem ao tratamento, uma avaliação clínica individual sem o uso de instrumentos dominados por variáveis não modificáveis e exames laboratoriais, pode ser a mais adequada.²¹

A análise bivariada mostrou que a faixa etária geriátrica e o gênero masculino associaram-se ao alto risco em ambas as ferramentas. A progressão da idade contribui de maneira independente para o aumento do RCV a cada década de vida, e está relacionada a outras condições, tais como obesidade, HAS em tratamento, diabetes e dislipidemia.²² O gênero masculino é uma variável independente no risco de doença coronariana, uma frequente manifestação inicial de DCV, fenômeno observado em diversos estudos populacionais.^{12,23,24} A associação observada, nos dois instrumentos, de HAS em tratamento, PAS elevada e DM com o alto risco, é consonante com um estudo de casos-controle realizado em vários países que identificou esses fatores como responsáveis por grande parcela do risco atribuído ao infarto agudo do miocárdio

(IAM).²⁵ Isso mostra que a adoção de medidas preventivas e terapêuticas básicas podem ser generalizadas para diferentes populações, com a finalidade de prevenir novos casos de IAM prematuro. Ainda, esses achados podem justificar o uso de ambos os escores de risco estudados, mesmo não sendo calibrados para a população brasileira, como elemento auxiliar para tomada de decisão na atenção primária.

O maior número de pacientes classificados no alto risco pelo ERF em comparação com RQ (33,7% versus 21,6%) é consistente com um estudo no Reino Unido, o qual sugere que esse escore pode superestimar o risco em 5% daquela população.⁵ Ao comparar o uso de ferramentas norte-americanas na população do Reino Unido, um trabalho mostrou que o resultado foi superestimado em 25 a 115%, dependendo do escore utilizado. A razão para essa diferença pode ser variada, pois essas ferramentas foram derivadas há décadas, de uma coorte predominantemente formada por homens brancos, quando a prevalência de DCV nos Estados Unidos era superior a atual.⁶

A ferramenta QRISK-2 é derivada de uma coorte atual e heterogênea do Reino Unido, em um período de declínio na prevalência de DCV, o que pode explicar a menor proporção de pacientes no estrato de alto risco encontrado na aplicação desse escore.⁵ Outros fatores incluem a influência de terapias preventivas vigentes (aspirina, drogas hipolipemiantes e medicação anti-hipertensiva), as quais reduzem a incidência de DCV e modificam a relação quantitativa entre os fatores de risco e os eventos cardiovasculares, de forma imprevisível, contribuindo para a menor concordância entre as ferramentas.⁶

A elevada proporção de indivíduos no alto risco nos dois escores utilizados pode ser atribuída às características da amostra, constituída de pacientes atendidos em um hospital universitário, que recebe pacientes de maior complexidade referenciados da atenção primária.

Tabela 3 – Distribuição (frequências relativa e absoluta) das variáveis independentes no estrato alto risco para doenças cardiovasculares, Hospital Universitário, Florianópolis, Brasil, 2015

Variáveis	Alto Risco	
	Framingham (n = 25), %[n]	QRISK-2 (n = 16) %[n]
Idade		
Não geriátrico	48,0 [12]	31,3 [5]
Geriátrico	52,0 [13]	68,6 [11]
Gênero		
Masculino	64,0 [16]	62,5 [10]
Feminino	36,0 [9]	37,5 [6]
Cor		
Branco	100 [25]	100,0 [16]
Não Branco	0,0 [0]	0,0 [0]
HAS em tratamento		
Não	24,0 [6]	12,5 [2]
Sim	76,0 [19]	97,5 [14]
HF DCP		
Não	72,0 [18]	62,5 [10]
Sim	28,0 [7]	37,5 [6]
Tabagismo		
Não	88,0 [22]	87,5 [14]
Sim	12,0 [3]	12,5 [2]
Diabetes Mellitus		
Não	52,0 [13]	68,8 [11]
Sim	48,0 [12]	31,3 [5]
PAS		
Normal	24,0 [6]	25,0 [4]
Elevada	76,0 [19]	75,0 [12]
IMC		
Normal	16,0 [4]	18,8 [3]
Elevado	84,0 [21]	81,3 [13]

*Valores entre colchetes indicam o número absoluto de participantes. HU: Hospital Universitário; DCV: doença cardiovascular; HAS: hipertensão arterial sistêmica; HF DCP: história Familiar de doença coronariana prematura em parente de 1º grau; PAS: pressão arterial sistólica; IMC: índice de massa corporal.

Neste estudo, o predomínio da faixa etária não geriátrica (71,6%) e do gênero feminino (64,86%) é semelhante ao observado em outras casuísticas nesse ambulatório,^{26,27} e em outro hospital universitário brasileiro.²⁸ O predomínio de indivíduos brancos (91,9%) é compatível com o censo de 2010 realizado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), que observou proporção semelhante no município (94,47%).²⁹

A baixa condição socioeconômica (baixa renda, pouca escolaridade e/ou residência em região pobre) é considerada um fator de risco psicossocial para a DCV, que dificulta a adesão a estilo de vida saudável, bem como a orientações e tratamento. O presente estudo observou predomínio de pacientes com baixa escolaridade, o que é consistente com

outro trabalho realizado nesse ambulatório, o qual mostrou associação entre essa com a maior chance de desenvolver HAS. A maior proporção de indivíduos com alta renda pode estar associada a viés de informação, devido ao caráter pessoal e constrangimento associado a esse questionamento.

Um estudo australiano³⁰ relacionou o alto RCV com áreas de baixo nível socioeconômico, sugerindo que essa associação pode ser usada na detecção precoce e manejo adequado de indivíduos em alto risco. Esta proposta teve bons resultados no Reino Unido, com a adoção do QRISK-2 associado ao índice Townsend (que identifica a região pelo código postal), o qual poderia ser adaptado ao Brasil, onde as unidades de saúde da atenção primária também são distribuídas por áreas estratégicas.

Tabela 4 – Análise bivariada (frequências relativas e absoluta) das variáveis independentes no estrato de alto risco, Hospital Universitário, Florianópolis, Brasil, 2015

Variáveis	Amostra (%) [n=74]	Alto Risco			
		Framingham		QRISK-2	
		χ²	p†	χ²	p†
Idade					
Não geriátrico	71,6 [53]	10,36	0,001	16,37	< 0,001
Geriátrico	28,4 [21]				
Gênero					
Masculino	35,1 [26]	13,80	< 0,001	6,70	0,01
Feminino	64,9 [48]				
Cor					
Branco	91,9 [68]	††	††	1,80	0,18
Não Branco	8,1 [6]				
HAS em tratamento					
Não	52,7 [39]	12,47	< 0,001	13,23	< 0,001
Sim	47,3 [35]				
HF DCP					
Não	20,3 [15]	††	††	3,75	0,53
Sim	79,7 [59]				
Tabagismo					
Não	86,5 [64]	0,74	0,78	0,18	0,89
Sim	13,5 [10]				
Diabetes					
Não	75,7 [56]	15,71	< 0,001	21,88	< 0,001
Sim	24,3 [18]				
PAS					
Normal	48,6 [36]	9,18	0,002	4,57	0,03
Elevada	51,4 [38]				
IMC					
Normal	23,0 [17]	1,03	0,30	0,20	0,65
Elevado	77,0 [57]				

*Valores entre colchetes indicam o número absoluto de participantes. † teste de qui-quadrado; †† Variáveis não previstas na estratificação de risco pelo Framingham. HU: Hospital Universitário; HAS: hipertensão arterial sistêmica; HF DCP: história familiar de doença coronariana prematura em parente de 1º Grau; PAS: pressão arterial sistólica; IMC: índice de massa corporal.

Tabela 5 – Variáveis independentes e chance de alto risco, Hospital Universitário, Florianópolis, Brasil, 2015.

Variáveis	Escore					
	Framingham			Q-RISK 2		
	OR	IC 95%	p*	OR	IC 95%	p*
Baixo/Moderado vs Alto risco						
Gênero masculino	6,93	2,37-20,25	< 0,001	4,37	1,365-14,02	0,013
Faixa etária geriátrica	5,55	1,86-16,52	0,002	10,56	3,002-37,14	< 0,001
HAS em tratamento	6,53	2,18-19,52	0,001	12,33	2,552-59,60	0,002
PAS elevada	5,00	1,69-14,76	0,004	3,69	1,064-12,81	0,04
Diabetes mellitus	9,53	2,83-32,06	< 0,001	16,03	4,283-59,98	< 0,001

* Análise por Regressão Logística. OR: razão de chances; IC: intervalo de confiança; HAS: hipertensão arterial sistêmica; PAS: pressão arterial sistólica.

Tabela 6 – Análise multivariada entre os estratos de risco e as variáveis independentes. Hospital Universitário, Florianópolis, Brasil, 2015

Variáveis	Escore					
	Framingham			Q-RISK 2		
	OR	IC 95%	p*	OR	IC 95%	p*
Baixo/Moderado x Alto risco						
Gênero masculino	14,25	2,65-76,74	0,002	9,56	1,27-71,78	0,028
Faixa etária geriátrica	4,74	1,19-18,89	0,028	19,58	2,69-142,78	0,003
HAS em tratamento	10,79	1,88-61,88	0,008	19,22	1,76-210,41	0,015
PAS elevada†	-	-	-	-	-	-
Diabetes mellitus	3,52	0,81-15,26	0,092	9,98	1,58-62,98	0,014

* Análise de Regressão Logística; †A variável PAS elevada foi removida automaticamente do modelo. HU: Hospital Universitário; OR: razão de chances; HAS: hipertensão arterial sistêmica; PAS: pressão arterial sistólica; IC: intervalo de confiança.

A elevada proporção de indivíduos com HAS, PAS elevada, sobrepeso/obesidade e DM observada nessa instituição, reflete sua posição como centro de referência, e corrobora a importância desses fatores de risco modificáveis na população avaliada, sugerindo o incentivo de medidas de saúde pública com enfoque nesses fatores.

A proporção de indivíduos sem perfil lipídico recente foi considerável (19%), o que dificulta a utilização de escores que necessitam desse parâmetro laboratorial. Gaziano et al.³¹ verificaram que o cálculo do RCV com fatores de risco de fácil obtenção - pressão arterial, tratamento de hipertensão, nível socioeconômico, tabagismo, IMC e antecedentes familiares de DM - é capaz de estimar o RCV de forma tão eficaz quanto os testes laboratoriais, o que é relevante para regiões com recursos escassos. Os autores também sugerem que o sedentarismo, um importante fator de risco de DCV, pode ser incluído nos escores de risco, por ser influenciado pelo comportamento, sendo passível de intervenção, e dada a crescente prevalência mundial de sobrepeso/obesidade. Tal fato torna-se evidente ao observarmos elevada proporção de sobrepeso/obesidade [77,0% (57/74)] no presente estudo.

Limitações, contribuições e perspectivas futuras

A amostragem por conveniência deste estudo pode não representar o comportamento observado na população geral. A casuística limitada dificultou a avaliação do comportamento do DM e PAS elevada quando associado às demais variáveis na análise multivariada.

Este trabalho explorou as características de dois instrumentos usados para estratificação do RCV em pacientes atendidos em um ambulatório de Medicina Interna de um Hospital Universitário. No futuro, estas informações poderão ser úteis para o desenvolvimento de instrumentos de prevenção cardiovascular, voltados à realidade local.

Conclusão

Na população estudada, houve concordância moderada entre ERF e ERQ na estimativa de RCV global em 10 anos.

Os escores de risco estudados atribuem diferentes pesos a distintas variáveis, as quais podem ter efeito sinérgico e comportamento influenciado pela população na qual foram originados. É importante reconhecer esse fato na prática clínica, bem como a necessidade de escores calibrados para a população brasileira.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Garcia GT, Stamm AMNF, Rosa AC, Marasciulo AC, Marasciulo RC, Battistella C, Remor AAC; Obtenção de dados: Garcia GT, Stamm AMNF, Rosa AC, Marasciulo RC, Battistella C, Remor AAC; Análise e interpretação dos dados e Análise estatística: Garcia GT, Stamm AMNF, Rosa AC, Marasciulo AC, Marasciulo RC; Redação do manuscrito: Garcia GT, Stamm AMNF, Rosa AC; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Garcia GT, Stamm AMNF, Rosa AC, Marasciulo AC.

Potencial conflito de interesses

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. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, et al. Explaining the decrease in US deaths from coronary disease, 1980–2000. *N Engl J Med.* 2007;356(23):2388-98.
3. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. [IV Brazilian Guidelines on Dyslipidemias and Prevention of Atherosclerosis]. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101(4 Suppl 1):1-20.
4. Simão AF, Prêcoma DB, Andrade JP, Correa Filho H, Saraiva JF, Oliveira GM; Brazilian Society of Cardiology. I cardiovascular prevention guideline of the Brazilian Society of Cardiology - executive summary. *Arq Bras Cardiol.* 2014;102(5):420-31.
5. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, May M, Brindle P. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ.* 2007;335(7611):136.
6. DeFilippis AP, Young R, Carrubba CJ, McEvoy JW, Budoff MJ, Blumenthal RS, et al. An analysis of calibration and discrimination among multiple cardiovascular risk scores in a modern multiethnic cohort. *Ann Intern Med.* 2015;162(4):266-75.
7. Brasil, Ministério do Trabalho e Emprego. Salário Mínimo. Brasília;2014. [Internet]. [Citado em 2014 nov 07]. Disponível em: <http://portal.mte.gov.br/sal-minimo/>.
8. Issa JS. Tabagismo. In: Nobre F, Serrano Jr CV. (editores). *Tratado de cardiologia SOCESP*. São Paulo: Manole; 2005. p. 327-34.
9. 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.
10. World Health Organization.(WHO). Obesity and overweight [Internet]. [Cited in em 2015 Nov 07]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
11. Framingham Heart Study. Cardiovascular Disease (10-year risk) Framingham (USA). [Internet]. [Cited in 2015 Nov 07]. Available from: <https://www.framinghamheartstudy.org/risk-functions/cardiovascular-disease/10-year-risk.php>
12. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008;117(6):743-53.
13. ClinRisk Ltd. QRISK2-2015 Risk Calculator . Nottingham University (England, UK). [Internet]. [Cited in 2015 Nov 07]. Available from: <http://www.qrisk.org/index.php>
14. Collins GS, Altman A. Predicting the 10 year risk of cardiovascular disease in the United Kingdom: independent and external validation of an updated version of QRISK2. *BMJ.* 2012;344:e4181.
15. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 1977;33(1):159-74.
16. van Staa TP, Gulliford M, Ng ES, Goldacre B, Smeeth L. Prediction of cardiovascular risk using Framingham, ASSIGN and QRISK2: how well do they predict individual rather than population risk? *PLoS One.* 2014;9(10):e106455.
17. Bazo-Alvarez JC, Quispe R, Peralta F, Poterico JA, Valle GA, Burroughs M, et al; PERU MIGRANT Study; CRONICAS Cohort Study Group. Agreement between cardiovascular disease risk scores in resource-limited settings: evidence from 5 Peruvian sites. *Crit Pathw Cardiol.* 2015;14(2):74-80.
18. D'Agostino RB Sr, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P; CHD Risk Prediction Group. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA.* 2001;286(2):180-7.
19. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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) final report. *Circulation.* 2002;106(25):3143-421.
20. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Lennon L, Sattar N. Impact of diabetes on cardiovascular disease risk and all-cause mortality in older men: influence of age at onset, diabetes duration, and established and novel risk factors. *Arch Intern Med.* 2011;171(5):404-10.
21. Chamnan P, Simmons RK, Sharp SJ, Griffin SJ, Wareham NJ. Cardiovascular risk assessment scores for people with diabetes: a systematic review. *Diabetologia.* 2009;52(10):2001-14.
22. Savji N, Rockman CB, Skolnick AH, Guo Y, Adelman MA, Riles T, et al. Association between advanced age and vascular disease in different arterial territories: a population database of over 3.6 million subjects. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(16):1736-43.
23. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mähönen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10 year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet.* 1999;353(9164):1547-57.
24. Kappert K, Böhm M, Schmieder R, Schumacher H, Teo K, Yusuf S, et al; ONTARGET/TRANSCEND Investigators. Impact of sex on cardiovascular outcome in patients at high cardiovascular risk: analysis of the Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease (TRANSCEND) and the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global End Point Trial (ONTARGET). *Circulation.* 2012;126(8):934-41.
25. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004;364(9438):937-52.
26. Carvalho GD. Estimativa de risco coronariano em uma população geriátrica e não-geriátrica [Trabalho de Conclusão de Curso]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina; 2012.
27. Moreira, RA. Estratificação de risco de doença arterial coronariana pelo score de Framingham [Trabalho de Conclusão de Curso]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina; 2012.
28. Cabral PC, Melo AM, Amado TC, Santos RM. Anthropometric and dietetic evaluation of hypertensive outpatients from a university hospital. *Rev Nutr Campinas* 2003;16(1):61-71.
29. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. (IBGE). Cidades@. [Internet]. [Citado em 2015 out 13]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/cidadesat/topwindow.htm?1>
30. Bagheri N, Gilmour B, McRae I, Konings P, Dawda P, Del Fante P, et al. Community cardiovascular disease risk from cross-sectional general practice clinical data: a spatial analysis. *Prev Chronic Dis* 2015;12:E26.
31. Gaziano TA, Young CR, Fitzmaurice G, Atwood S, Gaziano JM. Laboratory-based versus non-laboratory-based method for assessment of cardiovascular disease risk: the NHANES I follow-up study cohort. *Lancet.* 2008;371(9616):923-31.

Lançamento

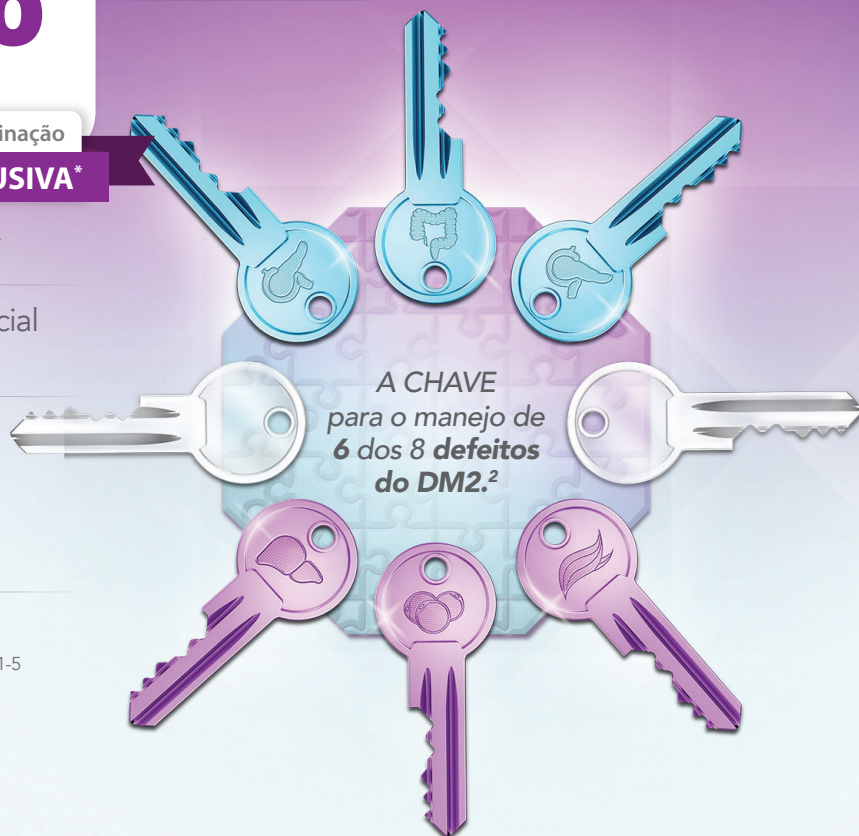
Nesina Pio*

alogliptina+pioglitazona

Combinação
EXCLUSIVA*

Agora em
combinação
com Pioglitazona¹

- * **Redução rápida** e potente da HbA1c^{3**}
- * **Eficácia** em terapia de combinação inicial ou em adição a metformina^{3-5***}
- * **Mecanismo de ação complementar:**
 - Melhora a função das células β^4
 - Melhora a resistência insulínica⁴
 - Retarda o uso da insulina^{5****}
- * **Comodidade posológica:** Sinergia de ação com um único comprimido ao dia¹⁻⁵



Sinergia de ação em
um **ÚNICO** comprimido¹⁻⁵



POSOLOGIA CÔMODA¹
1x ao dia



PREÇO ACESSÍVEL

em todas as farmácias, sem necessidade de cadastro em programas de desconto ou quantidade mínima de compra.⁶

**Caixas com
30 comprimidos¹**

* Única associação de alogliptina e pioglitazona registrada no Brasil: IMS Health. Auditoria Pharmaceutical market Brasil. Dezembro/2016
** Comparado a terapia de Pioglitazona + Metformina após 52 semanas
*** Terapia combinada como 2ª ou 3ª linha de tratamento.
**** Proporcionado pela sua ação de redução nos níveis da HbA1c

Referências bibliográficas: 1. Nesina Pio[®] [bula]. São Paulo. Takeda Pharma Ltda. 2. Triplitt C, et al. Pioglitazone and alogliptin combination therapy in type 2 diabetes: a pathophysiologically sound treatment. *Vac Health Risk Manag.* 2010;6:671-90. 3. Bosi E, et al. Alogliptin as a third oral antidiabetic drug in patients with type 2 diabetes and inadequate glycaemic control on metformin and pioglitazone: a 52-week, randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group study. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(12):1088-96. 4. Van realte DH, et al. The effect of alogliptin and pioglitazone combination therapy on various aspects of β -cell function in patients with recent-onset type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(1):565-74. 5. Rosenstock et al. Initial combination therapy with alogliptin and pioglitazone in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2010;33(11):2406-8. 6. Lista de Preço. Revista ABC Farma, 2017.

NESINA PIO, (alogliptina + cloridrato de pioglitazona) - USO ADULTO - via oral. **Apresentações:** comprimidos revestidos 25 mg + 15 mg ou 25 mg + 30 mg (alogliptina + pioglitazona). **Indicações:** para pacientes com 18 anos ou mais com diabetes mellitus tipo 2 como adjuvante à dieta e exercícios para melhorar o controle glicêmico em pacientes inadequadamente controlados com pioglitazona isoladamente, e para os quais a metformina é inapropriada devido a contraindicações ou intolerância; e em combinação com metformina (terapia de combinação tripla). **Contraindicações:** hipersensibilidade a alogliptina ou pioglitazona ou a qualquer um de seus excipientes; em pacientes com insuficiência cardíaca Classes III ou IV de (NYHA). **Advertências e Precauções:** não deve ser utilizado para o tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 1 ou para o tratamento da cetoacidose diabética. Existem relatos pós-comercialização de pancreatite aguda. Se houver suspeita de pancreatite, Nesina Pio deve ser descontinuado. Cautela ao associar Nesina Pio com agentes que sabidamente causam hipoglicemia como insulina e sulfonilureias. Dose menor de insulina ou sulfonilureia pode ser necessária. Pode ocorrer retenção de fluidos e insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Pacientes com ICC devem ser monitorados e o tratamento com Nesina Pio deve ser interrompido no caso de piora dos sintomas; estudos observacionais de longa duração não encontram aumentos significativos do risco de câncer de bexiga em pacientes diabéticos utilizando pioglitazona. No entanto, dados de estudo de curta duração sugerem a possibilidade de um pequeno aumento no risco de câncer de bexiga. Nesina Pio não deve ser iniciada em pacientes com câncer de bexiga; o tratamento com Nesina Pio deve ser iniciado com cautela em pacientes com aumento dos níveis das enzimas hepáticas ou evidência de doença hepática; foi observado aumento de peso relacionado à dose de pioglitazona isoladamente ou em combinação com outros antidiabéticos orais; pioglitazona pode causar reduções nos níveis de hemoglobina e hematócrito. Pacientes com síndrome do ovário policístico podem retomar a ovulação após o tratamento com pioglitazona. Os pacientes devem, portanto, estar conscientes do risco de gravidez; Nesina Pio é categorizado como risco C e não deve ser usado durante a gravidez. Nesina Pio não deve ser administrado em mulheres em fase de amamentação. **Interações medicamentosas:** Um inibidor de CYP2C8 (como genfibrozil) pode elevar a ASC de pioglitazona e um indutor de CYP2C8 (como rifampicina) pode reduzir a ASC de pioglitazona. A pioglitazona não afeta a farmacocinética ou farmacodinâmica da digoxina, varfarina, fenciclidina ou metformina, e em coadministração com sulfonilureias não parece afetar a farmacocinética da sulfonilureia. Hipoglicemia pode ocorrer quando pioglitazona é administrada com sulfonilureia ou insulina. **Reações adversas:** edema, aumento de peso corporal, redução dos níveis de hemoglobina e hematócrito, aumento da creatinina quinase (creatinafosfoquinase), insuficiência cardíaca, disfunção hepatocelular, edema macular, fraturas ósseas em mulheres, infecção do trato respiratório superior, sinusite, insônia, distúrbios visuais, câncer de bexiga, cefaleia, dor abdominal, doença de refluxo gastroesofágico, prurido, erupção cutânea. **Posologia e modo de usar:** Um comprimido (25 mg + 15 mg ou 25 mg + 30 mg) uma vez ao dia. Pode ser administrado com ou sem alimentos. Em pacientes com insuficiência renal moderada e grave ajuste de dose é necessário por causa da alogliptina. Este medicamento não deve ser partido ou mastigado. MS -1.0639.0274. **SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. MEDICAMENTO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. NP_1115_0716_VPS.**

CONTRAINDICAÇÃO: insuficiência cardíaca Classes III ou IV de (NYHA). **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** hipoglicemia pode ocorrer quando administrado com sulfonilureia ou insulina.

EM CASO DE DÚVIDAS LIGUE GRATUITAMENTE
SAC: 0800-7710345
www.takedabrasil.com/br

Takeda Pharma Ltda.
Rua do Estilo Barroco, 721 - 04709-011 - São Paulo - SP
Mais informações poderão ser obtidas diretamente com o nosso Departamento
de Assuntos Científicos ou por meio de nossos representantes.
Este material é de uso exclusivo médico.
BR/ALOMNP/1611/0009



Efeitos de uma Sessão de Exercício Resistido em Diferentes Volumes sobre Adaptações Endoteliais em Animais Saudáveis

Effects of a Single Bout of Resistance Exercise in Different Volumes on Endothelium Adaptations in Healthy Animals

Marcelo Mendonça Mota,^{1,2} Tharciano Luiz Teixeira Braga da Silva,^{1,2} Fabricio Nunes Macedo,^{1,2} Thássio Ricardo Ribeiro Mesquita,¹ Lucindo José Quintans Júnior,¹ Valter Joviniano de Santana-Filho,¹ Sandra Lauton-Santos,¹ Márcio Roberto Viana Santos¹

Universidade Federal de Sergipe;¹ Curso de Educação Física da Faculdade Estácio de Sergipe (Estácio/FASE),² Aracaju, SE – Brasil

Resumo

Fundamentos: O exercício resistido (ER) tem sido recomendado para pacientes com doenças cardiovasculares. Recentemente, alguns estudos demonstraram que a intensidade de uma sessão de ER exerce um efeito sobre a disfunção endotelial. No entanto, não há dados sobre os efeitos de diferentes volumes de ER sobre a função endotelial.

Objetivo: O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos de diferentes volumes de ER, realizados em uma única sessão, sobre a vasodilatação dependente do endotélio e síntese de óxido nítrico (NO) em artéria mesentérica de animais saudáveis.

Métodos: Ratos Wistar machos foram divididos em três grupos: Controle (Ct); baixo volume (BV, 5 séries x 10 repetições) e alto volume de ER (AV, 15 séries x 10 repetições). Foi estabelecida a intensidade de 70% do teste de repetição máxima. Após o protocolo de exercício, anéis de artéria mesentérica foram utilizados na avaliação da reatividade vascular, e outras artérias mesentéricas foram preparadas para a detecção da produção de NO por fluorescência com para o DAF-FM. A resposta à insulina pela síntese de NO foi avaliada estimulando-se os anéis vasculares com insulina (10nM).

Resultados: A resposta máxima do relaxamento induzido por insulina foi aumentada somente no grupo AV em comparação ao grupo Ct. Além disso, a inibição da síntese do NO (L-NAME), aboliu completamente o relaxamento vascular induzido por insulina em ratos exercitados. A produção de NO mostrou um aumento dependente do volume no endotélio e no músculo liso. No endotélio, apenas os grupos Ct e BV mostraram aumento significativo na síntese de NO quando comparado aos seus respectivos grupos sob condição basal. No entanto, no músculo liso, a fluorescência foi aumentada em todos os grupos quando comparados aos seus respectivos grupos sob a condição basal.

Conclusões: Nossos resultados sugerem que uma única sessão de ER foi capaz de promover adaptações no endotélio vascular. Além disso, nós observamos que este efeito é volume-dependente e o volume de 15 séries x10 repetições induziu o maior aumento na síntese de NO. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(5):436-442)

Palavras-chave: Exercício; Endotélio; Condicionamento Físico Animal; Músculo Liso Vascular; Óxido Nítrico; Vasodilatação; Ratos.

Abstract

Background: Resistance exercise (RE) has been recommended for patients with cardiovascular diseases. Recently, a few studies have demonstrated that the intensity of a single bout of RE has an effect on endothelial adaptations to exercise. However, there is no data about the effects of different volumes of RE on endothelium function.

Objective: The aim of the study was to evaluate the effects of different volumes of RE in a single bout on endothelium-dependent vasodilatation and nitric oxide (NO) synthesis in the mesenteric artery of healthy animals.

Methods: Male Wistar rats were divided into three groups: Control (Ct); low-volume RE (LV, 5 sets x 10 repetitions) and high-volume RE (HV, 15 sets x 10 repetitions). The established intensity was 70% of the maximal repetition test. After the exercise protocol, rings of mesenteric artery were used for assessment of vascular reactivity, and other mesenteric arteries were prepared for detection of measure NO production by DAF-FM fluorescence. Insulin responsiveness on NO synthesis was evaluated by stimulating the vascular rings with insulin (10 nM).

Results: The maximal relaxation response to insulin increased in the HV group only as compared with the Ct group. Moreover, the inhibition of nitric oxide synthesis (L-NAME) completely abolished the insulin-induced vasorelaxation in exercised rats. NO production showed a volume-dependent increase in the endothelial and smooth muscle layer. In endothelial layer, only Ct and LV groups showed a significant increase in NO synthesis when compared to their respective group under basal condition. On the other hand, in smooth muscle layer, NO fluorescence increased in all groups when compared to their respective group under basal condition.

Conclusions: Our results suggest that a single bout of RE promotes vascular endothelium changes in a volume-dependent manner. The 15 sets x 10 repetitions exercise plan induced the greatest levels of NO synthesis. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(5):436-442)

Keywords: Exercise; Endothelium; Physical Conditioning, Animal; Muscle, Smooth, Vascular; Nitric Oxide; Vasodilatation; Rats.

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

Correspondência: Márcio Roberto Viana dos Santos PhD •

Departamento de Fisiologia, Universidade Federal de Sergipe. Av Marechal Rondon s/n, Roza Elze. CEP 49100-000, São Cristóvão, SE – Brasil

E-mail: marcio@infonet.com.br

Artigo recebido em 12/05/2016, revisado em 01/11/2016, aceito em 19/12/2016

DOI: 10.5935/abc.20170060

Introdução

A atividade física induz, sistematicamente, as adaptações fisiológicas do endotélio, contribuindo para o controle local do tônus vascular.¹ Além disso, os efeitos benéficos do exercício físico regular sobre o tônus simpático e parassimpático,² coagulação sanguínea,³ contratilidade do miocárdio⁴ e liberação de fatores relaxantes derivados do endotélio⁵ podem melhorar a saúde cardiovascular e reduzir o risco de doenças.

Atualmente, o exercício físico é uma das principais ferramentas não-farmacológicas na manutenção de uma vida saudável. Seus efeitos envolvem a exposição recorrente as mudanças na hemodinâmica cardiovascular promovidas pelas sessões de atividade física. Em resposta ao exercício agudo, várias vias intra- e extracelulares são ativadas para aumentar o fluxo sanguíneo nos músculos ativos.^{6,7} No início do exercício, a ação mecânica do músculo esquelético cria uma “bomba” muscular, que provoca um aumento imediato no fluxo sanguíneo.^{7,8} Essa mudança abrupta no fluxo sanguíneo em direção aos tecidos mobilizados no exercício promove uma redução no fluxo à região visceral, fenômeno conhecido como hiperemia induzida pelo exercício.^{7,8}

Diversas evidências apontam que a distensão na parede vascular, juntamente com o fluxo pulsátil, hipóxia intermitente e liberação de catecolaminas são fatores essenciais para a produção de óxido nítrico (NO) durante uma sessão de exercício.⁹⁻¹¹ Recentemente, nosso grupo demonstrou que uma sessão de exercício resistido induz um efeito dependente da intensidade do exercício sobre a síntese de NO e o relaxamento vascular em artérias mesentéricas de ratos saudáveis.^{12,13} A artéria mesentérica regula 20% do fluxo sanguíneo e participa ativamente na resistência periférica total e, portanto, está diretamente envolvida nas mudanças vasculares promovidas pelo exercício.⁹

Além disso, nosso grupo também demonstrou recentemente uma forte e positiva relação entre a magnitude das alterações vasculares induzidas pelo exercício e a intensidade do exercício.¹² No entanto, a prescrição de exercício depende de dois aspectos – intensidade e volume de exercício. O volume de exercício afeta diretamente a demanda de oxigênio e de outros nutrientes na tentativa de se recuperar do estresse promovido pelas consecutivas contrações musculares. Portanto, é de se esperar que mudanças no volume de treinamento promovam diferentes adaptações vasculares, i.e., quanto maior o volume de exercícios, maior a demanda metabólica.

Em adição, não existem estudos que investiguem as adaptações vasculares agudas de diferentes volumes do exercício resistido. Essa informação poderia orientar a prescrição do treinamento de longa duração nas doenças cardiovasculares. Assim, nosso estudo teve como objetivo avaliar a influência do volume do exercício resistido sobre a vasodilatação dependente do endotélio e, a síntese de NO na artéria mesentérica de animais saudáveis.

Métodos

Animais

Vinte e quatro ratos Wistar machos (250-350 g, 8-10 semanas) foram usados em todos os experimentos. Os ratos

foram divididos aleatoriamente em três grupos: controle (Ct, n = 8), baixo volume (BV, n = 8) e alto volume de exercício de resistência (AV, n = 8). Todos os procedimentos foram realizados de acordo com a Sociedade Brasileira de Ciência em Animais de Laboratório, e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Animais, Brasil (número de protocolo 80/2010).

Protocolo de exercício resistido

Os animais foram submetidos à exercícios segundo modelo descrito por Tamaki et al.,¹⁴ Estímulo elétrico (20 V, 0,3 segundo de duração com intervalos de 3 segundos) foi aplicado na cauda dos animais por meio de um eletrodo de superfície. Os animais foram submetidos à três dias de familiarização; primeiro, os ratos foram colocados sobre o aparelho e deixados na posição de exercício por 5 minutos para reduzir o estresse causado pelo equipamento e pela manipulação. Após o período de familiarização, os animais realizaram o teste de uma repetição máxima (1RM), que consistiu na determinação da máxima carga suspensa pelos animais em uma única repetição. Após 2 dias, os animais foram submetidos aos protocolos de exercícios de extensão de pernas – 5 (BV) ou 15 (AV) séries com 10 repetições e um período de descanso de 180 segundos entre cada série. Os animais se exercitaram em intensidade de 70% da 1RM. Os animais do grupo Ct foram mantidos nas mesmas condições que os animais dos grupos BV e AV, porém em posição de repouso.

Reatividade vascular

Imediatamente após o exercício, a artéria mesentérica foi removida e limpa de tecido conectivo e adiposo, e então seccionada em anéis vasculares (1-2mm). Os anéis foram suspensos em banho de órgãos contendo 10 mL de solução de Tyrode através de ganchos finos de aço inoxidável ligados a um transdutor de força (Letica, Modelo TRI210; Barcelona, Espanha) com fios de algodão. A solução foi continuamente gaseificada com uma mistura de 95% O₂ e 5% CO₂, e os anéis mantidos à 37°C sob uma tensão de 0,75 g por 60 min (período de estabilização). A funcionalidade do endotélio foi avaliada pela capacidade da acetilcolina (ACh, 1 µM; Sigma-Aldrich, USA) induzir mais de 75% de relaxamento dos anéis vasculares pré-contraídos com fenilefrina (Phe, 1 µM; Sigma-Aldrich, USA). Em seguida, mudanças na reatividade vascular foram avaliadas através de curvas de concentração-resposta para insulina (Novo Nordisk, Bagsvaerd, Denmark) (10⁻¹³–10⁻⁶ M). Posteriormente, os anéis foram lavados e um novo relaxamento induzido por insulina foi obtido após incubação com NG-Nitroarginina metil éster (L-NAME, 100 µM/L; Sigma-Aldrich, USA), um inibidor não específico da enzima NO sintase, por 30 minutos. Essa técnica foi usada para se avaliar o papel do NO.

Medida da produção de NO

A produção de NO no anel de artéria mesentérica foi determinada utilizando-se um marcador para NO permeável à célula, o DAF-FM (4,-amino-5 metilamino-2',7'-diacetato de diaminofluoresceína, Molecular Probes, EUA), conforme descrito anteriormente.¹⁵ Para a detecção de NO, 10µM do

marcador foi adicionado à artéria mesentérica recém isolada, e mantido por 40 minutos à 37°C. Vinte minutos após o início da marcação, alguns anéis foram estimulados com 10 nM de insulina regular humana por 20 minutos e em seguida lavados com solução de Tyrode por 40 minutos. Os segmentos mesentéricos foram congelados e seccionados à uma espessura de 20 μ m. As imagens foram registradas utilizando-se um microscópio de fluorescência (IX2-ICB, Olympus®, EUA) sob condições idênticas. A intensidade da fluorescência foi medida utilizando-se o programa ImageJ (NIH, EUA). Um mínimo de dez regiões foram aleatoriamente selecionadas no endotélio e no músculo liso de cada secção da artéria mesentérica. É importante ressaltar que o músculo liso exibe uma autofluorescência e, por isso, para se evitar medidas errôneas, as análises das imagens foram cuidadosamente realizadas em regiões de interesse determinadas entre as fibras de músculo liso.

Análise estatística

Inicialmente, todos os dados foram submetidos ao teste de Kolmogorov-Smirnov para determinar se as distribuições de probabilidade eram paramétricas ou não paramétricas. Todos os dados tinham distribuição normal. Os dados foram expressos em média $\pm$ erro padrão da média. Análise de variância (ANOVA) univariada, seguida do teste de Bonferroni, foi realizado pelo programa GraphPad Prism (San Diego, CA, EUA). Imagens de microscopia fluorescente do NO foram analisadas de acordo com a intensidade de fluorescência normalizada pela área, representada em unidade arbitrária (u.a.). Os valores foram considerados estatisticamente significativos para $p < 0,05$.

Resultados

Efeito agudo de diferentes volumes de exercício resistido sobre vasodilatação dependente do endotélio

Como mostrado na Figura 1a, em todos os grupos, a insulina causou uma vasodilatação dependente de concentração em artérias mesentéricas superiores. Apesar da tendência do aumento da vasodilatação induzida por insulina no grupo BV, não foi observada diferença significativa em comparação ao grupo Ct (Figura 1a). No entanto, o exercício resistido aumentou significativamente o relaxamento induzido por insulina no grupo AV em comparação aos grupos Ct e BV (Figura 1a). A participação do NO sobre o relaxamento vascular induzido por insulina foi avaliado na presença de L-NAME. Como mostrado na Tabela 1, a vasodilatação induzida por insulina foi reduzida significativamente no grupo Ct. No entanto, em ambos os grupos submetidos a exercício, a vasodilatação foi completamente abolida, mostrando uma reversão significativa da curva quando comparados ao grupo Ct. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos BV e AV (Figura 1b).

Efeito agudo de diferentes volumes de exercício resistido sobre a síntese de NO endotelial

Um resultado interessante foi que, em condições basais, houve um aumento significativo, volume-dependente, na produção de NO na camada endotelial e de músculo liso (Figura 2a e 2b). Após estímulo com insulina, observamos uma produção endotelial de NO aumentada nos grupos Ct e BV,

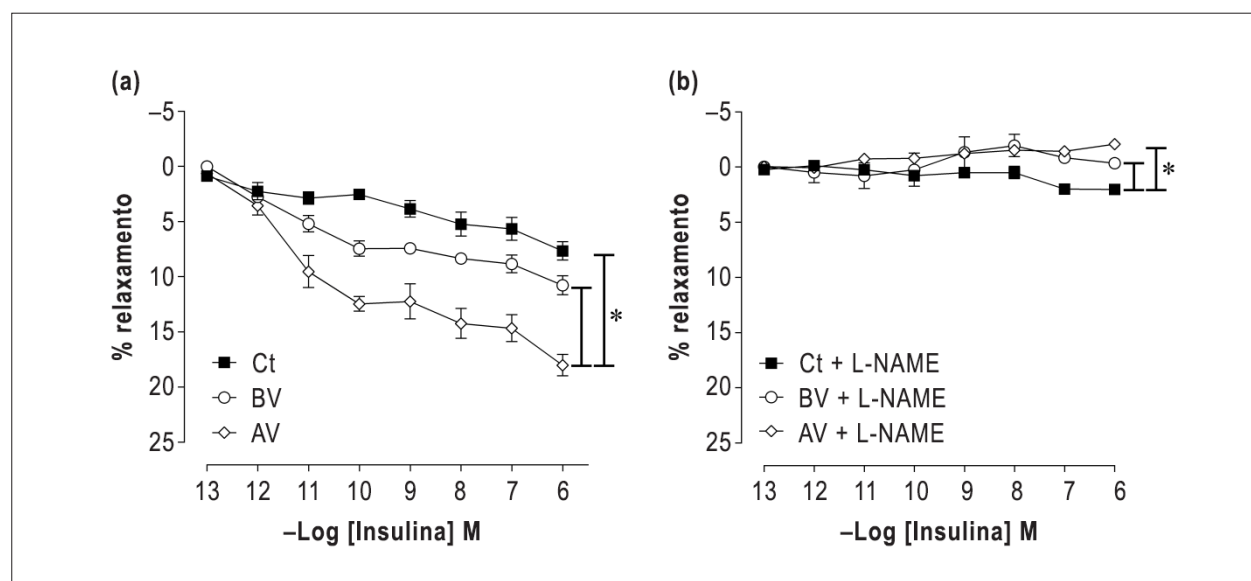


Figura 1 – Efeitos de diferentes volumes de exercício resistido realizado em uma sessão sobre o relaxamento dependente do endotélio. (a) Curvas concentração-resposta à insulina (10-13 – 10-6M) em anéis isolados da artéria mesentérica superior com endotélio intacto e pré-contráidos com fenilefrina (Phe) (1 μ M). (b) Curvas concentração-resposta à insulina em anéis pré-incubados com inibidor de óxido nítrico (L-NAME: 100 μ M). Ct: controle, BV: baixo volume e AV: alto volume. Diferenças estatísticas foram determinadas por análise de variância (ANOVA) univariada seguida pelo teste de Bonferroni. Os resultados foram expressos em média $\pm$ erro padrão da média. * $p < 0,05$.

Tabela 1 – Valores de Rmax obtidos de curvas de concentração-resposta à insulina nas artérias mesentéricas antes e após incubação com L-NAME

Grupos	Insulina (%)	Insulina + L-NAME (%)
Controle	7,66 ± 0,83	2,01 ± 0,24 [§]
Baixo volume	10,77 ± 0,86	- 0,36 ± 0,36 ^{§,†}
Alto volume	18,01 ± 0,97 [#]	- 2,08 ± 0,19 ^{§,†}

Os experimentos foram realizados na ausência de L-NAME (insulina) e na presença de 100 μ M de L-NAME (L-NAME). As diferenças estatísticas foram determinadas pela análise de variância (ANOVA) univariada seguida pelo teste de Bonferroni's. Os resultados estão expressos em média $\pm$ erro padrão da média. * $p < 0,05$ vs. controle, # $p < 0,05$ vs. baixo volume, § $p < 0,05$ vs. respectivo grupo sem L-NAME e † $p < 0,05$ vs. controle + L-NAME.

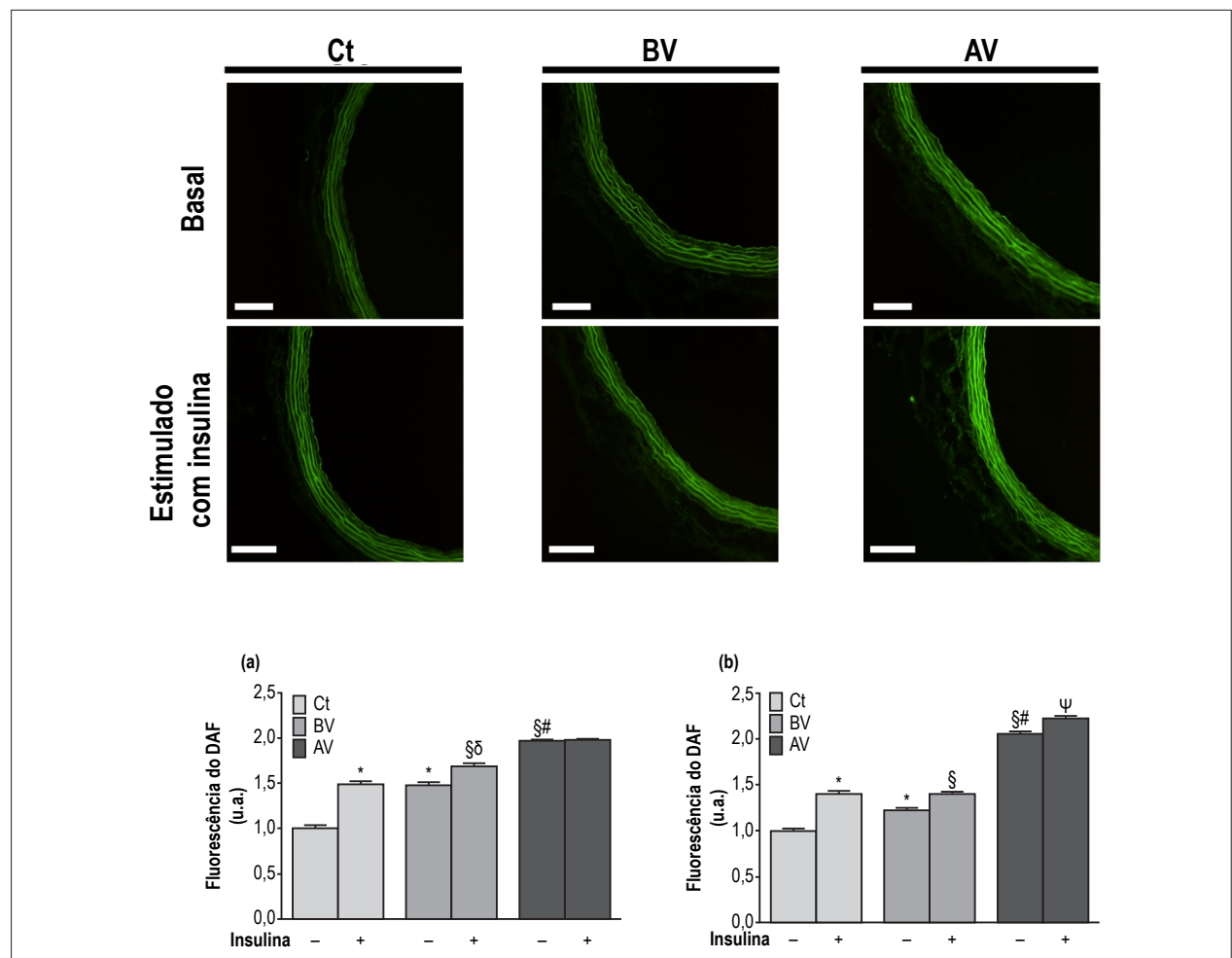


Figura 2 – Efeitos de diferentes volumes de exercício resistido realizado em uma sessão sobre a produção de óxido nítrico derivado do endotélio. Detecção de óxido nítrico por fluorescência (DAF, diacetato de diaminofluoresceína) nas condições basais e após estímulo com insulina (10 nM). (a) Análises quantitativas da fluorescência no endotélio antes e após estímulo com insulina; (b), Análises quantitativas da fluorescência no músculo liso antes e após estímulo com insulina. Escala: 20 μ m. Ct: controle, BV: baixo volume e AV: alto volume. Diferenças estatísticas foram determinadas por análise de variância (ANOVA) univariada seguida pelo teste de Bonferroni. Os resultados foram expressos em média $\pm$ erro padrão da média.. * $p < 0,05$ vs. Ct(-); § $p < 0,05$ vs. BV(-); # $p < 0,05$ vs. Ct(+); * $p < 0,05$ vs. BV(+); ψ $p < 0,05$ vs. AV(-).

mas não no grupo AV quando comparados aos seus respectivos grupos em condição basal (Figura 2a). Por outro lado, no músculo liso, a fluorescência do NO foi significativamente aumentada em todos os grupos quando comparados à condição basal (Figura 2b). No entanto, é importante ressaltar que o estímulo da insulina no grupo BV atingiu um nível de fluorescência do DAF similar ao grupo Ct (Figura 2b).

A fim de se avaliar o aumento na síntese global de NO, os dados de fluorescência no endotélio e no músculo liso foram agrupados e normalizados aos respectivos grupos sob condição basal. Os resultados foram expressos em porcentagem do aumento em comparação ao basal. Nesse experimento, houve uma redução na produção suplementar de NO de forma volume-dependente (Figura 3).

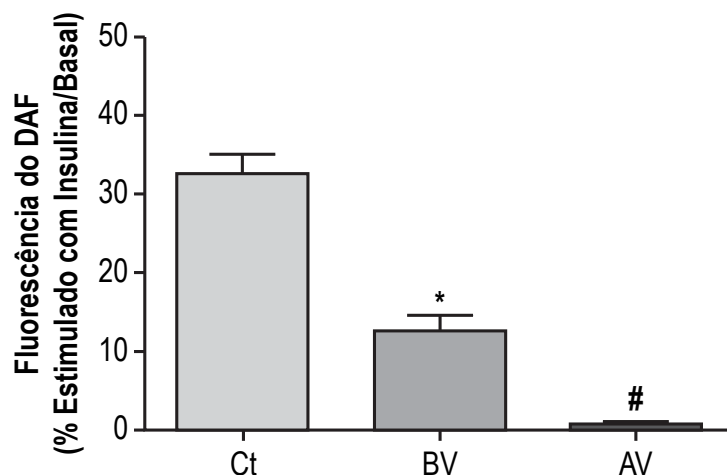


Figura 3 – Efeitos de uma única sessão de exercício resistido realizado em diferentes volumes sobre a produção adicional de NO em artéria mesentérica estimulada com insulina (10 nmol/L). O gráfico mostra a razão entre a fluorescência do NO nos anéis estimulados por insulina e a fluorescência do NO em condições basais. Ct: controle, BV: baixo volume e AV: alto volume. As diferenças estatísticas foram determinadas pela análise de variância (ANOVA) univariada seguida pelo teste de Bonferroni's. Os resultados estão expressos em média $\pm$ erro padrão da média. * $p < 0,05$ vs. Ct e # $p < 0,05$ vs. BV.

Discussão

No presente estudo, nós demonstramos que uma sessão de exercício resistido em diferentes volumes, mas mesma intensidade promove adaptações agudas no endotélio em animais saudáveis de maneira volume-dependente. Assim, o grupo submetido à 15 séries x 10 repetições (grupo AV) apresentou uma resposta vasodilatadora mais acentuada. Em resumo, nossos resultados indicam que um alto volume de exercício resistido promove uma melhora no relaxamento arterial induzido por insulina devido a uma produção aumentada de NO.

A insulina é conhecida por exercer um papel importante na manutenção da homeostase metabólica. No entanto, esse hormônio também exerce um papel chave no sistema cardiovascular. Em células endoteliais do leito vascular, a insulina provoca um rápido aumento dependente de concentração na produção de NO pela ativação de NO sintase.^{16,17} Em nosso estudo, um baixo volume de exercício resistido não foi capaz de promover um aumento no relaxamento vascular. Por outro lado, um alto volume de exercício levou a um aumento na vasodilatação induzida por insulina na artéria mesentérica superior. De maneira semelhante, Mota et al.,¹³ observaram que o exercício resistido de alta intensidade aumentou o relaxamento induzido por insulina em artéria mesentérica de animais saudáveis. Assim, nossa hipótese é de que, tanto um alto volume de exercício, como uma alta intensidade, estejam relacionados com melhora na função vascular.

Para entender a participação do NO sobre o relaxamento induzido pela insulina, nós construímos curvas de concentração-resposta para insulina em anéis vasculares pré-incubados com L-NAME. Nossos dados mostraram que o relaxamento induzido pela insulina foi completamente abolido pelo L-NAME em todos os grupos, o que reforça a grande contribuição do NO no relaxamento arterial promovido pela insulina.

Além disso, nosso grupo relatou previamente vasoconstrição induzida por insulina em animais submetidos à exercício via ativação da via MAPK/endotelina-1. Esse fato corrobora nosso resultado da presença de contração na inibição da NO sintase em animais submetidos à uma única sessão de exercício resistido. Portanto, como descrito por nosso grupo em outro estudo, a interação funcional entre vias de sinalização intracelular tem um papel essencial na regulação do tônus miogênico na vasculatura.¹²

Nossos resultados *in situ* da produção de NO em artéria mesentérica superior de animais submetidos à diferentes volumes de exercício demonstraram um aumento volume-dependente da produção de NO no endotélio e na musculatura lisa. Em anéis da artéria mesentérica estimulados com insulina, o aumento na síntese de NO foi menor nos animais que se exercitaram que no grupo Ct. Nossos resultados demonstram ainda que os grupos de animais submetidos à exercício já apresentavam níveis basais aumentados de NO. Assim, pode-se sugerir que o exercício resistido aumenta a atividade da NO sintase para níveis submáximos, prevenindo um aumento substancial da síntese de NO nos anéis da artéria mesentérica estimulados com insulina.

De fato, o NO derivado do endotélio necessita atingir as células do músculo liso subjacente.⁵ Apesar de pouco se conhecer sobre a taxa de difusão tempo-dependente do NO através da membrana plasmática, novos agentes moleculares foram descritos por estarem envolvidos nos mecanismos de transporte do NO.¹⁸ Estudos têm sugerido que o NO ativa e permeia hemicanais formados por conexinas (Cxs 37, 40 ou 43) envolvidos na transferência de NO das células endoteliais para as células do músculo liso. Portanto, apesar de que, diferentemente do grupo AV, em que foi observado um aumento significativo na vasodilatação, a existência de uma tendência positiva, mas não significativa no grupo BV pode ser explicada, ao menos em

parte, pelo alcance de valores relativamente baixos de NO nas células do músculo liso. Além disso, apesar deste mecanismo não ter sido investigado em nosso estudo, outros estudos são necessários para avaliar se o exercício resistido melhora o funcionamento de junções comunicantes e, conseqüentemente, promove vasodilatação.

Vários estudos utilizando uma sessão de exercício aeróbico¹⁹ ou de resistido^{20,21} observaram um aumento no relaxamento vascular, sugerindo uma maior biodisponibilidade de NO após uma sessão de exercício. Além disso, o papel do exercício resistido foi avaliado na prevenção e no tratamento de doenças cardiovasculares.^{20,22} Contudo, apesar de a maioria dos estudos focarem nos efeitos vasculares do exercício aeróbico, nossos dados são os primeiros a demonstrarem o efeito volume-dependente sobre alterações vasculares induzidas pelo exercício resistido. Finalmente, os achados deste estudo podem contribuir para o estabelecimento de limites seguros de exercício para pacientes com disfunção endotelial e resistência à insulina.

Conclusão

Em resumo, nós demonstramos que uma única sessão de exercício resistido é capaz de melhorar a vasodilatação induzida por insulina e aumentar a produção de NO de maneira volume-dependente em animais saudáveis. Assim, nossos resultados sugerem que a resposta vascular ao exercício resistido está diretamente relacionada ao volume de exercício e, por isso, programas com alto volume de exercícios devem ser

investigados no tratamento de doenças cardiovasculares e/ou manutenção de um estilo de vida saudável.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Mota MM, Silva TLTB, Santos MRV; Obtenção de dados: Mota MM, Silva TLTB, Mesquita TRR; Análise e interpretação dos dados: Mota MM, Silva TLTB, Macedo FN, Mesquita TRR; Análise estatística: Mesquita TRR; Obtenção de financiamento: Quintans Júnior LJ, Santana-Filho VJ, Lauton-Santos S, Santos MRV; Redação do manuscrito: Macedo FN, Mesquita TRR; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Mota MM, Silva TLTB, Macedo FN, Mesquita TRR, Quintans Júnior LJ, Santana-Filho VJ, Lauton-Santos S, Santos MRV.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela FAPITEC/SE e parcialmente financiado pelo CNPq e CAPES.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Marcelo Mendonça Mota e Tharciano Luiz Teixeira Braga da Silva pela Universidade Federal de Sergipe.

Referências

1. Newcomer SC, Thijssen DH, Green DJ. Effects of exercise on endothelium and endothelium/smooth muscle cross talk: role of exercise-induced hemodynamics. *J Appl Physiol* (1985). 2011;111(1):311-20.
2. Malfatto G, Facchini M, Sala L, Branzi G, Bragato R, Leonetti G. Effects of cardiac rehabilitation and beta-blocker therapy on heart rate variability after first acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1998;81(7):834-40.
3. El-Sayed MS, Sale C, Jones PG, Chester M. Blood hemostasis in exercise and training. *Med Sci Sports Exerc*. 2000;32(5):918-25.
4. Fernandes AA, Faria TO, Ribeiro Junior RF, Costa GP, Marchezini B, Silveira EA, et al. A single resistance exercise session improves myocardial contractility in spontaneously hypertensive rats. *Braz J Med Biol Res*. 2015;48(9):813-21.
5. Ignarro LJ. Endothelium-derived nitric oxide: actions and properties. *FASEB J*. 1989;3(1):31-6.
6. Walløe L, Wesche J. Time course and magnitude of blood flow changes in the human quadriceps muscles during and following rhythmic exercise. *J Physiol*. 1988;405:257-73.
7. Joyner MJ, Casey DP. Regulation of increased blood flow (Hyperemia) to muscles during exercise: a hierarchy of competing physiological needs. *Physiol Rev*. 2015;95(2):549-601.
8. Laughlin MH. Skeletal muscle blood flow capacity: role of muscle pump in exercise hyperemia. *Am J Physiol*. 1987;253(5 Pt 2):H993-1004.
9. Blanco-Rivero J, Roque FR, Sastre E, Caracul L, Couto GK, Avendaño MS, et al. Aerobic exercise training increases neuronal nitric oxide release and bioavailability and decreases noradrenaline release in mesenteric artery from spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens*. 2013;31(5):916-26.
10. Balon TW, Nadler JL. Nitric oxide release is present from incubated skeletal muscle preparations. *J Appl Physiol* (1985). 1994;77(6):2519-21.
11. Roberts CK, Barnard RJ, Jasman A, Balon TW. Acute exercise increases nitric oxide synthase activity in skeletal muscle. *Am J Physiol*. 1999;277(2 Pt 1):E390-4.
12. Fontes MT, Silva TL, Mota MM, Barreto AS, Rossoni LV, Santos MR. Resistance exercise acutely enhances mesenteric artery insulin-induced relaxation in healthy rats. *Life Sci*. 2014;94(1):24-9.
13. Mota MM, Mesquita TR, Silva TL, Fontes MT, Lauton-Santos S, Capettini LS, et al. Endothelium adjustments to acute resistance exercise are intensity-dependent in healthy animals. *Life Sci* 2015; 142:86-91.
14. Tamaki T, Uchiyama S, Nakano S. A weight-lifting exercise model for inducing hypertrophy in the hindlimb muscles of rats. *Med Sci Sports Exerc*. 1992;24(8):881-6.
15. Macedo FN, Mesquita TR, Melo VU, Mota MM, Silva TL, Santana MN, et al. Increased nitric oxide bioavailability and decreased sympathetic modulation are involved in vascular adjustments induced by low-intensity resistance training. *Front Physiol*. 2016;7:265.

Artigo Original

16. Salt IP. Examining the role of insulin in the regulation of cardiovascular health. *Future Cardiol.* 2013;9(1):39-52.
17. Muniyappa R, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Cardiovascular actions of insulin. *Endocr Rev.* 2007;28(5):463-91.
18. Figueroa XF, Lillo MA, Gaete PS, Riquelme MA, Sáez JC. Diffusion of nitric oxide across cell membranes of the vascular wall requires specific connexin-based channels. *Neuropharmacology.* 2013;75:471-8.
19. Sun MW, Zhong MF, Gu J, Qian FL, Gu JZ, Chen H. Effects of different levels of exercise volume on endothelium-dependent vasodilation: roles of nitric oxide synthase and heme oxygenase. *Hypertens Res.* 2008;31(4):805-16.
20. Silva TL, Mota MM, Fontes MT, Araújo JE, Oliveira Carvalho V, Bonjardim LR, et al. Effects of one resistance exercise session on vascular smooth muscle of hypertensive rats. *Arq Bras Cardiol.* 2015;105(2):160-7.
21. Faria Tde O, Targueta GP, Angeli JK, Almeida EA, Stefanon I, Vassallo DV, et al. Acute resistance exercise reduces blood pressure and vascular reactivity, and increases endothelium-dependent relaxation in spontaneously hypertensive rats. *Eur J Appl Physiol.* 2010;110(2):359-66.
22. Araújo AJ, Santos AC, Souza KS, Aires MB, Santana-Filho VJ, Fioretto ET, et al. Resistance Training controls arterial blood pressure from L-NAME induced hypertensive rats. *Arq Bras Cardiol.* 2013;100(4):339-46.

Efeito da Lactação sobre a Vulnerabilidade do Miocárdio ao Insulto Isquêmico em Ratas

Effect of Lactation on myocardial vulnerability to ischemic insult in rats

Sahar Askari,¹ Alireza Imani,¹ Hamidreza Sadeghipour,¹ Mahdieh Faghihi,¹ Zohreh Edalatyzadeh,¹ Samira Chooapani,¹ Nasser Karimi,² Sulail Fatima³

Tehran University of Medical Sciences;¹ Rassoul Akram Hospital - Iran University of Medical Sciences;² Tehran University of Medical Sciences - International Campus,³ Tehran – Irã

Resumo

Fundamento: As doenças cardiovasculares são a principal causa de mortalidade e invalidez a longo prazo a nível mundial. Diversos estudos têm sugerido um efeito protetor da lactação na redução do risco para doenças cardiovasculares.

Objetivo: Este estudo foi desenvolvido para avaliar os efeitos da gestação e da lactação sobre a vulnerabilidade do miocárdio ao insulto isquêmico.

Métodos: Dezoito ratas foram divididas aleatoriamente em três grupos: isquemia-reperfusão (IR), no qual os corações de ratas virgens foram submetidos à IR (n = 6); lactantes, no qual as ratas amamentaram seus filhotes por 3 semanas e os corações maternos foram, em seguida, submetidos à IR (n = 6); e não lactantes, no qual os filhotes foram separados após o nascimento e os corações maternos foram submetidos à IR (n = 6). As medidas de desfecho incluíram frequência cardíaca (FC), pressão desenvolvida no ventrículo esquerdo (PDVE), duplo produto (DP), razão do tamanho do infarto sobre a área sob risco (TI/ASR %) e arritmias ventriculares - contração ventricular prematura (CVP) e taquicardia ventricular (TV).

Resultados: O TI/ASR foi substancialmente menor no grupo de lactantes quando comparado ao grupo de não lactantes ($13,2 \pm 2,5$ versus $39,7 \pm 3,5$, $p < 0,001$) e ao grupo IR ($13,2 \pm 2,5$ versus $34,0 \pm 4,7$, $p < 0,05$). A avaliação das arritmias ventriculares induzidas pela IR indicou que o número de CVPs compostas na isquemia, e o número e a duração das TVs na isquemia e nos primeiros 5 minutos de reperfusão no grupo de não lactantes foram significativamente ($p < 0,05$) mais elevados do que os encontrados nos grupos IR e de lactantes.

Conclusão: A lactação induziu o aparecimento precoce de efeitos cardioprotetores, enquanto ratas que não foram permitidas a amamentar seus filhotes se mostraram mais suscetíveis à lesão miocárdica por IR. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(5):443-451)

Palavras-chave: Lactação; Infarto do Miocárdio; Isquemia Miocárdica; Parto.

Abstract

Background: Cardiovascular diseases are the leading cause of mortality and long-term disability worldwide. Various studies have suggested a protective effect of lactation in reducing the risk of cardiovascular diseases.

Objective: This study was designed to assess the effects of pregnancy and lactation on the vulnerability of the myocardium to an ischemic insult.

Methods: Eighteen female rats were randomly divided into three groups: ischemia-reperfusion (IR), in which the hearts of virgin rats underwent IR (n = 6); lactating, in which the rats nursed their pups for 3 weeks and the maternal hearts were then submitted to IR (n = 6); and non-lactating, in which the pups were separated after birth and the maternal hearts were submitted to IR (n = 6). Outcome measures included heart rate (HR), left ventricular developed pressure (LVDp), rate pressure product (RPP), ratio of the infarct size to the area at risk (IS/AAR %), and ventricular arrhythmias - premature ventricular contraction (PVC) and ventricular tachycardia (VT).

Results: The IS/AAR was markedly decreased in the lactating group when compared with the non-lactating group (13.2 ± 2.5 versus 39.7 ± 3.5 , $p < 0.001$) and the IR group (13.2 ± 2.5 versus 34.0 ± 4.7 , $p < 0.05$). The evaluation of IR-induced ventricular arrhythmias indicated that the number of compound PVCs during ischemia, and the number and duration of VTs during ischemia and in the first 5 minutes of reperfusion in the non-lactating group were significantly ($p < 0.05$) higher than those in the lactating and IR groups.

Conclusion: Lactation induced early-onset cardioprotective effects, while rats that were not allowed to nurse their pups were more susceptible to myocardial IR injury. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(5):443-451)

Keywords: Lactation; Myocardial Infarction; Myocardial Ischemia; Parturition.

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

Correspondência: Alireza Imani •

Physiology Department, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran – Irã
E-mail: aimani@tums.ac.ir

Artigo recebido em 12/05/2016, revisado em 27/09/2016, aceito em 13/10/2016.

DOI: 10.5935/abc.20170042

Introdução

As doenças coronarianas são a principal causa de mortalidade em todo o mundo, com cerca de 38% das mortes sendo atribuídas a estas doenças.¹ Além da hipertensão arterial e do diabetes, múltiplos fatores relacionados ao estilo de vida podem aumentar o risco de infarto do miocárdio, como dietas ricas em colesterol, tabagismo, consumo de álcool e estresse.² Um acúmulo de evidências epidemiológicas sugere que a decisão da mulher de amamentar seus filhos tem um impacto significativo sobre o risco materno para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares.^{3,4} Embora as políticas nacionais de promoção da amamentação estejam sendo profundamente implementadas em muitos países desenvolvidos, a taxa global de aleitamento materno exclusivo está abaixo de 40%.⁵

A lactação confere benefícios significativos à saúde cardiovascular materna.⁶ A lactogênese tem um efeito favorável sobre o metabolismo glicídico e lipídico. Ela aumenta a sensibilidade à insulina e eficácia da glicose, reduzindo o risco de diabetes tipo 2.³ A amamentação promove a produção de lipoproteínas de alta densidade e reduz os níveis de triglicérides e lipoproteínas de baixa densidade.^{7,8} Por conseguinte, a lactação mobiliza os depósitos de gordura produzidos durante a gravidez, reduzindo assim o risco de doenças cardiovasculares e infarto do miocárdio.⁹ Além disso, a lactação reduz a pressão arterial e a frequência cardíaca (FC) maternas, melhorando o débito cardíaco.¹⁰ Hanwell e Peaker¹¹ observaram em ratas que o aumento do débito cardíaco é diretamente proporcional à intensidade da sucção. Além disso, certos hormônios liberados durante a lactação, tais como a ocitocina, prolactina, glicocorticoides, grelina e hormônio do crescimento podem precondicionar o miocárdio contra a lesão cardíaca.^{12,13} Já foi demonstrado que a ocitocina endógena liberada centralmente e a infusão exógena de ocitocina protegem o coração contra insulto hipóxico através da ativação de receptores cerebrais.¹⁴ Além disso, a ocitocina induz à cardioproteção através de uma via que envolve canais de potássio dependentes de ATP na mitocôndria.¹⁵ Embora o efeito dos hormônios lactogênicos sobre a saúde cardiovascular tenha sido estudado até certa medida, evidências experimentais sugerindo um papel cardioprotetor da lactação contra lesão induzida por isquemia-reperusão (IR) ainda são escassas. Assim, o presente estudo foi desenvolvido para testar a hipótese de que a lactação reduz a vulnerabilidade do miocárdio à lesão por IR.

Métodos

Animais

Dezoito ratas Sprague-Dawley (180-230 g) foram alojadas em uma sala climatizada a 21-23 °C, com ciclos claro/escuro de 12 horas. Durante o período experimental, as ratas tiveram acesso livre a ração e água. Os protocolos experimentais seguidos neste estudo estiveram em conformidade com as Recomendações para Cuidados e Uso de Animais de Laboratório, publicadas pelo *National Institutes of Health* (NIH, Publicação no. 85-23, revisada em 1996) e foram aprovados pelo comitê de ética institucional em Tehran University of Medical Sciences (Teerã, Irã).

Preparação de corações isolados

Os animais foram anestesiados com tiopental sódico intraperitoneal (60 mg/kg). Heparina (500 UI/kg) foi também administrada para evitar coagulação sanguínea. Uma vez anestesiadas, as ratas foram submetidas a uma incisão transabdominal com exposição do coração. Após canulação da aorta, o coração foi removido e colocado em um sistema de Langendorff. Os corações foram perfundidos retrogradamente com solução-tampão de Krebs-Henseleit-bicarbonato (contendo, em mmol/L: NaHCO₃ 25; KCl 4,7; NaCl 118,5; MgSO₄ 1,2; KH₂PO₄ 1,2; glicose 11; e CaCl₂ 2,5) oxigenada com 95% de O₂ e 5% de CO₂ (pH 7,35-7,45 a 37 °C). Um balão de látex com solução salina foi introduzido no ventrículo esquerdo e insuflado para proporcionar uma pré-carga de 8-10 mmHg. O balão foi conectado a um transdutor de pressão (Harvard, March-Hugstetten, Alemanha) que permitiu a realização de medidas em tempo real das pressões do ventrículo. Um registro eletrocardiográfico foi realizado através da fixação de eletrodos finos no ápice ventricular e no átrio direito. Uma agulha cirúrgica (sutura de seda 6-0) foi passada sob a origem da artéria coronária descendente anterior esquerda e as extremidades da sutura foram passadas por duas pontas de pipetas de plástico para formar um laço. Uma isquemia regional foi induzida através de um aperto do laço (30 min) e a reperusão foi realizada através da liberação das extremidades da sutura (60 min). Os corações bateram espontaneamente durante todos os experimentos.

Estimativa do tamanho da amostra

O tamanho da amostra foi estimado através do método da equação de recursos.¹⁶

$$E = N - T$$

E = graus de liberdade (análise de variância [ANOVA]; entre 10 e 20)

N = número total de animais

T = número de grupos de tratamento

"N" foi considerado a partir de um estudo publicado anteriormente¹⁷ e foi ajustado de modo a atingir um valor válido para "E".

Grupos experimentais

Para estudar os efeitos da gestação e da lactação sobre a lesão miocárdica induzida por IR, 18 ratas foram divididas aleatoriamente em três grupos:

1. Grupo IR (n = 6): corações isolados de ratas virgens no período de diestro foram submetidos a 30 min de isquemia regional, seguida por 60 min de reperusão.
2. Grupo de lactantes (n = 6): as ratas cuidaram dos seus filhotes por 3 semanas e, em seguida, os corações maternos foram submetidos a 30 min de isquemia regional, seguido por 60 min de reperusão.
3. Grupo de não lactantes (n = 6): após o parto, as ratas foram separadas de seus filhotes e 3 semanas depois, os corações maternos foram submetidos a 30 min de isquemia regional, seguida por 60 min de reperusão.

Funções hemodinâmicas

A pressão desenvolvida no ventrículo esquerdo (PDVE) e a FC foram monitoradas continuamente e registradas através do sistema de aquisição de dados BioLab. O duplo produto (DP) foi calculado através da multiplicação da PDVE pela FC.

Avaliação da área sob risco e tamanho do infarto

Ao final da reperfusão, a artéria coronária esquerda foi reocluída e o corante azul de Evans (0,3–0,5 mL) foi infundido via aorta para diferenciar a zona isquêmica (área sob risco; ASR) da zona não isquêmica. Os corações foram congelados a -20°C e seccionados transversalmente em fatias de 2,0 mm (com uso de uma matriz fatiadora de aço inoxidável com intervalos entre as fatias de 2,0 mm em cortes coronais) no sentido do ápice para a base. As fatias foram incubadas em cloreto de trifeniltetrazólio a 1% (CTF em tampão fosfato 0,1 M, pH 7,4, 37°C) por 20 min, seguido de fixação tecidual (10% formalina tamponada com fosfato) por 24 h. A CTF reage com o tecido viável, produzindo um derivado formazan de cor vermelha que é distinto da área necrótica branca. Os cortes histológicos foram escaneados para determinação da área não isquêmica, ASR (área isquêmica) e tamanho do infarto (TI) por meio de cálculo dos píxeis ocupados por cada área com utilização do programa Adobe Photoshop (Adobe Systems, Seattle, WA, EUA). A ASR foi expressa como uma porcentagem do volume ventricular esquerdo para cada coração. O tamanho do infarto foi determinado com utilização de planimetria assistida por computador e expressa como porcentagem da ASR.¹⁸⁻²⁰

Avaliação das arritmias ventriculares

As arritmias ventriculares induzidas pela isquemia foram avaliadas durante o período de oclusão e determinadas de acordo com as Convenções de Lambeth.²¹ A taquicardia ventricular (TV) e a contração ventricular prematura (CVP), incluindo CVPs compostas (como bigeminismo, pares e salvas), foram contadas durante o período de isquemia e nos primeiros 5 minutos do período de reperfusão.

Análise estatística

Todos os dados foram analisados estatisticamente com o programa GraphPad InStat, versão 3.06 (GraphPad Software

Inc., San Diego, CA, EUA). Os dados seguiram uma distribuição gaussiana (teste de Kolmogorov-Smirnov). Todos os resultados estão expressos como média $\pm$ erro padrão da média (EPM). As medidas de desfecho entre os grupos foram analisadas com ANOVA unifatorial, seguida pelo teste *post hoc* de Bonferroni. Para comparações intragrupos, foi realizada ANOVA com medidas repetidas, seguida pelo teste *post hoc* de Bonferroni (para colunas selecionadas). A significância estatística foi definida como $p < 0,05$.

Resultados

Parâmetros hemodinâmicos

A Tabela 1 mostra as alterações na FC, na PDVE e no DP nos grupos IR, lactantes e não lactantes durante períodos diferentes do experimento.

No grupo IR, a PDVE e o DP se mostraram reduzidos ($p < 0,05$ e $p < 0,001$, respectivamente) ao final do período de isquemia e reperfusão em comparação com o período basal. No grupo de lactantes, a PDVE e o DP estiveram significativamente reduzidos ao final da isquemia ($p < 0,05$) e da reperfusão ($p < 0,001$) em comparação com o momento basal. Além disso, no grupo de lactantes, a FC se mostrou substancialmente reduzida na reperfusão em comparação com o momento basal. Os animais não lactantes demonstraram um menor DP na isquemia quando comparado ao observado no período basal ($p < 0,05$).

A análise intergrupos mostrou que a PDVE ao final da isquemia e o DP na isquemia e reperfusão estiveram significativamente mais altos no grupo de não lactantes quando comparados ao de lactantes ($p < 0,05$). Além disso, a FC e a PDVE estiveram acentuadamente aumentadas na reperfusão nos grupos IR e de não lactantes, quando comparados com o grupo de lactantes ($p < 0,05$).

Área sob risco e tamanho do infarto

A Figura 1 mostra que não houve diferença significativa entre os grupos em relação à ASR. No entanto, o TI/ASR foi significativamente menor no grupo de lactantes em comparação aos grupos de não-lactantes e IR ($13,2 \pm 2,5$ versus $39,7 \pm 3,5$ e $34,0 \pm 4,7$, respectivamente).

Tabela 1 – Parâmetros hemodinâmicos

Grupos	Basal			Isquemia			Reperfusão		
	FC (bpm)	PDVE (mmHg)	DP (mmHg x bpm)	FC (bpm)	PDVE (%Basal)	DP (%Basal)	FC (bpm)	PDVE (%Basal)	DP (%Basal)
IR	146 $\pm$ 4,9	58,4 $\pm$ 11,9	8519,6 $\pm$ 1805,2	134,6 $\pm$ 3,9	62,5 $\pm$ 8,3*	57,5 $\pm$ 7,3 [#]	131,2 $\pm$ 5,2 [§]	64,3 $\pm$ 8,6* [§]	57,4 $\pm$ 6,8 [#]
L	138 $\pm$ 3,6	115,2 $\pm$ 34,2	15673,2 $\pm$ 4219,6	120,7 $\pm$ 9,1	28,3 $\pm$ 3,7*	25,2 $\pm$ 4,6*	71,7 $\pm$ 18,4	20,8 $\pm$ 7,8 [#]	12,6 $\pm$ 7,2 [#]
NL	148,6 $\pm$ 8,3	66,9 $\pm$ 11,9	9797,3 $\pm$ 1652,5	137,4 $\pm$ 9,7	73 $\pm$ 8,5 [§]	67,2 $\pm$ 7,7* [§]	145,4 $\pm$ 11,9 [§]	73,1 $\pm$ 8,5 [§]	74 $\pm$ 13 [§]

* $p < 0,05$ versus basal do grupo [#] $p < 0,001$ versus basal do grupo, [§] $p < 0,05$ versus grupo de lactantes.

Os dados estão apresentados como média $\pm$ erro padrão da média (EPM). Para PDVE, DP e FC, as médias foram comparadas entre os grupos com ANOVA unifatorial e dentro de cada grupo, com ANOVA com medidas repetidas. O teste *post hoc* de Bonferroni foi utilizado.

IR: isquemia-reperfusão; L: lactantes; NL: não lactantes; PDVE: pressão desenvolvida no ventrículo esquerdo (mmHg); FC: frequência cardíaca (bpm); DP: duplo produto (mmHg x min); bpm: batimentos por minuto.

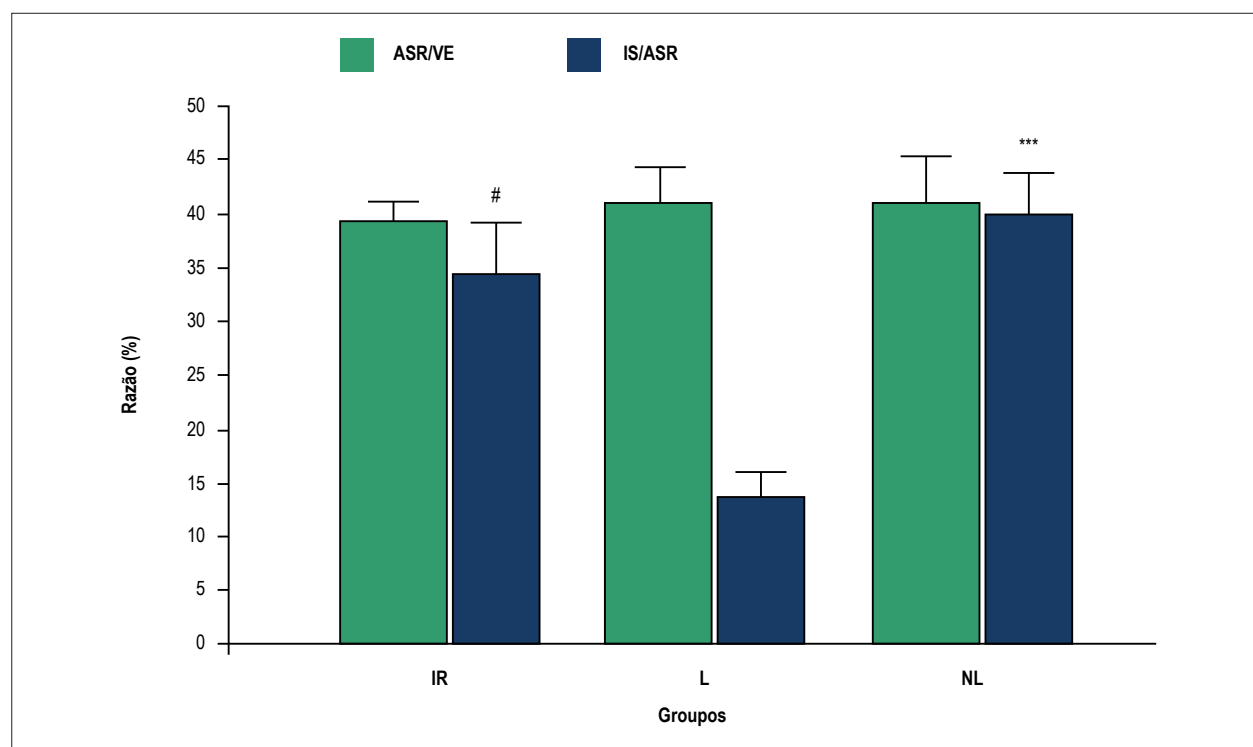


Figura 1 – Área miocárdica sob risco em relação ao ventrículo esquerdo (ASR/VE %) e tamanho do infarto (TI/ASR %). Os dados estão apresentados como média $\pm$ erro padrão da média (EPM). Os valores médios entre os grupos foram comparados com ANOVA unifatorial, seguida pelo teste post hoc de Bonferroni. # $p < 0,05$ versus grupo lactantes, *** $p < 0,001$ versus grupo lactantes. IR: isquemia-reperfusão; L: lactantes; NL: não lactantes.

Arritmias ventriculares

Durante a fase isquêmica, o número de CVPs compostas foi estatisticamente mais alto no grupo de não lactantes em comparação ao grupo de lactantes ($p < 0,05$) (Figura 2). Durante os primeiros 5 minutos da fase de reperfusão, o número de CVPs compostas não diferiu significativamente entre os grupos (Figura 3). Durante a isquemia e nos primeiros 5 min de reperfusão, o número de TVs foi significativamente mais baixo nos grupos IR e de lactantes em comparação ao grupo de não lactantes ($p < 0,001$) (Figura 4). Além disso, a duração das TVs durante a isquemia e nos primeiros 5 min da reperfusão foi substancialmente menor nos grupos de lactantes e IR quando comparados com o grupo de não lactantes ($p < 0,01$) (Figura 5).

Discussão

O presente estudo mostrou o efeito da gravidez e da lactação sobre a vulnerabilidade do miocárdio a um insulto isquêmico. Observamos que a lactação, e não somente a gravidez, preconditionou o coração materno contra o infarto do miocárdio induzido por isquemia. Além disso, a amamentação reduziu a incidência e duração de arritmias ventriculares durante a isquemia.

Evidências crescentes têm indicado efeitos benéficos da lactação a curto e longo prazo sobre fatores de risco associados com a morbidade cardiovascular.^{22,23} O único

estudo indicando efeitos cardioprotetores da lactação contra a lesão por IR foi realizado recentemente por Shekarforoush e Safari.¹⁷ No entanto, o estudo desses autores não considerou se a cardioproteção teria sido conferida apenas pela gravidez. Além disso, esses autores não puderam observar efeitos antiarrítmicos da lactação durante a isquemia miocárdica.¹⁷ No presente estudo, foi utilizado um modelo *in vitro* de Langendorff. Assim, o aparecimento precoce de efeitos cardioprotetores da lactação pode ser atribuído às características intrínsecas do coração independentes da complexa fisiologia da lactação. Observamos que a gravidez aumenta o tamanho do infarto induzido pela isquemia, além da incidência e duração das arritmias. Estudos anteriores sugerem que a gravidez aumenta o risco materno de eventos cardiovasculares através de um aumento no acúmulo de gordura central,²⁴ na pressão arterial²⁵ e na resistência à insulina.²⁶ Durante a gravidez, o coração materno se transforma em "um coração de melhor funcionamento" e sofre hipertrofia fisiológica, a fim de aumentar a sua capacidade de bombeamento. No entanto, Lain et al.²⁶ demonstraram que o coração durante fases avançadas da gravidez é mais suscetível à lesão por IR quando submetido à oclusão coronariana. Além disso, em ratas em fase avançada de gravidez, o TI foi maior e a recuperação funcional pós-isquêmica foi observada como sendo extremamente pobre. É interessante notar que as alterações hemodinâmicas e o aumento do TI foram parcialmente restaurados no pós-parto em camundongos.

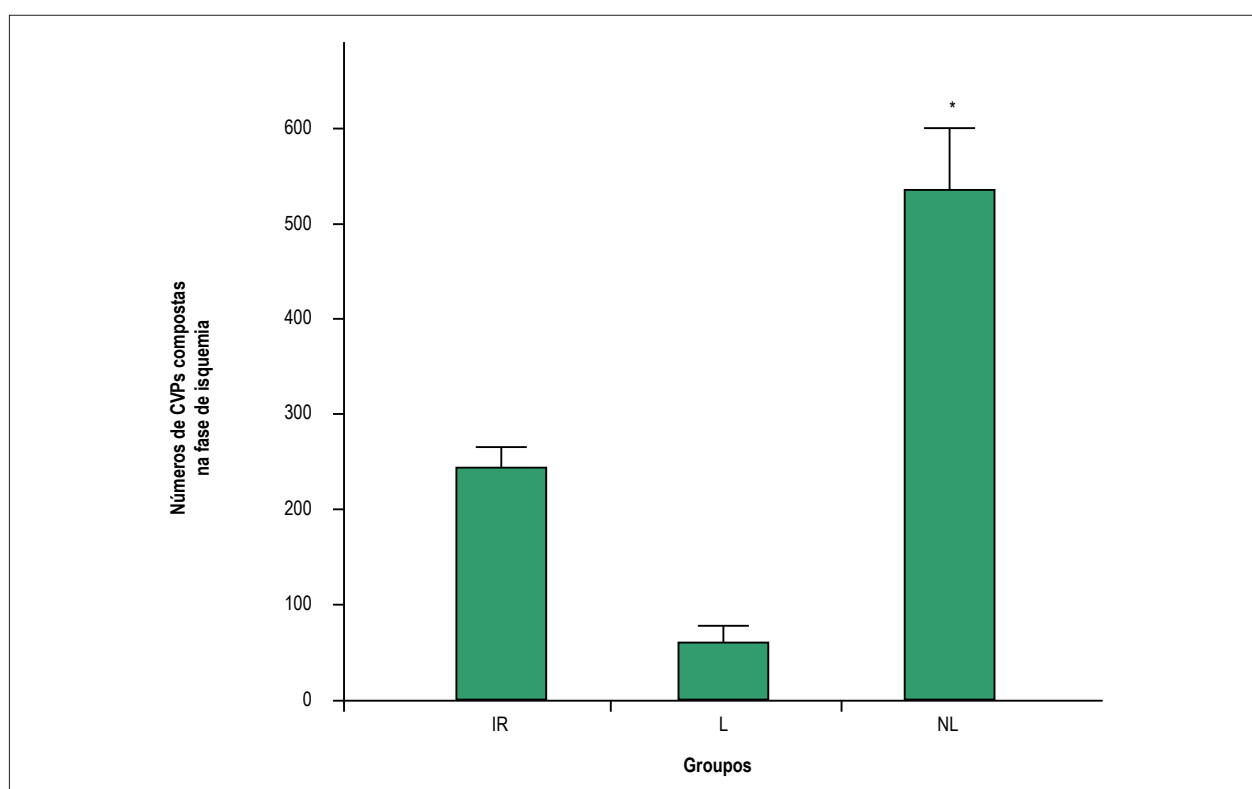


Figura 2 – Número de contrações ventriculares prematuras (CVPs) compostas (incluindo bigeminismo, pares e salvos) nos diferentes grupos. Os dados estão apresentados como média $\pm$ erro padrão da média (EPM). Os valores médios entre os grupos foram comparados com ANOVA unifatorial, seguida pelo teste post hoc de Bonferroni. * $p < 0,05$ versus grupo de lactantes. IR: isquemia-reperfusão; L: lactantes; NL: não lactantes.

A abertura do poro de transição de permeabilidade mitocondrial (PTPm) no início da reperfusão é um fator crítico determinante de morte celular miocárdica.²⁷ Um estudo a este respeito demonstrou que a gravidez diminui o limiar para a abertura dos PTPm, que pode ser atribuído a um aumento na geração de espécies reativas de oxigênio (ROS) no coração induzido pela gravidez. Alguns autores levantaram a hipótese de que a lactação pode induzir um efeito de redefinição sobre o coração e melhorar as alterações induzidas pela gravidez na dinâmica cardiovascular.^{3,28}

O efeito protetor da lactação pode ser atribuído a um aumento do gasto metabólico na nutriz,²⁹ explicando a diminuição do índice de massa corporal e dos níveis de colesterol após a lactação. Além disso, a iniciação e manutenção da lactação envolvem vários hormônios, como a ocitocina, prolactina, hormônio do crescimento, tiroxina, corticoides adrenais e hormônio da paratireoide.³⁰ O tecido cardíaco expressa uma grande variedade de receptores hormonais, incluindo receptores para hormônios lactogênicos,^{31,32} e alterações no meio hormonal induzidas pela amamentação têm sido relatadas como melhorando os perfis cardiovasculares.

A sucção é o principal estímulo para a liberação de ocitocina a partir da hipófise posterior. O efeito protetor da ocitocina contra a lesão por IR já foi previamente descrito.¹⁴ Faghihi et al.³³ demonstraram que um condicionamento com ocitocina reduz as arritmias ventriculares induzidas por

isquemia por eliminar radicais livres e retardar a abertura dos PTPms. Das e Sarkar¹⁵ sugeriram um envolvimento dos canais de potássio dependentes de ATP na mitocôndria na cardioproteção induzida por ocitocina. Além disso, tem sido demonstrado que a ocitocina promove a liberação de peptídeo natriurético atrial - um hormônio cardioprotetor bem conhecido que reduz a incidência de arritmias induzidas por reperfusão.^{34,35} A ocitocina também exerce efeitos inotrópicos e cronotrópicos negativos³⁶ que, por sua vez, podem diminuir a demanda de oxigênio do miocárdio, produzindo um infarto menor após oclusão da artéria coronária. Além da ocitocina, o pré-tratamento com hormônio tireoidiano tem sido mostrado como protetor contra a isquemia letal em um padrão semelhante ao do condicionamento isquêmico.³⁷ Observamos que a lactação reduz a PDVE, o DP e a FC em animais submetidos à isquemia. Isto indica um efeito positivo da amamentação, já que ela reduz o consumo de oxigênio pelo miocárdio e melhora a relação oferta-demanda de oxigênio.

A sucção não apenas estimula a liberação de ocitocina, mas também provoca secreção de prolactina e hormônio adrenocorticotrófico, que são essenciais para a galactopoiese.³⁸ As evidências experimentais para o efeito da prolactina sobre o sistema cardiovascular são bastante limitadas. Um estudo de coorte relatou uma associação direta entre os níveis de prolactina com disfunção endotelial e aumento do risco de eventos cardiovasculares e mortalidade.³⁹ Por outro lado,

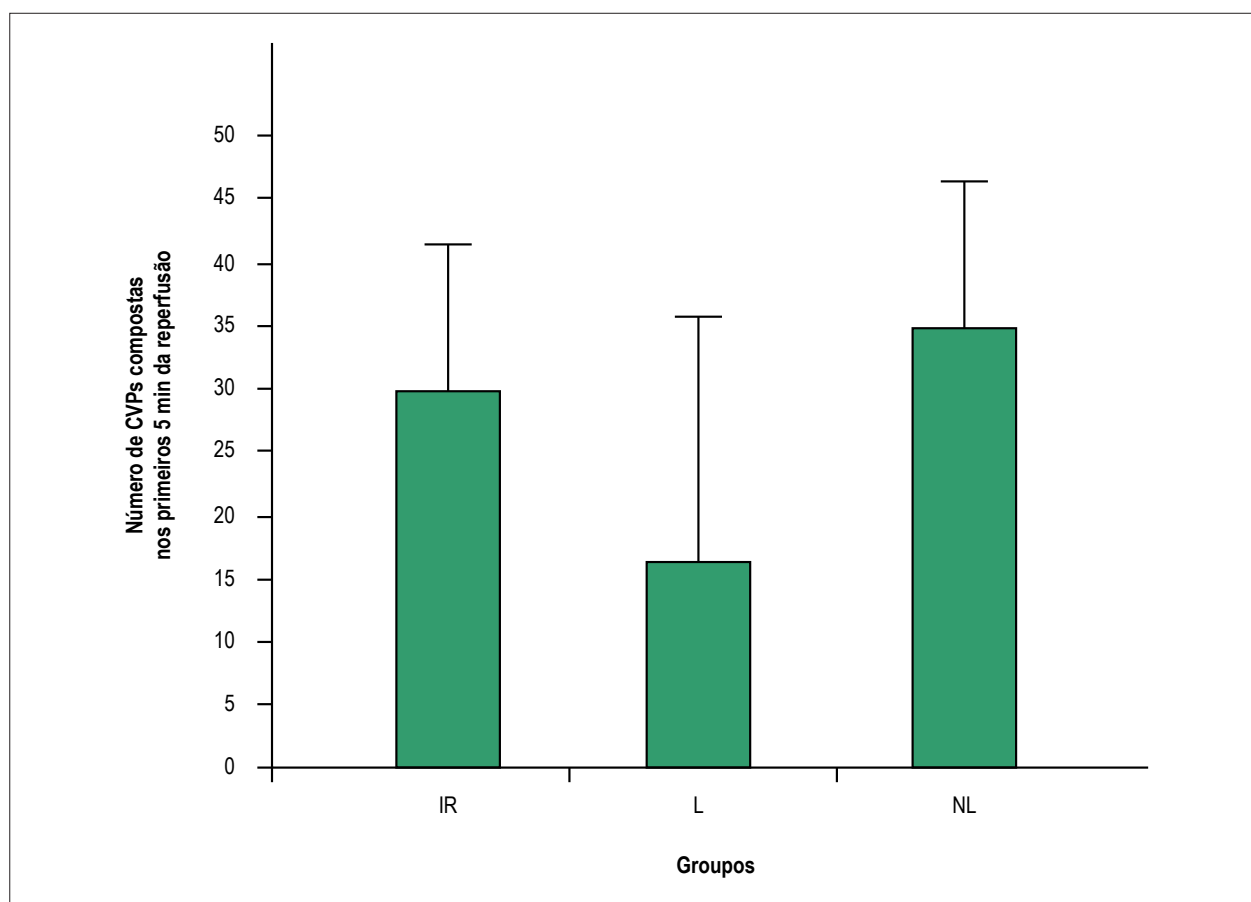


Figura 3 – Número de contrações ventriculares prematuras (CVPs) compostas (incluindo bigeminismo, pares e salvas) nos diferentes grupos. Os dados estão apresentados como média $\pm$ erro padrão da média (EPM). Os valores médios entre os grupos foram comparados com ANOVA unifatorial, seguida pelo teste post hoc de Bonferroni. IR: isquemia-reperfusão; L: lactantes; NL: não lactantes.

Krzeminski et al.⁴⁰ observaram efeitos antiarrítmicos da prolactina (isoforma) contra a lesão por IR. Em ratas, 15 dias de tratamento com prolactina reduzem substancialmente o aumento induzido pela adrenalina na FC, pressão arterial, necrose e infiltração de granulócitos em cardiomiócitos.⁴¹ Além disso, os corticosteroides conferem cardioproteção através da ligação a receptores glicocorticoides.⁴² Os glicocorticoides ativam a sintase endotelial (eNOS) e exercem efeitos anti-inflamatórios, antiaterogênicos e anti-isquêmicos.⁴³

O sistema autônomo é um regulador importante da lactação e da ejeção de leite. A estimulação do nervo vago (ENV) é essencial para a liberação de ocitocina e prolactina induzidas pela sucção.⁴⁴ Sinais eferentes do nervo vago podem inibir a produção de citocinas pró-inflamatórias, melhorando assim os desfechos patológicos de doenças como a sepse, isquemia miocárdica e outros distúrbios inflamatórios.⁴⁵ Curiosamente, demonstrou-se que a ENV previne a lesão por reperfusão através da inibição dos PTPms.⁴⁶

No presente estudo, o efeito protetor da lactogênese contra a lesão por IR pode envolver um papel potencial dos hormônios lactogênicos, que podem influenciar diretamente a dinâmica cardíaca através de receptores cardíacos.

Além disso, a lactação pode ter melhorado a lesão por IR através da ENV. Um confundidor plausível neste estudo foi o estresse emocional imposto sobre a saúde das mães pela separação dos seus filhotes. Embora, pelo protocolo da pesquisa, as ratas no grupo de não lactantes não tenham sido operadas até 21 dias após o parto (de maneira semelhantes às ratas no grupo de lactantes), o efeito potencial do estresse emocional na dinâmica cardiovascular não pode ser definitivamente excluído.

Conclusão

Nossos achados, como um todo, demonstram um efeito cardioprotetor da lactação sobre a saúde materna, independente da gravidez. Além disso, ratas que não foram permitidas a amamentar seus filhotes demonstraram uma alta vulnerabilidade ao insulto miocárdico isquêmico.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Análise e interpretação dos dados: Askari S, Imani A, Sadeghipour H, Faghihi M, Edalatyzadeh Z, Choopani S, Karimi N, Fatima S; Obtenção de dados: Askari S, Edalatyzadeh Z, Choopani S; Análise

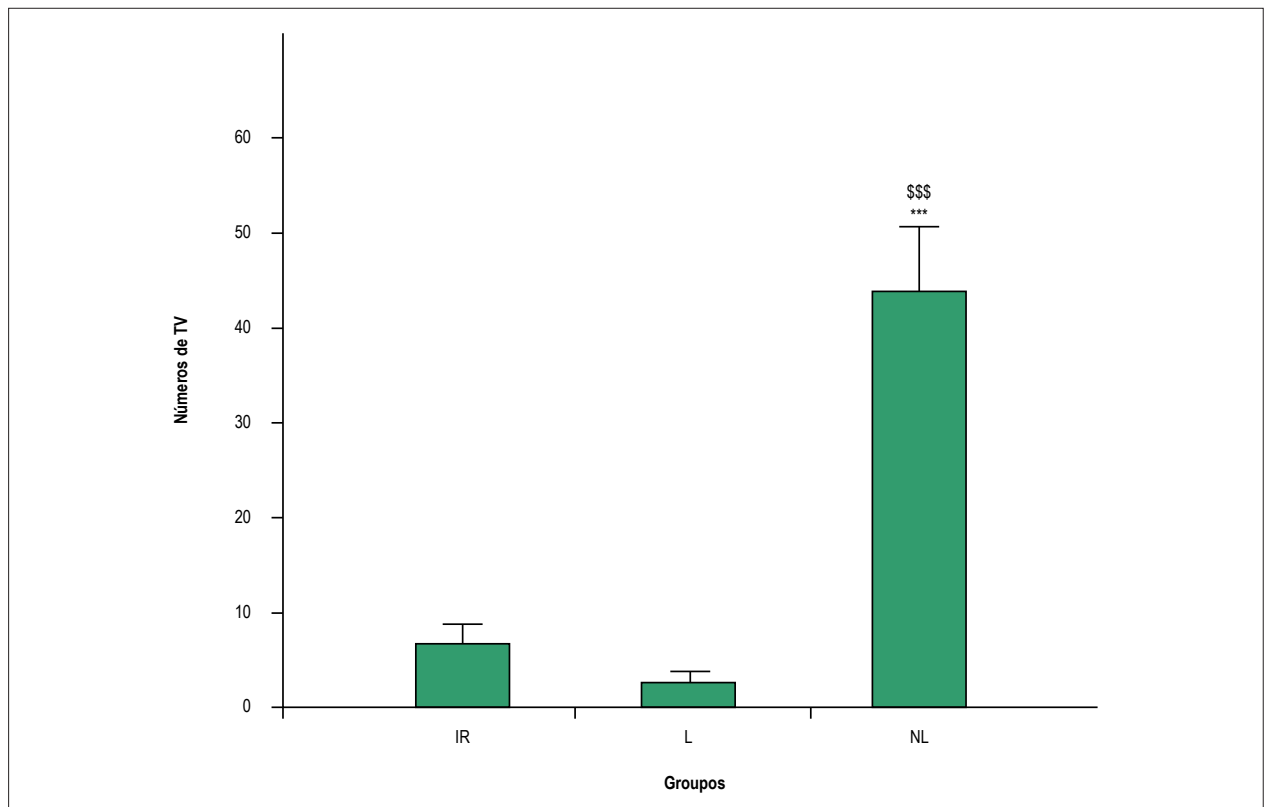


Figura 4 – Número de taquicardias ventriculares (TVs) nos diferentes grupos. Os dados estão apresentados como média $\pm$ erro padrão da média (EPM). Os valores médios entre os grupos foram comparados com ANOVA unifatorial, seguida pelo teste post hoc de Bonferroni. *** $p < 0,001$ versus grupo de lactantes; \$\$\$ $p < 0,001$ versus grupo IR. IR: isquemia-reperfusão; L: lactantes; NL: não lactantes.

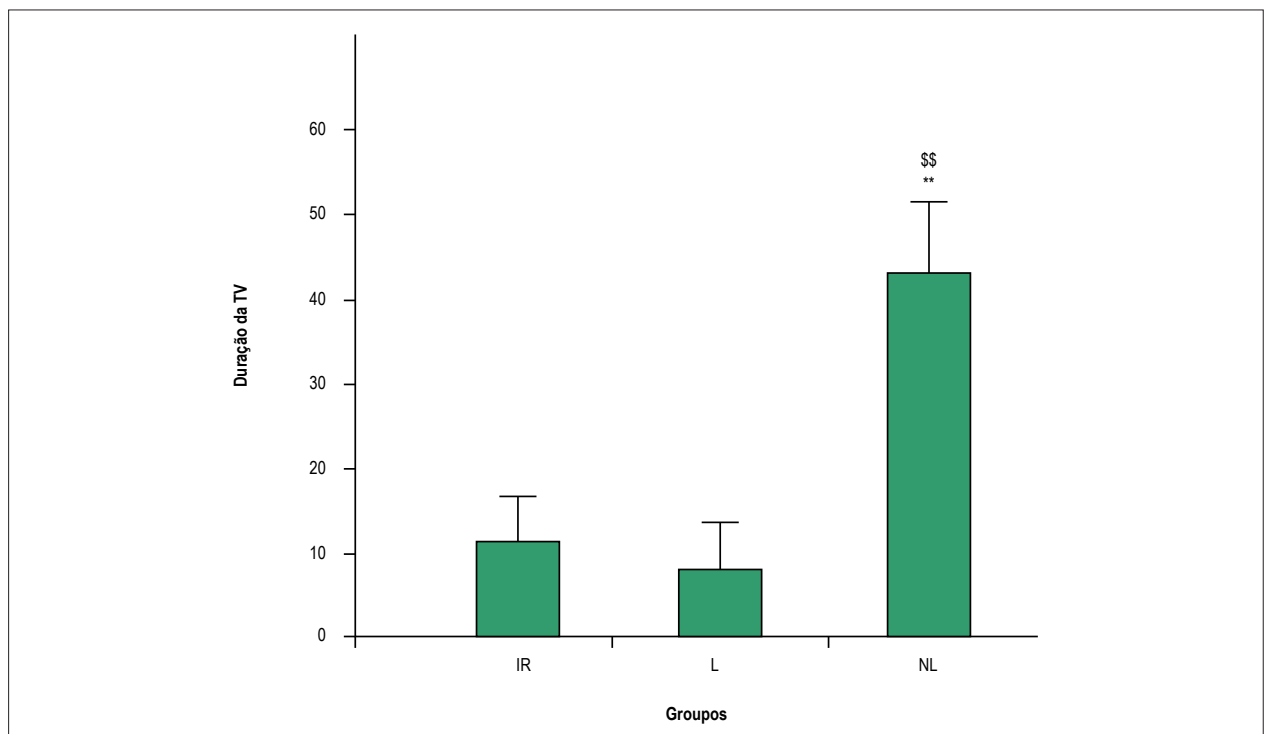


Figura 5 – Duração da taquicardia ventricular (TV) nos diferentes grupos. Os dados estão apresentados como média $\pm$ erro padrão da média (EPM). Os valores médios entre os grupos foram comparados com ANOVA unifatorial, seguida pelo teste post hoc de Bonferroni. IR: isquemia-reperfusão; L: lactantes; NL: não lactantes. ** $p < 0,001$ versus grupo de lactantes; \$\$\$ $p < 0,001$ versus grupo IR.

estatística: Askari S, Karimi N; Obtenção de financiamento: Imani A; Redação do manuscrito: Askari S, Karimi N, Fatima S; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Fatima S.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo Tehran University of Medical Sciences.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Sahar Askari pela Tehran University of Medical Sciences.

Referências

1. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385(9963):117-71.
2. Hatmi ZN, Tahvildari S, Gafarzadeh Motlag A, Sabouri Kashani A. Prevalence of coronary artery disease risk factors in Iran: a population based survey. *BMC Cardiovasc Disord*. 2007;7:32.
3. Gunderson EP, Lewis CE, Wei GS, Whitmer RA, Quesenberry CP, Sidney S. Lactation and changes in maternal metabolic risk factors. *Obstet Gynecol*. 2007;109(3):729-38.
4. Jager S, Jacobs S, Kroger J, Fritsche A, Schienkiewitz A, Rubin D, et al. Breast-feeding and maternal risk of type 2 diabetes: a prospective study and meta-analysis. *Diabetologia*. 2014;57(7):1355-65.
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Breastfeeding trends and updated national health objectives for exclusive breastfeeding--United States, birth years 2000-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2007;56(30):760-3.
6. Perrine CG, Nelson JM, Corbelli J, Scanlon KS. Lactation and maternal cardio-metabolic health. *Annu Rev Nutr*. 2016;36:627-45.
7. Gunderson EP, Jacobs DR Jr, Chiang V, Lewis CE, Feng J, Quesenberry CP Jr, et al. Duration of lactation and incidence of the metabolic syndrome in women of reproductive age according to gestational diabetes mellitus status: a 20-year prospective study in CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults). *Diabetes*. 2010;59(2):495-504.
8. Kjos SL, Henry O, Lee RM, Buchanan TA, Mishell DR Jr. The effect of lactation on glucose and lipid metabolism in women with recent gestational diabetes. *Obstet Gynecol*. 1993;82(3):451-5.
9. Stuebe A. The risks of not breastfeeding for mothers and infants. *Rev Obstet Gynecol*. 2009;2(4):222-31.
10. Mezzacappa ES, Kelsey RM, Myers MM, Katkin ES. Breast-feeding and maternal cardiovascular function. *Psychophysiology*. 2001;38(6):988-97.
11. Hanwell A, Peaker M. (editors). Physiological effects of lactation on the mother. *Symp Zool Soc Lond*; 1977;41:297.
12. Ondrejčáková M, Ravingerová T, Bakos J, Pancza D, Jezova D. Oxytocin exerts protective effects on in vitro myocardial injury induced by ischemia and reperfusion. *Can J Physiol Pharmacol*. 2009;87(2):137-42.
13. Hsieh DJ, Huang CY, Pai P, Wang SC, Tsai YL, Li CN, et al. Prolactin protects cardiomyocytes against intermittent hypoxia-induced cell damage by the modulation of signaling pathways related to cardiac hypertrophy and proliferation. *Int J Cardiol*. 2015;181:255-66.
14. Moghimian M, Faghihi M, Karimian SM, Imani A, Houshmand F, Azizi Y. Role of central oxytocin in stress-induced cardioprotection in ischemic-reperfused heart model. *J Cardiol*. 2013;61(1):79-86.
15. Das B, Sarkar C. Is preconditioning by oxytocin administration mediated by iNOS and/or mitochondrial K ATP channel activation in the in vivo anesthetized rabbit heart? *Life Sci*. 2012;90(19-20):763-9.
16. Charan J, Kantharia N. How to calculate sample size in animal studies? *J Pharmacol Pharmacother*. 2013;4(4):303-6.
17. Shekarforoush S, Safari F. Lactation protects against myocardial ischemia-reperfusion injury in rats. *Acta Physiol Hung*. 2015;102(4):372-9.
18. Naderi R, Imani A, Faghihi M, Moghimian M. Phenylephrine induces early and late cardioprotection through mitochondrial permeability transition pore in the isolated rat heart. *J Surg Res*. 2010;164(1):e37-42.
19. Naderi R, Imani A, Faghihi M. Phenylephrine produces late pharmacological preconditioning in the isolated rat heart. *Eur J Pharmacol*. 2010;627(1-3):203-8.
20. Imani A, Faghihi M, Keshavarz M, Karimian SM, Niaraki SS. Effect of different doses of noradrenaline against ischemia-induced ventricular arrhythmias in rat heart in vivo. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2009;9(1):35-44.
21. Curtis MJ, Hancox JC, Farkas A, Wainwright CL, Stables CL, Saint DA, et al. The Lambeth Conventions (II): guidelines for the study of animal and human ventricular and supraventricular arrhythmias. *Pharmacol Ther*. 2013;139(2):213-48.
22. Ebina S, Kashiwakura I. Influence of breastfeeding on maternal blood pressure at one month postpartum. *Int J Womens Health*. 2012;4:333-9.
23. McClure CK, Catov JM, Ness RB, Schwarz EB. Lactation and maternal subclinical cardiovascular disease among premenopausal women. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207(1):46. e1-8.
24. Marchant-Forde RM, Marchant-Forde JN. Pregnancy-related changes in behavior and cardiac activity in primiparous pigs. *Physiol Behav*. 2004;82(5):815-25.
25. Magee LA, Abalos E, von Dadelszen P, Sibai B, Walkinshaw SA; CHIPS Study Group. Control of hypertension in pregnancy. *Curr Hypertens Rep*. 2009;11(6):429-36.
26. Lain KY, Catalano PM. Metabolic changes in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2007;50(4):938-48.
27. Ong SB, Samangouei P, Kalkhoran SB, Hausenloy DJ. The mitochondrial permeability transition pore and its role in myocardial ischemia reperfusion injury. *J Mol Cell Cardiol*. 2015;78:23-34.
28. Schwarz EB, Ray RM, Stuebe AM, Allison MA, Ness RB, Freiberg MS, et al. Duration of lactation and risk factors for maternal cardiovascular disease. *Obstet Gynecol*. 2009;113(5):974-82.
29. Butte NF, King JC. Energy requirements during pregnancy and lactation. *Public Health Nutr*. 2005;8(7A):1010-27.
30. Tucker H. General endocrinological control of lactation. In: Larson BL, Smith VR. (editors). *Lactation: a comprehensive treatise*. New York: Academic Press; 1974. p. 277-326.
31. Nygren A, Sunnegårdh J, Albertsson-Wikland K, Berggren H, Isgaard J. Relative cardiac expression of growth hormone receptor and insulin-like growth factor-I mRNA in congenital heart disease. *J Endocrinol Invest*. 2008;31(3):196-200.

32. Wiersinga WM. The role of thyroid hormone nuclear receptors in the heart: evidence from pharmacological approaches. *Heart Fail Rev*. 2010;15(2):121-4.
33. Faghihi M, Alizadeh AM, Khor V, Khodayari V, Moradi S. Preconditioning effects of oxytocin in reducing cardiac arrhythmias in a rat heart regional ischemia-reperfusion model. *Physiol Pharmacol*. 2013;16(4):393-403.
34. Favaretto AL, Ballejo GO, Albuquerque-Araujo WI, Gutkowska J, Antunes-Rodrigues J, McCann SM. Oxytocin releases atrial natriuretic peptide from rat atria in vitro that exerts negative inotropic and chronotropic action. *Peptides*. 1997;18(9):1377-81.
35. Gutkowska J, Jankowski M, Lambert C, Mukaddam-Daher S, Zingg HH, McCann SM. Oxytocin releases atrial natriuretic peptide by combining with oxytocin receptors in the heart. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94(21):11704-9.
36. Mukaddam-Daher S, Yin YL, Roy J, Gutkowska J, Cardinal R. Negative inotropic and chronotropic effects of oxytocin. *Hypertension*. 2001;38(2):292-6.
37. Pantos CI, Malliopoulou VA, Mourouzis IS, Karamanoli EP, Paizis IA, Steimberg N, et al. Long-term thyroxine administration protects the heart in a pattern similar to ischemic preconditioning. *Thyroid*. 2002;12(4):325-9.
38. Buhimschi CS. Endocrinology of lactation. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2004;31(4):963-79.
39. Carrero JJ, Kyriazis J, Sonmez A, Tzanakis I, Qureshi AR, Stenvinkel P, et al. Prolactin levels, endothelial dysfunction, and the risk of cardiovascular events and mortality in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(2):207-15.
40. Krzeminski T, Mitrega K, Porc M, Żorniak M, Ryszka F, Ostrowska Z, et al. Differential action of two prolactin isoforms on ischemia-and re-perfusion-induced arrhythmias in rats in vivo. *J Endocrinol Invest*. 2011;34(3):206-15.
41. Maciejewska I, Wiecek M, Ryszka F. Effect of prolactin upon changes in the functioning and structure of the heart after adrenaline. *Ann Acad Med Siles*. 1995;29:19.
42. Thiemermann C. Corticosteroids and cardioprotection. *Nat Med*. 2002;8(5):453-5.
43. La M, Taylor A, D'Amico M, Flower RJ, Perretti M. Analysis of the protection afforded by annexin 1 in ischaemia-reperfusion injury: focus on neutrophil recruitment. *Eur J Pharmacol*. 2001;429(1-3):263-78.
44. Uvnäs-Moberg K, Eriksson M. Breastfeeding: physiological, endocrine and behavioural adaptations caused by oxytocin and local neurogenic activity in the nipple and mammary gland. *Acta Paediatr*. 1996;85(5):525-30.
45. Tracey KJ. Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. *J Clin Invest*. 2007;117(2):289-96.
46. Katare RG, Ando M, Kakinuma Y, Arikawa M, Handa T, Yamasaki F, et al. Vagal nerve stimulation prevents reperfusion injury through inhibition of opening of mitochondrial permeability transition pore independent of the bradycardiac effect. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;137(1):223-31.

Avaliação da Espessura Médio-Intimal Carotídea como um Marcador Vascular Precoce em Crianças Hipertensas

Assessment of Carotid Intima-Media Thickness as an Early Marker Of Vascular Damage In Hypertensive Children

Liz Andréa Villela Baroncini,¹ Lucimary de Castro Sylvestre,¹ Camila Varotto Baroncini,² Roberto Pecoits Filho¹

Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR);¹ Universidade Federal do Paraná (UFPR);² Curitiba, PR – Brasil

Resumo

Fundamento: O aumento da espessura médio-intimal carotídea (EMIC) correlaciona-se com a presença de aterosclerose em adultos e descreve anormalidades vasculares em crianças e adolescentes hipertensos.

Objetivo: Avaliar a EMIC como marcador precoce de aterosclerose e dano vascular em crianças e adolescentes hipertensos em comparação com um grupo controle e avaliar a influência do sexo, idade e índice de massa corporal (IMC) sobre a EMIC em cada grupo.

Métodos: Estudo observacional de coorte. Um total de 133 indivíduos hipertensos (sexo masculino, $n = 69$; idade média 10.5 ± 4 anos) foi submetido à ultrassonografia das artérias carótidas para avaliação da EMIC. Cento e vinte e um indivíduos saudáveis (sexo masculino, $n = 64$; idade média, 9.8 ± 4.1 anos) foram selecionados como controles para as seguintes características: sexo, idade (± 1 ano) e IMC ($\pm 10\%$).

Resultados: Não houve diferenças significativas entre os grupos com relação ao sexo ($p = 0,954$) e idade ($p = 0,067$). Os indivíduos hipertensos apresentaram maior IMC ($p = 0,004$), porém dentro da faixa estabelecida de até 10% . Os indivíduos hipertensos apresentaram maiores valores de EMIC quando comparados ao grupo-controle ($0,46 \pm 0,05$ versus $0,42 \pm 0,05$ mm, respectivamente, $p < 0.001$; ANOVA com um parâmetro). Os valores da EMIC não foram influenciados por sexo, idade e IMC quando analisados em ambos os grupos separadamente (Teste t de Student para amostras independentes). De acordo com o coeficiente de determinação (R^2) ajustado, apenas 11.7% das variações da EMIC são devidas às variações em cada grupo, incluindo idade, sexo e IMC.

Conclusões: A espessura médio-intimal das carótidas apresentou-se aumentada em crianças e adolescentes hipertensos quando comparados ao grupo controle. A presença de hipertensão aumentou a EMIC independentemente de idade, sexo e IMC. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(5):452-457)

Palavras-chave: Criança; Hipertensão; Espessura Íntima-Média Carotídea; Biomarcadores.

Abstract

Background: The increased carotid intima-media thickness (CIMT) correlates with the presence of atherosclerosis in adults and describes vascular abnormalities in both hypertensive children and adolescents.

Objective: To assess CIMT as an early marker of atherosclerosis and vascular damage in hypertensive children and adolescents compared with non-hypertensive controls and to evaluate the influence of gender, age, and body mass index (BMI) on CIMT on each group.

Methods: Observational cohort study. A total of 133 hypertensive subjects (male, $n = 69$; mean age, 10.5 ± 4 years) underwent carotid ultrasound exam for assessment of CIMT. One hundred and twenty-one non-hypertensive subjects (male, $n = 64$; mean age, 9.8 ± 4.1 years) were selected as controls for gender, age (± 1 year), and BMI ($\pm 10\%$).

Results: There were no significant difference regarding gender ($p = 0.954$) and age ($p = 0.067$) between groups. Hypertensive subjects had higher BMI when compared to control group ($p = 0.004$), although within the established range of 10% . Subjects in the hypertensive group had higher CIMT values when compared to control group (0.46 ± 0.05 versus 0.42 ± 0.05 mm, respectively, $p < 0.001$; one-way ANOVA). Carotid IMT values were not significantly influenced by gender, age, and BMI when analyzed in both groups separately (Student's t -test for independent samples). According to the adjusted determination coefficient (R^2) only 11.7% of CIMT variations were accounted for by group variations, including age, gender, and BMI.

Conclusions: Carotid intima-media thickness was higher in hypertensive children and adolescents when compared to the control group. The presence of hypertension increased CIMT regardless of age, gender, and BMI. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(5):452-457)

Keywords: Child; Hypertension; Carotid Intima-Media Thickness; Biomarkers.

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

Correspondência: Liz Andréa Villela Baroncini •

Rua Buenos Aires, 764, ap. 601. CEP 80250-070, Batel, Curitiba, PR – Brasil

E-mail: lizavb@cardiol.br, lizandreabaroncini@hotmail.com

Artigo recebido em 19/05/2016, revisado em 15/11/2016, aceito em 30/12/2016

DOI: 10.5935/abc.20170043

Introdução

A aterosclerose é uma doença multifatorial complexa que começa precocemente, como demonstrado pela presença de fatores de risco cardiovasculares desenvolvidos por crianças e adolescentes¹ e documentado por estudos prévios, que indicam que crianças e adolescentes com obesidade, dislipidemia, hipertensão arterial e metabolismo inadequado da glicose apresentam risco aumentado de desenvolver aterosclerose na idade adulta.² Além disso, o aumento da espessura médio-intimal carotídea (EMIC) correlaciona-se com a presença de aterosclerose em adultos e descreve anormalidades vasculares em crianças e adolescentes hipertensos.³ Lande et al.⁴ relataram que crianças e adolescentes hipertensos com EMIC aumentada, correlacionavam-se com hipertensão mais grave avaliada por monitoramento ambulatorial da pressão arterial, quando comparados ao grupo controle. Suas descobertas também mostraram a EMIC aumentada em crianças com hipertensão primária, independente dos efeitos da obesidade. Além disso, crianças no estágio de insuficiência renal crônica terminal (IRCT) têm um aumento significativo nos níveis de pressão arterial e EMIC.⁵⁻¹⁰ No entanto, a EMIC também aumenta como reação fisiológica do vaso para adaptar-se ao aumento da pressão arterial, dependente da idade, em crianças e adolescentes.¹¹ De fato, as alterações da EMIC poderiam refletir respostas não ateroscleróticas e adaptativas ao envelhecimento e estresse mecânico.^{11,12} A EMIC parece coincidir com o desenvolvimento normal das crianças e aumenta com a idade, como ocorre em adultos. O objetivo do presente estudo foi avaliar a EMIC como marcador precoce de aterosclerose e dano vascular em crianças e adolescentes hipertensos em comparação com sujeitos não hipertensos, após controle para idade, sexo e índice de massa corporal (IMC), e avaliar a influência dessas variáveis (sexo, idade e IMC) na EMIC em cada grupo.

Métodos

Pacientes

Selecionamos 148 crianças hipertensas consecutivas regularmente atendidas no ambulatório de hipertensão da Clínica de Nefrologia Pediátrica. Todos os indivíduos apresentavam PA sistólica e/ou diastólica no consultório $\geq$ percentil 95 para o sexo e altura em $\geq$ 3 ocasiões (hipertensão arterial). A hipertensão foi confirmada pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) de 24 horas, definida como PA média diurna e/ou noturna $\geq$ percentil 95 para sexo e altura segundo as normas pediátricas para MAPA.¹³ Cada criança teve a sua altura e peso medidos no momento da consulta. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado utilizando a fórmula padrão.¹⁴ As crianças foram consideradas com sobrepeso ou obesas quando apresentavam IMC $\geq$ percentil 85 e percentil 95, respectivamente para idade e sexo.^{15,16} As amostras de sangue e urina dos pacientes foram colhidas 1 semana antes e uma semana após a consulta, para avaliação da glicose sérica, colesterol total (CT), colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C), colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), triglicérides (TGC) e insulina basal. Os indivíduos foram classificados diabéticos quando tratados para diabetes insulino-dependente ou diabetes não insulino-dependente, ou com níveis elevados de glicose em

jejum ($\geq$ 126 mg/dL). A utilização de fármacos hipolipemiantes ou a presença de CT $>$ 200 mg/dL, HDL-C $<$ 40 mg/dL, LDL-C $>$ 100 mg/dL ou TGC $>$ 150 mg/dL¹⁷ foram registrados. Os indivíduos também foram submetidos à ecocardiografia e eletrocardiograma (ECG). Os critérios de exclusão incluíram crianças sem amostras de sangue e urina, hipertensão arterial não confirmada e crianças com diabetes, dislipidemia, síndrome metabólica, com IRCT ou qualquer outra doença sistêmica. As crianças que apresentaram hipertensão essencial e secundária foram incluídas no estudo. Para o grupo controle, selecionamos 200 crianças e adolescentes consecutivos, saudáveis, submetidos à ecocardiografia para avaliação de um sopro cardíaco inocente e encaminhados para o estudo por um pediatra particular. Essa população foi selecionada entre pacientes do sistema privado de saúde. A pressão arterial sistólica (PAS) e a pressão arterial diastólica (PAD) foram medidas com o medidor de pressão adequado ao tamanho do braço e em posição sentada, duas vezes em ambos os braços, após 5 minutos de repouso antes do exame de ecocardiografia. Os indivíduos dos grupos controle e hipertensos foram controlados para sexo, idade ($\pm$ 1 ano) e IMC ($\pm$ 10%). Os critérios de exclusão no grupo controle foram crianças com diagnóstico de diabetes, dislipidemia, hipertensão, síndrome metabólica e qualquer doença sistêmica, de acordo com informações fornecidas por seus pais ou pediatra particular. Cada criança teve a sua altura, peso e pressão arterial medidos no momento do seu ecocardiograma. As crianças não foram sedadas antes dos exames. As crianças que recusaram a se submeter ao exame de ultrassom e um exame adequado ou completo, como as crianças muito novas, foram excluídas do estudo. A aprovação do comitê ético institucional foi obtida para o estudo. O representante legal de cada criança forneceu o consentimento informado por escrito antes do exame. As crianças com mais de 10 anos de idade também assinaram um formulário de consentimento.

Análise de amostras de sangue de crianças hipertensas

O sangue venoso foi obtido após jejum de uma noite. Técnicas padrão foram utilizadas para determinar a glicose sérica, CT, HDL-C, LDL-C, TGC e insulina basal. As informações sobre a análise das amostras de sangue das crianças controle foram fornecidas unicamente pelos pais e pelo pediatra particular.

Medidas de ultrassom

As medidas da EMIC foram feitas usando ultrassonografia no modo B de alta resolução (Philips Medical Systems plataforma HD11) com transdutor matricial linear e largura de banda de L 3-12 MHz. A ultrassonografia e as leituras foram conduzidas por um ultrasonografista treinado e certificado. Os sujeitos foram examinados na posição supina com o pescoço estendido e a sonda na posição ântero-lateral. Nas imagens longitudinais 2D do ultrassom da artéria carótida, a parede proximal e a parede distal foram exibidas como 2 linhas ecogênicas (a adventícia e a íntima), pela média hipoecoica. A distância entre a borda dianteira da primeira linha brilhante da parede distal (interface lúmen-íntima) e a borda dianteira da segunda linha brilhante (interface média-adventícia) foi definida

Artigo Original

como a EMIC. Para esse estudo, medimos a EMIC nos 10 mm distais da parede distal das artérias carótidas comuns direita e esquerda. Após o zoom e o congelamento da imagem, medimos manualmente a EMIC usando calíperos eletrônicos. Cinco medidas foram registradas em cada lado e a média dessas medidas foi utilizada para as análises finais da EMIC, segundo o Grupo de Trabalho do Departamento de Imagem Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia para Ultrassom Carotídeo¹⁸ e a *Association for European Paediatric Cardiology*.¹⁹

Análise estatística

As variáveis quantitativas foram descritas pela média e desvio padrão. As variáveis qualitativas foram apresentadas como frequências e percentuais. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para avaliar a normalidade da distribuição. O teste de Qui-Quadrado foi utilizado para comparar as variáveis qualitativas entre os grupos. As variáveis quantitativas foram comparadas utilizando o modelo de análise de variância com um parâmetro (ANOVA) e a diferença mínima significativa (LSD) para comparações múltiplas. Para amostras independentes, compararam-se dois grupos utilizando o teste *t* de Student. O coeficiente de correlação de Pearson foi utilizado para avaliar a associação linear entre duas variáveis quantitativas. Um valor de $p < 0,05$ indicou significância estatística. O cálculo do tamanho da amostra não foi realizado no presente estudo, uma vez que não há valores normativos para a EMIC em crianças e adolescentes saudáveis. Não foi utilizada amostragem aleatória sistemática. Os sujeitos em ambos os grupos foram escolhidos por conveniência. Os dados foram analisados com o programa de computador SPSS v. 20.0.

Resultados

Quinze crianças e adolescentes hipertensos foram excluídos do estudo por não terem realizado testes laboratoriais. Um total de 133 crianças e adolescentes hipertensos (sexo masculino, $n = 69$, média de idade, $10,5 \pm 4$ anos) foram submetidos a exame de ultrassonografia carotídea. Todos estes indivíduos estavam recebendo terapia anti-hipertensiva. Todas as crianças e adolescentes hipertensos apresentaram CT normal

(152 ± 36 mg/dL), HDL-C normal (46 ± 13 mg/dL), LDL-C normal (84 ± 25 mg/dL), TGC normal (86 ± 44 mg/dL), glicemia de jejum normal (86 ± 10 mg/dL) e insulina basal normal (10 ± 4 mIU/L). Os autores identificaram causas de hipertensão secundária em 58 crianças, cujas causas incluíam coartação da aorta, nefropatia de refluxo, rim ectópico, doença renal policística, pielonefrite crônica, estenose da artéria renal, rim solitário e atrofia renal. Nenhuma dessas crianças estava sendo submetida à diálise. Não houve diferenças significativas entre crianças com e sem hipertensão secundária identificada ($p = 0,55$). Nenhuma dessas crianças apresentou hipertrofia ventricular esquerda no ecocardiograma ou alterações no ECG. Sessenta e quatro (48%) indivíduos estavam dentro do intervalo normal do IMC, 33 (24,8%) foram considerados obesos, 33 (24,8%) considerados com sobrepeso e 3 (2,25%) considerados magros. Quanto às crianças e adolescentes do grupo controle, 79 sujeitos foram excluídos do estudo por apresentarem distúrbio metabólico (como diabetes ou dislipidemia) ou qualquer doença sistêmica de acordo com as informações relatadas ou porque tinham IMC com diferença superior a 10% para a idade e sexo. Foram selecionadas cem crianças e adolescentes (sexo masculino, $n = 64$, média de idade, $9,8 \pm 4,1$ anos), com controle por sexo, idade e IMC em relação ao grupo hipertenso. Sessenta e sete (55%) indivíduos estavam dentro do intervalo normal de IMC, 26 (21%) foram considerados obesos, 23 (19%) com excesso de peso e 5 (4,1%) eram magros. Todos esses indivíduos apresentaram ecocardiograma normal. Não houve diferenças significantes em relação à sexo ($p = 0,954$) e idade ($p = 0,067$) entre os grupos. Os indivíduos hipertensos apresentaram maior IMC quando comparados ao grupo controle ($p = 0,004$), embora dentro da faixa estabelecida de 10%. A espessura médio-intimal da carótida foi maior em crianças hipertensas quando comparadas ao grupo controle ($0,46 \pm 0,05$ versus $0,42 \pm 0,05$ mm, respectivamente, $p < 0,001$; Tabela 1; Figura 1). Os valores de EMIC não foram significativamente influenciados pela idade, sexo e IMC quando analisados nos dois grupos separadamente (Figura 2). Após análise de regressão linear múltipla, o aumento da EMIC permaneceu independentemente associado à hipertensão ($p < 0,001$). De acordo com o coeficiente de determinação (R^2) ajustado, apenas 11,7% das variações da EMIC são explicadas pelas variações em cada grupo, incluindo idade, sexo e IMC.

Tabela 1 – Características basais da população de estudo

	GC	GH	Valor de p
Sexo (N%)			
Masculino	64(52,9%)	69 (51,9%)	
Feminino	57 (47,1%)	64 (48,1%)	0,954
Idade (anos; média $\pm$ DP)	$9,8 \pm 4,1$	$10,5 \pm 4$	0,162
IMC (kg/m^2 ; média $\pm$ DP)	$19,9 \pm 4,4$	$21,9 \pm 6,3$	0,004
EMIC (mm; média $\pm$ DP)	$0,42 \pm 0,05$	$0,46 \pm 0,05$	$< 0,001^*$

GC: grupo controle; GH: grupo hipertensão; IMC: índice de massa corporal; EMIC: espessura médio-intimal carotídea; DP: desvio padrão; * Teste *t* de Student para amostras independentes.

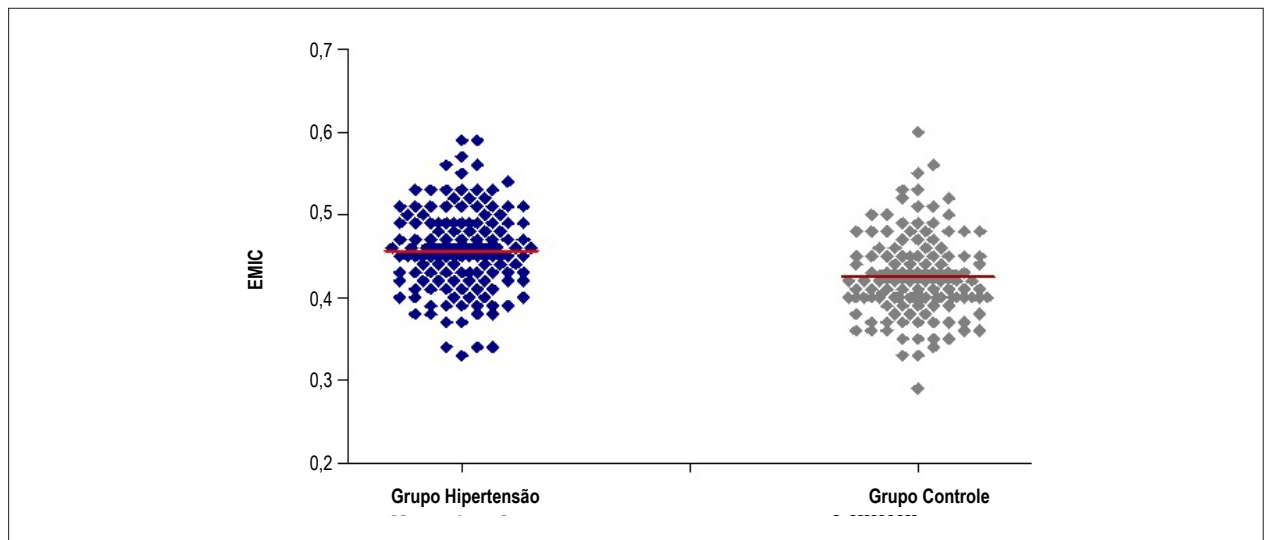


Figura 1 – Valores da espessura médio-intimal carotídea (EMIC) entre o grupo hipertenso (GH) e o grupo controle (GC).

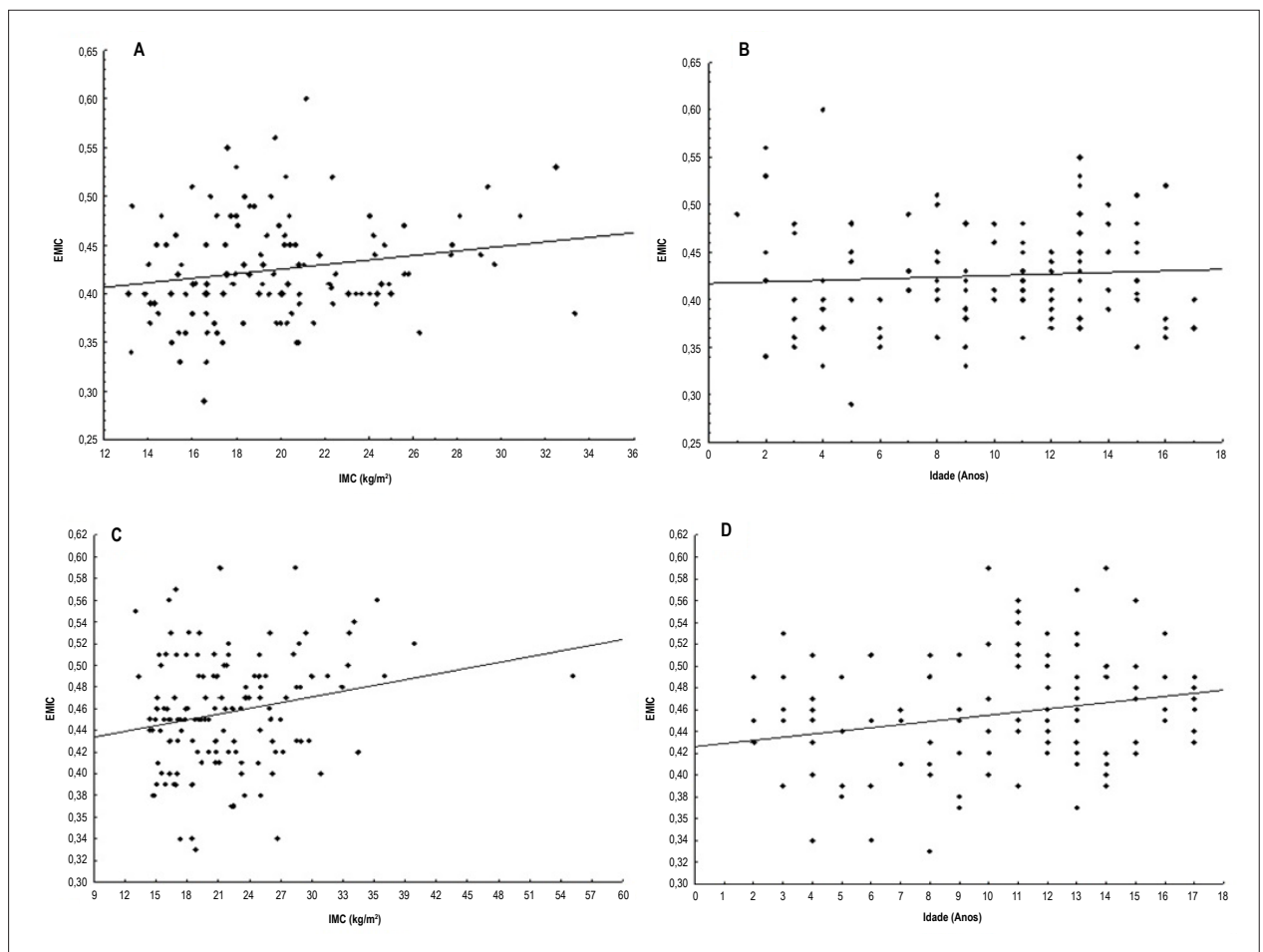


Figura 2 – Painéis A e B) Correlação entre espessura médio-intimal carotídea (EMIC) com idade e índice de massa corporal (IMC) no grupo hipertenso. Painéis C e D) Correlação entre espessura médio-intimal carotídea (EMIC) com idade e índice de massa corporal (IMC) no grupo controle.

Discussão

Crianças com hipertensão primária geralmente apresentam sobrepeso e obesidade, um fato que torna difícil separar o efeito da pressão arterial dos distúrbios metabólicos.²⁰ De acordo com nossos achados, 49,6% das crianças hipertensas e 40% das crianças do grupo controle eram obesas ou com sobrepeso, um fator que tende a ofuscar qualquer diferença potencial nos grupos por causa da hipertensão. No entanto, o presente estudo confirmou que crianças hipertensas apresentavam valores mais elevados de EMIC quando comparadas àquelas do grupo controle, independentemente da idade, sexo e IMC. Esse achado confirma os estudos de Lande et al.⁴ e fornece evidências de que a hipertensão pode levar à anormalidades vasculares na infância, independentemente da obesidade. A disponibilidade de dados normativos da EMIC para crianças é limitada. No estudo de Le et al.,²¹ a EMIC infantil foi comparada com os gráficos de percentis disponíveis para uma população adulta de 45 anos de idade, pareada por raça e sexo, para determinar a idade vascular. Eles avaliaram crianças não obesas com dislipidemia familiar e crianças obesas com múltiplos fatores de risco para aterosclerose, tais como triglicérides elevados, colesterol total e LDL altos, colesterol HDL baixo, pressão arterial elevada e níveis elevados de insulina. A idade vascular foi semelhante nos dois grupos. No presente estudo, avaliamos apenas crianças com hipertensão e excluímos crianças com outros fatores de risco para a aterosclerose. A EMIC é considerada um reflexo de múltiplos fatores de risco; entretanto, os principais fatores que contribuem para o espessamento médio-intimal são idade e a hipertensão.²²⁻²⁴ A presença de hipertensão aumenta significativamente os valores de EMIC devido à hipertrofia da camada média da parede do vaso.²⁵ Estudos anteriores²⁶⁻³³ concluíram que a parede arterial carotídea normal não é afetada pela idade ou sexo até aproximadamente 18 anos de idade, e após essa idade há um espessamento progressivo e difuso da íntima. Assim, em crianças hipertensas e adolescentes, a EMIC está refletindo uma reação fisiológica do vaso para adaptar-se ao aumento da pressão arterial devido à idade, mais os efeitos da própria hipertensão. No entanto, a hipertensão parece estar aumentando com o aumento do sobrepeso e da obesidade na infância. A prevalência da obesidade em crianças está aumentando, e induzindo, além disso, um aumento da síndrome metabólica dessas crianças. A obesidade está associada a vários fatores de risco para doenças cardiovasculares na idade adulta e outras doenças crônicas como dislipidemia, hiperinsulinemia, hipertensão e aterosclerose precoce.^{2,16,20,34-38} Nesse sentido, qualquer estudo que vise avaliar uma medida específica em crianças e adolescentes, como a EMIC, deve considerar o IMC e parear essa população por sexo e idade, como realizado no presente estudo.

Referências

1. Schiel R, Beltschikow W, Radón S, Kramer G, Perenthaler T, Stein G. Increased carotid intima-media thickness and associations with cardiovascular risk factors in obese and overweight children and adolescents. *Eur J Med Res*. 2007;12(10):503-8.

Limitações do estudo

O presente estudo tem algumas limitações importantes, identificadas como (a) inclusão da hipertensão tanto essencial quanto secundária no grupo hipertenso; (B) ausência de MAPA no grupo controle e (c) ausência de amostras de sangue no grupo controle. Foram incluídas crianças com hipertensão essencial e secundária. No entanto, não temos certeza se o impacto da hipertensão precoce, como em causas secundárias, induzirá maior EMIC no futuro quando comparado à hipertensão essencial, a qual geralmente inicia-se em crianças mais velhas. Além disso, uma possível correção da causa secundária pode influenciar as medidas de EMIC. A MAPA não foi realizada nos indivíduos do grupo controle para confirmar a normotensão. Finalmente, não solicitamos amostras de sangue e urina dos indivíduos do grupo controle. Essas crianças foram selecionadas do sistema de saúde privado em uma clínica cardiológica privada, e apenas obtivemos informações referentes à análise das amostras de sangue relatadas por seus pais e seu pediatra particular.

Conclusões

A espessura médio-intimal carotídea foi maior em crianças e adolescentes hipertensos quando comparados ao grupo controle. A presença de hipertensão arterial aumentou a EMIC independentemente da idade, sexo e IMC em crianças e adolescentes hipertensos e não hipertensos.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Baroncini LAV, Sylvestre LC, Pecoits Filho R; Obtenção de dados e Redação do manuscrito: Baroncini LAV, Sylvestre LC, Baroncini CV; Análise e interpretação dos dados: Baroncini LAV, Baroncini CV, Pecoits Filho R; Análise estatística e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Baroncini LAV.

Potencial conflito de interesses

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 tese de Pós-Doutorado de Liz Andréa Villela Baroncini pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

3. Flynn JT. What is the significance of increased carotid intima media thickness in hypertensive adolescents. *Hypertension*. 2006;48(1):23-4.
4. Lande MB, Carson NL, Roy J, Meagher CC. Effects of childhood primary hypertension on carotid intima media thickness: a matched controlled study. *Hypertension*. 2006;48(1):40-4.
5. Mitsnefes MM. Cardiovascular disease in children with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(4):578-85.
6. Dvorakova HM, Szitanyi P, Dvorak P, Janda J, Seeman T, Zieg J, et al. Determinants of premature atherosclerosis in children with end-stage renal disease. *Physiol Res*. 2012;61(1):53-61.
7. Gheissari A, Sirous M, Harjzargarbashi T, Kelishad R, Merrikhi A, Azhir A. Carotid intima-media thickness in children with end-stage renal disease on dialysis. *Indian J Nephrol*. 2010;20(1):29-33.
8. Kotur-Stevuljević J, Peco-Antić A, Spasić S, Stefanović A, Paripović D, Kostić M, et al. Hyperlipidemia, oxidative stress, and intima media thickness in children with chronic kidney disease. *Pediatric Nephrol*. 2013;28(2):295-303.
9. Garcia-Bello JA, Gómez-Díaz RA, Contreras-Rodríguez A, Talavera JO, Mondragón-González R, Sanchez-Barbosa L, et al. Carotid intima media thickness, oxidative stress, and inflammation in children with chronic kidney disease. *Pediatric Nephrol*. 2014;29(2):273-81.
10. Brady TM, Schneider MF, Flynn JT, Cox C, Samuels J, Saland J, et al. Carotid intima-media thickness in children with CKD: results from CKiD study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(12):1930-7.
11. Doyon A, Kracht D, Bayazit AK, Deveci M, Duzova A, Krmar RT, et al; 4C Study Consortium. Carotid artery intima-media thickness and distensibility in children and adolescents: reference values and role of body dimensions. *Hypertension*. 2013;62(3):550-6.
12. Iwakiri T, Yano Y, Sato Y, Hatakeyama K, Marutsuka K, Fujimoto S, et al. Usefulness of carotid intima-media thickness measurement as an indicator of generalized atherosclerosis: findings from autopsy analysis. *Atherosclerosis*. 2012;225(2):359-62.
13. Soergel M, Kirschstein M, Busch C, Danne T, Gellermann J, Holl R, et al. Oscillometric twenty-four hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents: a multicenter trial including 1141 subjects. *J Pediatr*. 1997;130(2):178-84.
14. Krebs NF, Jacobson MF; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of overweight and obesity. *Pediatrics*. 2003;112(2):424-30.
15. Conde WL, Monteiro CA. Body mass index cutoff points for evaluation of nutritional status in Brazilian children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(4):266-72.
16. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*. 2000;320(7244):1240-3.
17. 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. 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-S45. Erratum in: *Circulation*. 2015;132(25):e396. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S46-8.
18. Freire CM, Alcantara ML, Santos SN, Amaral SI, 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 Imagem Cardiovasc*. 2015;28(nº especial):e1-64.
19. Dalla Pozza R, Ehringer-Schetitska D, Fritsch P, Jokinen E, Petropoulos A, Oberhoffer R; Association for European Paediatric Cardiology Working Group Cardiovascular Prevention. Intima media thickness measurement in children: A statement from the Association for European Paediatric Cardiology (AEPC) Working Group on Cardiovascular Prevention endorsed by the Association for European Paediatric Cardiology. *Atherosclerosis*. 2015;238(2):380-7.
20. Stabouli S, Kotsis V, Karagianni C, Zakopoulos N, Konstantopoulos A. Blood pressure and carotid artery intima-media thickness in children and adolescents: the role of obesity. *Hellenic J Cardiol*. 2012;53(1):41-7.
21. Le J, Zhang D, Menees S, Chen J, Raghuvver G. "Vascular age" is advanced in children with atherosclerosis-promoting risk factors. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;3(1):8-14.
22. Finn AV, Kolodgie FD, Virmani R. Correlation between carotid intimal/medial thickness and atherosclerosis: a point of view from pathology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(2):177-81.
23. Chironi J, Garipey J, Denarie N, Balice M, Megnien JL, Levenson J, et al. Influence of hypertension on early carotid artery remodeling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(8):1460-4.
24. Grau M, Subirana I, Agis A, Ramos R, Basagaña X, Martí R, et al. Carotid intima-media thickness in the spanish population: reference ranges and association with cardiovascular risk factors. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012;65(12):1086-93.
25. Timóteo AT, Carmo MM, Ferreira RC. Carotid intima-media thickness and carotid plaques improves prediction of obstructive angiographic coronary artery disease in women. *Angiology*. 2013;64(1):57-63.
26. O'Leary DH, Bots ML. Imaging of atherosclerosis: carotid intima-media thickness. *Eur Heart J*. 2010;31(14):1682-9.
27. Gepner AD, Keevil JG, Wyman RA, Korcarz CE, Aeschlimann SE, Busse KL, et al. Use of carotid intima-media thickness and vascular age to modify cardiovascular risk prediction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006;19(9):1170-4.
28. Urbina EM, Williams RV, Alpert BS, Collins RT, Daniels SR, Hayman L, et al; American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young. Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents: recommendations for standard assessment of clinical research: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2009;54(5):919-50. Erratum in: *Hypertension*. 2010;56(3):e36.
29. Brady TM, Schneider MF, Flynn JT, Cox C, Samuels J, White CT, et al. Carotid intima-media thickness in children with CKD: results from the CKiD study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(12):1930-7.
30. Böhm B, Hartmann K, Buck M, Oberhoffer R. Sex differences of carotid intima-media thickness in healthy children and adolescents. *Atherosclerosis*. 2009;206(2):458-63.
31. Sass C, Herbeth B, Chapet O, Siest G, Visviks S, Zannad F. Intima-media thickness and diameter of carotid and femoral arteries in children, adolescents and adults from the Stanislas cohort: effect of age, sex, anthropometry and blood pressure. *J Hypertens*. 1998;16(11):1593-602.
32. Jourdan C, Wuhl E, Litwin M, Fahr K, Trelewicz J, Jobs K, et al. Normative values for intima-media thickness and distensibility of large arteries in healthy adolescents. *J Hypertens*. 2005;23(9):1707-15.
33. Järvisalo MJ, Putto-Laurila A, Jartti L, Lehtimäki T, Solakivi T, Rönnemaa T, et al. Carotid artery intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2002;51(2):493-8.
34. D'Adamo E, Guardamagna O, Chiarelli F, Bartuli A, Liccardo D, Ferrari F, et al. Atherogenic dyslipidemia and cardiovascular risk factors in obese children. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:912047.
35. Iannuzzi A, Licenziati MR, Acampora C, Salvatore V, Auriemma L, Romano ML, et al. Increased carotid intima-media thickness and stiffness in obese children. *Diabetes Care*. 2004;27(10):2506-8.
36. Giannini C, de Giorgis T, Scarinci A, Cataldo I, Marcovecchio ML, Chiarelli F, et al. Increased carotid intima-media thickness in pre-pubertal children with constitutional leanness and severe obesity: the speculative role of insulin sensitivity, oxidant status, and chronic inflammation. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(1):73-80.
37. Wunsch R, Sousa G, Toschke AM, Reinehr T. Intima-media thickness in obese children before and after weight loss. *Pediatrics*. 2006;118(6):2334-40.
38. Mir S, Sozeri B, Deveci M, Ozdemir K, Gun ZH, Dincel N, et al. Cardiovascular functional and structural changes in children with primary hypertension. *Minerva Pediatrica*. 2016;68(1):27-35.

Viabilidade Miocárdica pela Ressonância Magnética Cardíaca

Myocardial Viability on Cardiac Magnetic Resonance

Ana Luiza Mansur Souto,¹ Rafael Mansur Souto,² Isabella Cristina Resende Teixeira,³ Marcelo Souto Nacif^{1,2,3}

Universidade Federal Fluminense;¹ Centro de Imagem Complexo Hospitalar de Niterói;² Niterói, RJ; Unidade de Radiologia Clínica - Hospital Vivalle – Rede D'Or - São Luiz;³ São José dos Campos, SP – Brasil

Resumo

O estudo de viabilidade miocárdica é de grande importância para a orientação e manejo de pacientes que necessitam de cirurgia de revascularização miocárdica ou angioplastia. A técnica de realce tardio (RT) é precisa e transformou o estudo de viabilidade em um teste fácil, não só para a detecção de fibrose, mas também como um modelo binário para a detecção do que é ou não é viável. Uma fibrose identificada pelo RT é considerada como não viável quando igual ou maior do que 50% da área segmentar e como viável quando menor que 50%. A ressonância magnética cardíaca (RMC) também pode lançar mão de outras técnicas para estudo funcional e de perfusão para uma avaliação global da doença isquêmica do coração no mesmo exame. Este estudo tem como objetivo destacar os conceitos atuais e enfatizar amplamente o uso da RMC como um método que nos últimos 20 anos se tornou referência na detecção de infarto e avaliação de viabilidade miocárdica.

Introdução

A ressonância magnética cardíaca (RMC) se estabeleceu como um método de detecção do infarto do miocárdio. Em um protocolo rápido, podemos acessar anatomia, função, caracterização tecidual, perfusão e viabilidade, com excelente resolução espacial e qualidade de imagens. A RMC utiliza diferentes técnicas para avaliar a viabilidade, e a técnica do realce tardio, *per se*, é atualmente um padrão de referência para esta finalidade.

A precisa determinação entre músculo miocárdico com ou sem viabilidade é de extrema importância na condução de um paciente com disfunção cardíaca. O músculo viável possui potencial de recuperação contrátil e, por isso, um paciente com miocardiopatia isquêmica e disfunção ventricular pode melhorar sua capacidade funcional após revascularização miocárdica,^{1,2} e consequentemente, ter uma melhor sobrevida.^{3,4}

Palavras-chave

Infarto do Miocárdio / metabolismo; Revascularização Miocárdica; Sobrevida de Tecidos; Espectroscopia de Ressonância Magnética; Angioplastia.

Correspondência: Marcelo Souto Nacif •

Av. São João 2400 apto 232B. CEP 12242-000, Jd das Colinas, São José dos Campos, SP – Brasil

E-mail: msnacif@yahoo.com.br, msnacif@gmail.com

Artigo recebido em 30/03/2016, revisado em 10/10/2016, aprovado em 10/10/2016

DOI: 10.5935/abc.20170056

É importante a identificação de um músculo infartado, mesmo no infarto silencioso (oculto), pois este tecido pode ser substrato para taquiarritmia ventricular,^{5,6} tornando-se uma das mais importantes causas de morte súbita.

A RMC apresenta um estado de desenvolvimento contínuo e novas ferramentas se somam a cada ano para melhorar esta já potente tecnologia.

Este artigo tem por objetivo destacar os conceitos atuais e, de forma ampla, ressaltar a utilização da RMC como um método que se tornou ao longo dos últimos 20 anos uma referência na detecção de infarto e avaliação de viabilidade.

A fisiopatologia do infarto do miocárdio pela RMC

A alta resolução da RMC transportou o conceito da transmuralidade do infarto da teoria estabelecida em estudos experimentais para a realidade clínica.⁷ Como ilustrado (Figura 1), o tempo de duração da isquemia miocárdica é o maior determinante da transmuralidade do infarto. Em um modelo canino, uma oclusão coronariana inferior a 20 minutos promove alteração da contratilidade regional, sem lesão permanente ou infarto do miocárdio. O infarto propriamente dito se desenvolve posteriormente e ocorre sempre do subendocárdio para o epicárdio. O subendocárdio é a região mais vulnerável metabolicamente e que requer maior nível de oxigenação. Após 3 – 6 horas de oclusão coronariana, o infarto atinge sua transmuralidade caso não haja reperfusão.⁷

Outros fatores podem modular a transmuralidade de um infarto e o seu tamanho. A maioria desses fatores está associada ao aumento da demanda de oxigênio ao miócito. Nos pacientes hipertensos, taquicárdicos, ou com altos níveis de catecolaminas circulantes, podemos observar um efeito acelerador no estabelecimento do infarto, causando lesões maiores do que em pacientes sem estas condições. Quando existe comprometimento do nível de oxigenação do miócito em situações como anemia, hipóxia ou intoxicação por monóxido de carbono, também teremos com maior frequência um estabelecimento de infartos súbitos e maiores. Na presença de colaterais, o contrário irá acontecer, como um efeito protetor: a presença de colaterais poderá reduzir o tamanho do infarto. O mesmo acontece quando existem ataques subsequentes e curtos em uma situação denominada de pré-condição (*ischemic preconditioning*).^{8,9}

Tratamentos medicamentosos (betabloqueadores), trombólise e/ou reperfusão adequada por angioplastia podem modificar a relação entre o tempo de oclusão da coronária e o tamanho final do infarto. O problema atual é que muitos trabalhos demonstraram isto no modelo animal, mas falharam nesta demonstração em estudos clínicos.

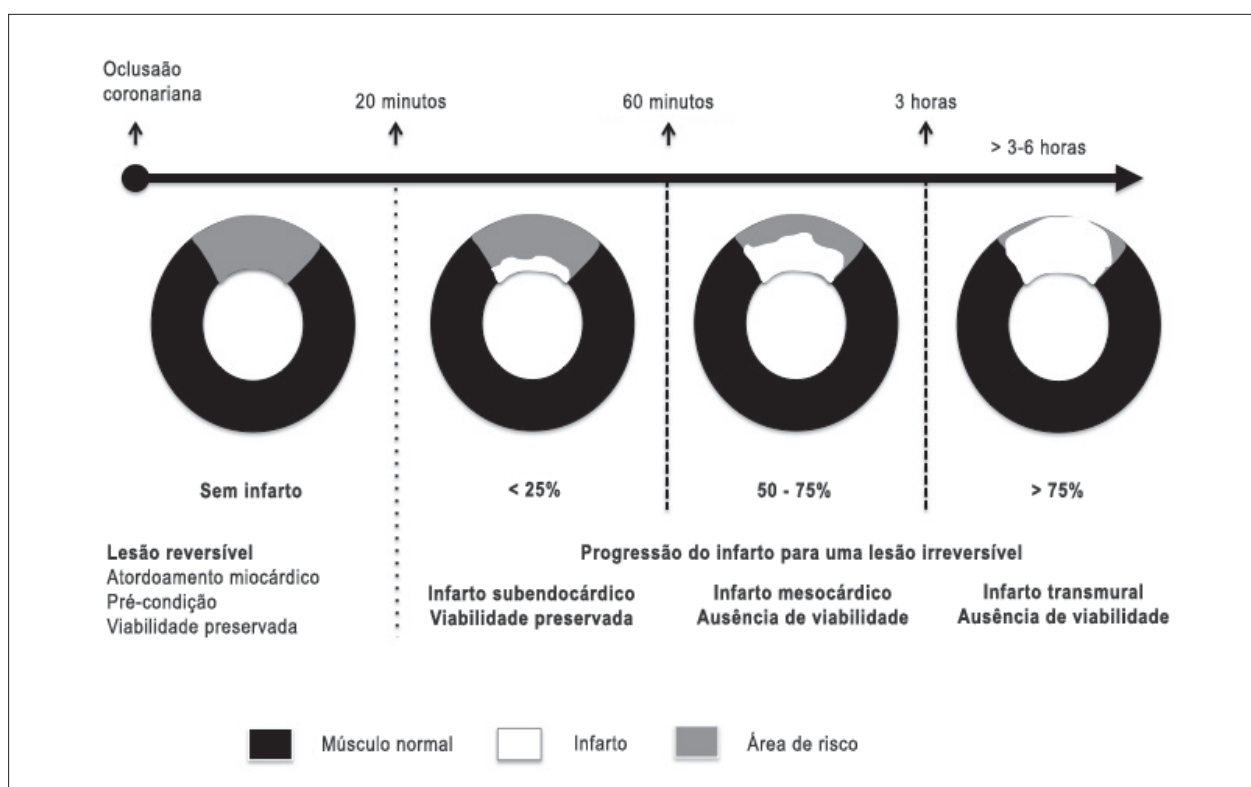


Figura 1 – A duração da isquemia é o maior determinante do tamanho do infarto e de sua transmuralidade. Modificado de Arai et al.⁷

Concordamos com Arai⁷ quando ele questiona os resultados finais destes estudos, pois no modelo animal, a redução do infarto foi medida como uma fração da área de risco. A área de risco é a porção do miocárdio que foi hipoperfundida durante a oclusão coronariana e que não "morreu" (infartou). Alguns estudos tentaram utilizar o sestamibi na sala de emergência para avaliar a área de risco,¹⁰ mas não conseguiram. Consideramos este desfecho um problema metodológico. A RMC deve ser utilizada nesta situação clínica, pois não possui interferência de decaimento do radiotraçador ao longo da semana e do tempo e pode, além de utilizar a técnica do realce tardio para quantificar o tamanho do infarto, lançar mão da técnica do T2 (edema) para avaliar a área de risco.¹¹

Além de evidências da existência de algum nível de regeneração miocárdica após infarto agudo do miocárdio,¹² o cenário final após uma lesão induzida por hipóxia a longo prazo é a substituição do tecido por fibrose, definida como fibrose de substituição. Nesta fibrose, a área do infarto é substituída por uma cicatriz contendo colágeno, e nesta área não existem proteínas ou estruturas necessárias para uma contração segmentar normal. No entanto, o processo de regeneração e o tamanho do infarto podem influenciar a possibilidade do infarto desenvolver alteração da contratilidade segmentar. Isto é, um pequeno infarto (< 25% da área do segmento) provavelmente não levará a alteração da contratilidade miocárdica; por outro lado, um grande infarto (> 75% da área do segmento) irá promover

uma hipocinesia/acinesia segmentar ou regional. Sendo assim, não só a detecção do infarto como presente ou ausente é essencial, mas tão importante quanto isto é o tamanho do infarto. Sendo assim, esta substituição e ausência do mecanismo actina-miosina tecidual promovem perda da contração e das propriedades diastólicas,¹³ que podem ou não ser macroscopicamente indetectáveis pela capacidade contrátil dos tecidos vizinhos e pela regeneração induzida no segmento.

O mais importante é que a RMC, com a técnica do realce tardio, pode detectar infarto do miocárdio (fibrose) não detectado por avaliação clínica ou por outros métodos como o ECG, ecocardiografia e cintilografia.^{14,15} Este conhecimento é um diferencial, pois mesmo áreas muito pequenas de realce tardio positivo, como aproximadamente 1% da massa do ventrículo esquerdo, possuem grandes implicações prognósticas.¹⁵⁻¹⁷

Viabilidade miocárdica

A detecção de miocárdio viável significa a presença de miócitos vivos e isto é independente da existência ou não de disfunção contrátil ou da responsividade do músculo a estímulos externos. Por isso, já está bem estabelecida a desconexão entre miocárdio viável e seu padrão de contratilidade, com vários estudos demonstrando que o músculo viável poderia estar hipocinético por miocardiopatia crônica devido a hipoperfusão ou miocardiopatia isquêmica aguda.¹⁸⁻²⁰

Artigo de Revisão

A pesquisa da viabilidade miocárdica é indicada em pacientes com miocardiopatia isquêmica, e o interesse nesta situação é saber se um eventual procedimento de revascularização promoverá melhora da função sistólica do ventrículo esquerdo. Neste caso, o potencial de melhora contrátil dependerá de duas condições: primeiro, o músculo deve estar vivo (ausência de realce tardio); segundo, o músculo deve estar isquêmico, sendo este o mecanismo da disfunção. Portanto, fala-se em viabilidade miocárdica se um músculo hipocinético ou acinético apresenta áreas sem necrose cujo suprimento coronariano é conhecidamente reduzido. Com isto, devemos imaginar que um procedimento que restaure o fluxo sanguíneo seja um procedimento que retire o miocárdio de um estado de hibernação.²¹

Os termos miocárdio "atordado" e "hibernante" são utilizados para descrever este fenômeno de uma condição viável, porém com disfunção. O fenômeno reversível do miocárdio atordado é identificado quando a disfunção contrátil se instala durante isquemia aguda e intensa, persistindo mesmo após restauração do fluxo coronariano, caracteristicamente por um período de dias a semanas. Já o fenômeno reversível do miocárdio hibernante é

identificado quando a disfunção contrátil se instala durante isquemia crônica não suficientemente intensa para causar necrose celular. Neste caso o fenômeno enquadra-se na concepção hipotética de mecanismos fisiopatológicos capazes de induzir ajuste de acoplamento perfusão-contracção, em nível muito baixo de ambos, reduzindo sua contratilidade devido à baixa oxigenação e evitando sua morte.²²⁻²⁵

Digno de nota também foi a demonstração, já em 1998, da capacidade da RMC de detectar e quantificar a área de obstrução microvascular (*no-reflow*) associada ao infarto agudo do miocárdio.²⁶ A obstrução microvascular é um marcador de lesão miocárdica grave que também está associado a um pior prognóstico após infarto agudo do miocárdio.²⁷

Infelizmente, a viabilidade miocárdica ainda está muito associada à detecção de disfunção contrátil segmentar ou regional e ainda é muito utilizada no raciocínio dos cardiologistas clínicos quando pensam em potencial de recuperação contrátil, muito provavelmente porque a ecocardiografia é o método mais utilizado na prática clínica. Com isto, demonstramos na Tabela 1 as condições que podem causar disfunções miocárdicas regionais e podem, de certa forma, mascarar ou dificultar um diagnóstico de miocárdio viável.

Tabela 1 – Comparação entre as condições que podem causar disfunção miocárdica regional

	Infarto do Miocárdio Não transmural	Infarto do Miocárdio Transmural	Miocárdio atordado	Miocárdio hibernante	Remodelamento pós-infarto	Miocardiopatias não isquêmicas
Perfusão	Normal ou reduzida dependendo da existência ou não de reperfusão adequada ou de obstrução microvascular	Normal ou reduzida dependendo da existência ou não de reperfusão adequada ou de obstrução microvascular	Normal por definição	Reduzido por definição	Normal	Normal
Função	Normal	Reduzida	Reduzida porém reversível com a restauração da perfusão (horas ou semanas)	Reduzida porém reversível com a restauração da perfusão (pode levar meses para recuperar)	Reduzida	Normal ou reduzida (dependendo do percentual da área acometida)
Metabolismo	Normal ou reduzido (baixa captação do FDG)	Reduzido (baixa captação do FDG)	Não reduzido (alta captação do FDG)	Não reduzido (alta captação do FDG, mismatch perfusão-metabolismo)	Provavelmente normal	Normal ou reduzido (baixa captação do FDG)
Histologia	Fibrose de substituição	Fibrose de substituição	Miócitos normais	Pode ser normal ou apresentar um certo grau de diferenciação dos miócitos, com perda e desarranjo de elementos celulares	Hipertrofia, dilatação e distorção arquitetural de fibras miocárdicas	Fibrose de substituição
Realce Tardio	Realce tardio no subendocárdio (< 50% da área do segmento). Geralmente em um território coronariano a menos que haja múltiplos infartos ou o paciente tenha se submetido a cirurgia com colocação de enxerto	Realce tardio transmural que pode comprometer do subendocárdio ao epicárdio (> 50% da área do segmento). Geralmente em um território coronariano a menos que haja múltiplos infartos ou o paciente tenha se submetido a cirurgia com colocação de enxerto	Normal a não ser que exista uma combinação de miocárdio atordado e infarto do miocárdio	Normal a não ser que exista uma combinação de miocárdio hibernante e infarto do miocárdio	Negativo (disfunção do miocárdio remoto a um grande infarto), por isso viável	Variável, melhor identificado como mesocárdico, epicárdico, difuso ou até negativo

Tabela modificada de Arai.⁷

A ausência de viabilidade miocárdica é a consequência mais frequente de uma oclusão coronariana levando a um infarto do miocárdio. Neste contexto, uma série de parâmetros podem ser utilizados para detectar se realmente existiu um infarto e quanto do território infartado pode ser salvo. Em uma revisão, Kaul²⁸ resumiu os marcadores de infarto mais precisos, classificando-os de menos a mais precisos (Figura 2). Por exemplo, a presença isolada de alteração da contratilidade miocárdica não provê informação sobre presença ou ausência de infarto, pois o músculo hibernante ou atordado pode ser viável, porém hipocinético. No outro extremo, a identificação macroscópica e precisa que a ressonância magnética pode nos oferecer com a sua capacidade de caracterização tecidual, mensuração do tamanho e transmuralidade do infarto (realce tardio) nos possibilita uma melhor caracterização da viabilidade do miocárdio.

Técnica de ressonância magnética para avaliação da viabilidade

São várias as técnicas de ressonância magnética que podemos utilizar para a avaliação da viabilidade miocárdica, algumas ainda sem aplicabilidade clínica.

A espectroscopia pode ser utilizada para avaliar os metabólitos celulares e analisar se existe ou não integridade dos miócitos.²⁹ Já a imagem de sódio pela ressonância magnética também pode ser um método capaz de diferenciar o músculo viável do infartado³⁰ e foi recentemente utilizada para avaliação de músculo viável de voluntários em aparelho de ressonância magnética de 3 Tesla. Estas duas técnicas possuem limitações primárias nos dias atuais devido ao baixo sinal-ruído, à baixa resolução espacial e ao tempo muito longo para aquisição.

A utilização das imagens e dos mapas de T1 e T2 podem nos auxiliar na avaliação do edema miocárdico e do infarto e em algumas situações nas áreas de risco.^{11,31,32} No entanto,

estas técnicas também possuem algumas limitações e a principal está relacionada ao fato de que mudanças no T1 ou T2 não são específicas para detectar viabilidade e possível potencial de recuperação da contratilidade.

O uso da cine-ressonância magnética (cine-RM) pode auxiliar na avaliação da contratilidade segmentar e global, ou até da espessura parietal segmentar. Estes dados continuam sendo de grande importância, mas existem estudos como o de Perrone-Filardi et al.³³ que demonstrou que músculo viável pode estar presente em segmentos com importante afilamento parietal. Também podemos utilizar os agentes estressores como dobutamina,^{34,35} adenosina,³⁶ regadenoson³⁶ e dipiridamol^{37,38} para avaliar alteração contrátil (cine-RM) ou perfusional (perfusão de primeira passagem), respectivamente, ou até realizar protocolos combinados para avaliação multimodal do miocárdio.

Mesmo com todas as sequências acima descritas, o padrão-ouro da ressonância magnética na avaliação da viabilidade miocárdica é o estudo do realce tardio miocárdico, como veremos a seguir.

Realce tardio miocárdico

Os estudos do realce tardio miocárdico utilizando técnicas de ressonância magnética ponderadas em T1 têm sido relatados na literatura desde a metade dos anos 80.³⁹ Esta abordagem é simples e se fundamenta na hipótese de que tecidos infartados ou com aumento do espaço extracelular acumulam gadolínio e aparecem com sinal elevado nas imagens de ressonância magnética (hipersinal), principalmente nas imagens adquiridas após 10 minutos da infusão do meio de contraste.

Inicialmente, os tons de cinza com branco representando o músculo normal e o infartado se sobrepunham devido à incapacidade das antigas sequências de detectar lesões com

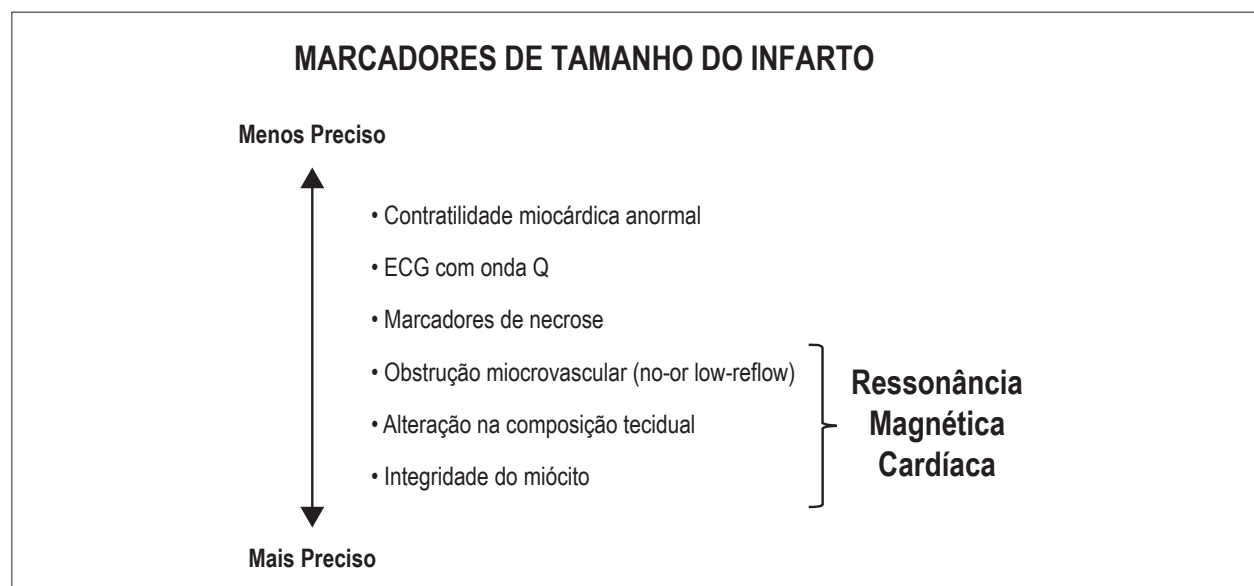


Figura 2 – Marcadores clínicos e fisiológicos para determinação do tamanho do infarto. Modificado de Kaul.²⁸

leve a moderado acúmulo de contraste. No final da década de 90 e início dos anos 2000, Kim et al.⁴⁰ e Simonetti et al.⁴¹ desenvolveram uma técnica capaz de anular o músculo cinza (normal), realçando o músculo que havia acumulado contraste (músculo infartado). Esta técnica é atualmente utilizada em ampla escala e faz parte de todos os protocolos de exames cardíacos por ressonância magnética. Isto possibilitou a realização de imagens com alta resolução de infartos agudos e crônicos, demonstrando alta correlação com estudos histopatológicos e virtualmente igual mensuração do tamanho e da viabilidade do miocárdio (miócitos).⁴⁰⁻⁴²

Aquisição das imagens e uso do contraste endovenoso

A aquisição das imagens de realce tardio é relativamente simples e não necessita estresse farmacológico ou físico. Utilizando apenas uma punção venosa periférica, podemos fazer a infusão do meio de contraste endovenoso gadolínio. Após a realização das imagens localizadoras, realizamos o estudo funcional global e segmentar do ventrículo direito e esquerdo pela técnica de cine-RM (ver trecho específico). Podemos, neste momento, fazer a infusão do gadolínio 0,10 ou 0,20 mmol/kg e, após aproximadamente 10 minutos, adquirir imagens da viabilidade (realce tardio) do miocárdio nos eixos curto, longo duas câmaras e via de saída, conforme a aquisição das imagens de cine-RM. Cada aquisição do realce tardio requer aproximadamente 10 segundos e uma apneia, e o exame total demora em média 30 minutos (Figura 3).

O realce tardio é uma técnica que pode ser adquirida de diversas formas, como por exemplo, 2D, 3D e técnicas gradiente-eco ou por inversão-recuperação, além das realizadas em apneia ou em respiração livre.⁴³⁻⁴⁵ A melhor técnica é escolhida e adaptada na dependência do estado clínico do

paciente, do fabricante do aparelho disponível e da experiência do grupo local.

Na prática, também pode ser realizada uma avaliação do realce tardio (viabilidade) com um protocolo curto e objetivo. Com isto, podemos abolir o uso das imagens em cine-RM e fazer apenas a infusão do gadolínio e adquirir as imagens de realce tardio, o que pode levar apenas 15 – 20 minutos para ser realizado.

Outro fator importante é o conhecimento sobre os diferentes contrastes utilizados. Atualmente, temos aproximadamente 10 diferentes tipos de gadolínio no mercado e muitos deles não foram testados para uso cardíaco, apesar de serem rotineiramente utilizados.⁴⁶ Os mais frequentemente utilizados são o gadopentetato de dimeglumina, gadodiamida, gadoversetamida e o gadoterato de meglumina. Existe uma necessidade cada vez maior de administrarmos menores doses destes contrastes para evitarmos possíveis efeitos adversos⁴⁶ (Tabela 2). Neste caso, devemos realizar a RMC sempre com o princípio da menor dose possível para se fazer o diagnóstico.

Quantificação do infarto do miocárdio e predição de melhora contrátil (viabilidade)

Estudos clínicos e em animais têm demonstrado que áreas de alto sinal na técnica do realce tardio são altamente reprodutíveis quando comparadas com a patologia, principalmente se o tempo de inversão for corretamente utilizado. Em um modelo animal, Amado et al.⁴⁷ demonstraram uma íntima correlação entre a histopatologia e a técnica do realce tardio ($r^2 = 0,94$, $p < 0,001$). Estes achados também foram identificados no cenário clínico em infarto agudo⁴⁸ e crônico⁴⁹ com alta reprodutibilidade.

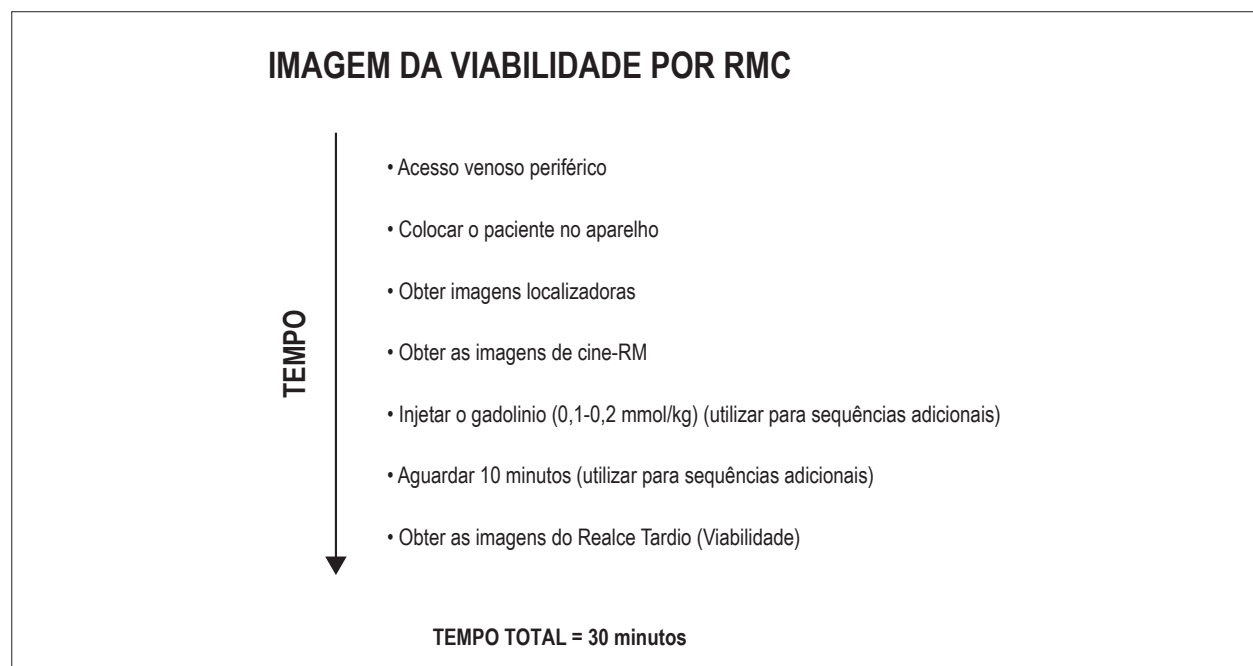


Figura 3 – Exemplificação das etapas para a aquisição em protocolo de viabilidade/infarto pela ressonância magnética. Modificado de Weinsaft et al.²⁰

Tabela 2 – Contrastes a base de gadolínio atualmente utilizados

Agente	Nome	Fabricante	Dose recomendada
Gadopentetato de Dimeglumina (Gd-DTPA2)	Magnevist®	Bayer Healthcare	0,1 mmol/kg (0,2 mL/kg)
Gadodiamida (Gd-DTPA-BMA)	Omniscan®	GE Healthcare	0,1 mmol/kg (0,2 mL/kg) 0,05 mmol/kg (0,1 mL/kg)§
Gadoversetamida (Gd-DTPA-BMEA)	OptiMark®	Mallinckrodt	0,1 mmol/kg (0,2 mL/kg)
Gadoteridol	ProHance®	Bracco Diagnostics	0,1 mmol/kg (0,2 mL/kg) Dose adicional de 0,2 mmol/kg (0,4 mL/kg)
Gadobenato de Dimeglumina (Gd-BOPTA)	MultiHance®	Bracco Diagnostics	0,1 mmol/kg (0,2 mL/kg)
Gadobutrol (Gd-DO3A-butrol)	Gadavist® Gadovist®	Bayer Healthcare	0,1 mmol/kg (0,1 mL/kg)
Gadofosveset trissódico	Ablavar®	Lantheus Medcl	0,03 mmol/kg (0,12 mL/kg)
Gadoxetato dissódico	Eovist® Primovist®	Bayer Healthcare	0,025 mmol/kg (0,1 mL/kg)
Gadopentetato de dimeglumina (Gd-DTPA-Dimeglumina)	Viewgam®	M.R. Pharma S.A. / Alko do Brasil	0,1 mmol/kg (0,2 mL/kg)
Gadoterato de Meglumina (Gd-HP-DOTA)	Dotarem® Artirem®	Guerbet	0,1 mmol/kg (0,2 mL/kg)

Existem outros agentes previamente testados mas que atualmente não estão disponíveis no mercado Mangafodipir Trissódico (Teslascan®; GE Healthcare) e Ferumoxides (Feridex®; Amag Pharms). Modificado de Nacif et al.⁴⁶

A avaliação de viabilidade pela ressonância pode ser realizada por uma vertente dicotômica, uma abordagem fortalecida pelas diretrizes brasileiras.²⁷ De acordo com a definição clínica, a viabilidade é vista como presente quando menor do que 50% da área do segmento acometido e ausente quando maior do que 50%. Sabemos que isto é uma categorização de um fenômeno quase linear, e que quanto menor a necrose, maior a probabilidade de melhora contrátil do segmento após a revascularização. Já o inverso é também verdadeiro, pois quanto maior a necrose, menor será a probabilidade de recuperação contrátil após a revascularização.

Além de uma avaliação e quantificação de fibrose/viabilidade global, a RMC avalia rotineiramente o potencial de recuperação contrátil de uma forma segmentar, tentando caracterizar os 17 segmentos do ventrículo esquerdo. Dividimos os grupos da quantificação do realce tardio em cinco, de acordo com a probabilidade de recuperação contrátil do segmento em estudo (Figura 4):^{21,50}

- O primeiro é o miocárdio, que não possui realce tardio algum, isto é, zero de fibrose/infarto com probabilidade alta (em torno de 80%) de melhora contrátil.
- O segundo compreende um grupo que terá de 1 – 25% da área do segmento com realce tardio. Nesse grupo, a probabilidade de melhora reduz para 60%.
- O terceiro grupo compreende os que se encontram entre 26 – 50% de realce tardio, comprometendo o músculo cardíaco, com probabilidade de melhora da contratilidade após a revascularização em torno de 40%.
- O quarto grupo possui de 51 – 75% de músculo comprometido e pode ter uma melhora da contratilidade em até 10% dos casos. Neste grupo, achamos que a decisão entre revascularização e tratamento clínico deve ser amplamente discutida. Os riscos da angioplastia

ou da cirurgia podem superar os benefícios da revascularização e isto depende muito da experiência e estrutura de cada instituição.

- O quinto grupo compreende os que possuem mais do que 75% da área do segmento miocárdico comprometido, com potencial de recuperação contrátil inferior a 1%.

Além desta avaliação segmentar, devemos considerar uma questão probabilística relacionada a um certo grau de incerteza biológica, mas que podemos aplicar aos 17 segmentos do ventrículo esquerdo. Isto deve ser feito pois o importante será o grau de melhora funcional sistólica global com melhora da fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Desta forma, a melhora da função global após a revascularização pode ser predita com grande acurácia ao se considerar o limiar de no mínimo 10 segmentos viáveis ou normais, entre os 17 segmentos do ventrículo esquerdo pela classificação da *American Heart Association* (AHA).⁵¹

Relatório médico (laudo) de ressonância magnética

O relatório de um estudo de viabilidade miocárdica precisa obrigatoriamente incluir a medida da massa do ventrículo esquerdo, quantificar a área de fibrose, quantificar a transmuralidade do infarto e identificar os 17 segmentos do ventrículo, conforme os estudos de Cerqueira et al.,⁵² para facilitar a correlação com os demais métodos de imagem.

São diversas as formas de quantificação da fibrose miocárdica e todas elas possuem valor científico com algumas aplicações mais precisas do que as outras. Incentivamos a descrição no laudo do método utilizado para a quantificação da fibrose, que pode ser visual (qualitativo)⁵³ ou por meio de software manual (planimetria),⁴⁷ semiautomático (com correção manual)⁵⁴ ou automático (sem nenhuma correção manual).^{55,56}

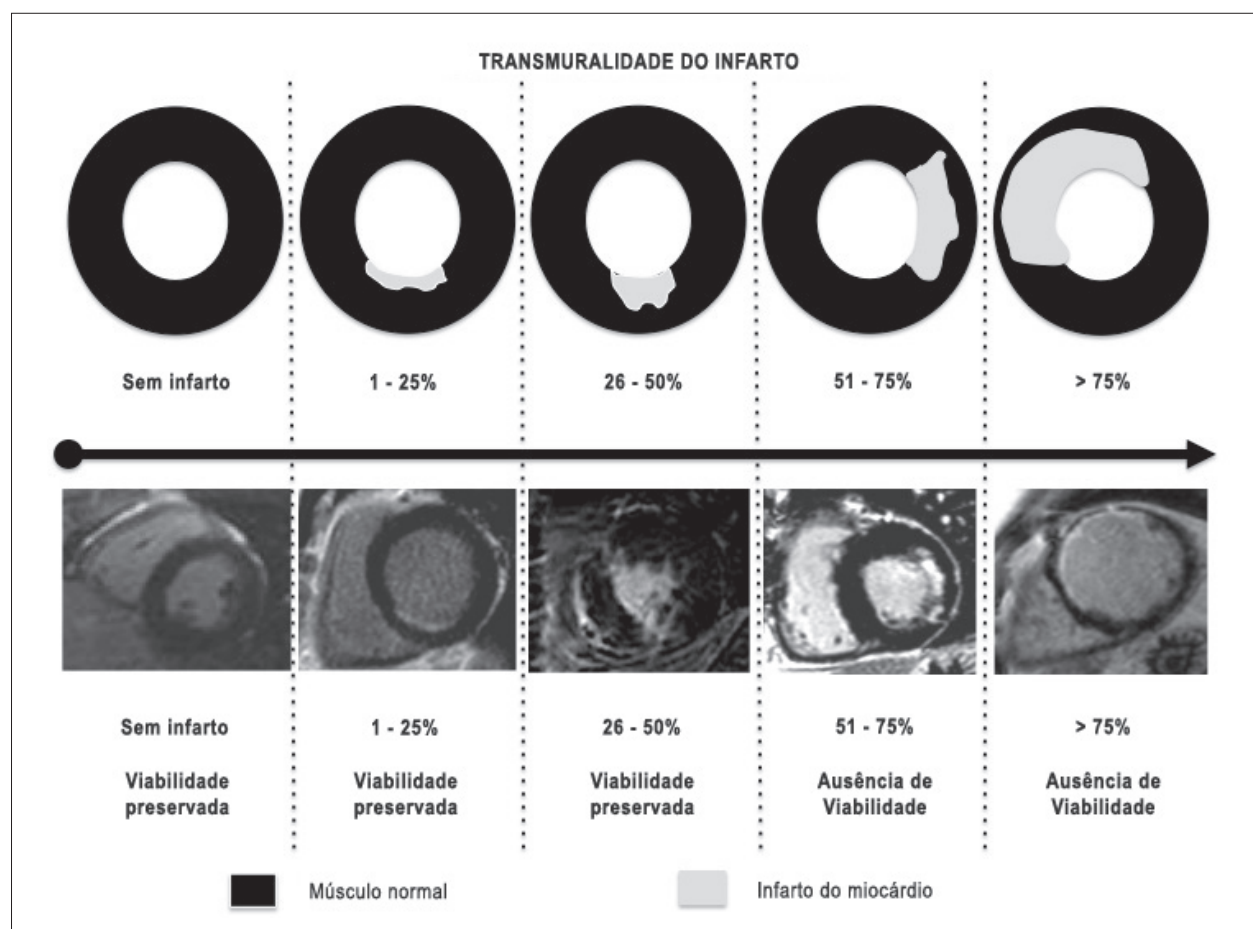


Figura 4 – Exemplificação dos cinco diferentes grupos de quantificação do realce tardio, lembrando que para a ressonância magnética, a quantificação é um continuum devendo ser discutido o potencial de viabilidade, que não deve ser tratada como um binômio (presente ou ausente).

Como já bem estudado e caracterizado pelo estudo MESA (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*) no trabalho de Rizzi et al.,⁵⁷ as técnicas mais utilizadas para a quantificação do infarto são diversas. Temos a técnica visual, planimetria (manual), as técnicas de desvio padrão,⁵⁴ *full-width half maximum* (FWHM)⁵⁸ e a possível correção do ruído da imagem.⁵⁹ Devemos lembrar que todos os trabalhos científicos excluem as imagens com baixa qualidade técnica e com artefatos de respiração ou de aquisição das imagens, não sendo possível a análise por estas técnicas. Naturalmente, a análise semiautomática com correção manual e descarte dos artefatos se torna o método de escolha para quantificação da fibrose e infarto no dia-a-dia clínico.^{56,58,60-68}

Baseado nas informações acima descritas, achamos que uma boa forma de visualização destes dados nos relatórios médicos é a utilização dos mapas polares – Bull's Eyes (Figura 5) – para facilitar a explicação dos achados identificados por um médico especialista e o entendimento do médico assistente.

Doença isquêmica aguda do miocárdio

No cenário da doença aguda, a rápida reperfusão miocárdica evita morte do músculo viável e melhora a fração de ejeção e o prognóstico a longo prazo.^{31,69}

Mesmo após uma reperfusão bem-sucedida, a disfunção miocárdica pode persistir. É importante diferenciar se isto está relacionado à necrose ou ao atordoamento miocárdico. A diferenciação entre estas duas situações clínicas é de grande importância, pois um músculo atordoado deverá ter uma melhora funcional e clínica significativa após a reperfusão coronariana, seja por angioplastia ou cirurgia.²⁰

A RMC possui a capacidade de diferenciar estas duas situações clínicas utilizando a técnica do realce tardio. Este conceito foi muito bem estudado no trabalho de Choi et al.,⁷⁰ onde todos os pacientes realizaram o realce tardio até 7 dias após o infarto e um segundo exame entre 8 a 12 semanas. Neste trabalho, a ausência ou a presença de pequenos focos de realce tardio ao se analisar a transmurabilidade do infarto (*transmural extent of infarction* - TEI) foi capaz de prever a melhora funcional segmentar e global de forma significativa ($p < 0,001$). Outros estudos tiveram resultados muito semelhantes e acreditamos que o uso da RMC no pós-infarto deve ser incentivado de forma rotineira.^{71,72}

Além da capacidade de caracterizar o infarto, a técnica do realce tardio pode modificar na prática alguns diagnósticos no nosso dia-a-dia clínico. Como exemplo

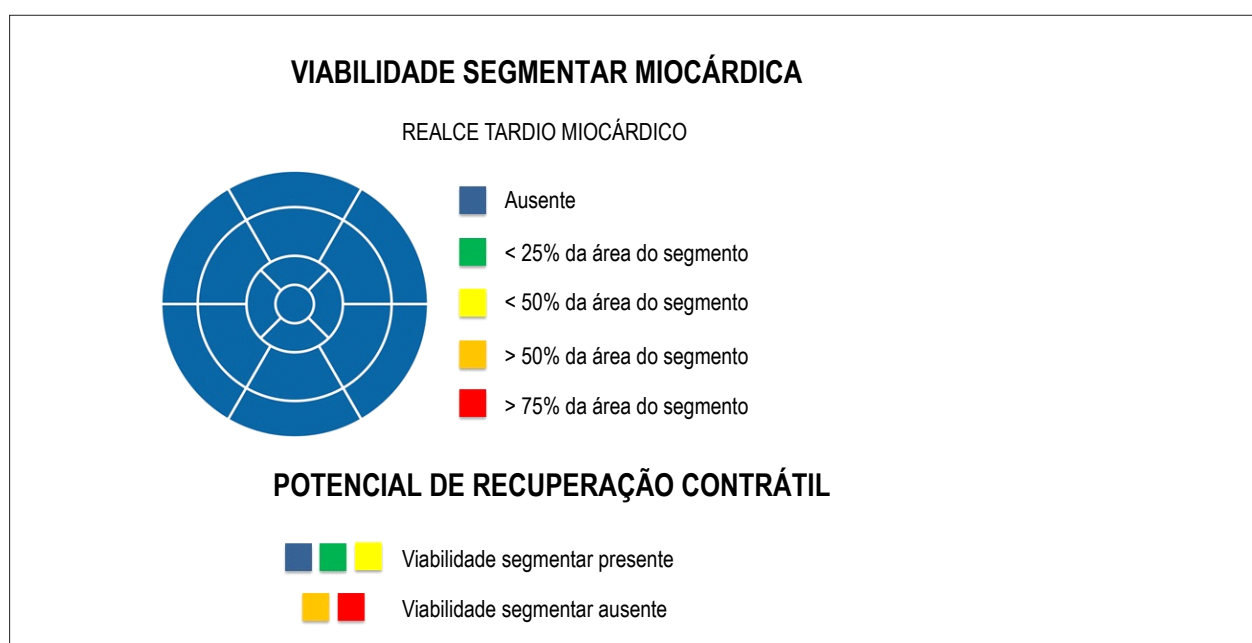


Figura 5 – Exemplificação de um mapa polar que pode ser utilizado nos relatórios médicos.

disso, é relativamente frequente que pacientes com suspeita de infarto e cateterismos normais tenham diagnóstico etiológico definitivo demonstrado pela RMC, como miocardite, vasoespasmó com reperfusão ou, em alguns casos, infartos do miocárdio pequenos causados por oclusão de pequenos vasos não detectados à primeira análise no cateterismo (em várias situações, o laudo do cateterismo precisou ser mudado após a RMC).²¹ Na Figura 6, sugerimos um algoritmo para utilização do realce tardio no cenário da fase aguda do infarto.

Doença isquêmica crônica do miocárdio

Há mais de 14 anos, a ressonância magnética com a técnica do realce tardio é utilizada para os pacientes com doença isquêmica crônica. O trabalho de Kim et al.⁵⁰ demonstrou a importância desta técnica ao prever melhora funcional segmentar e global após a revascularização cirúrgica ou por angioplastia.

A transmuralidade do infarto é atualmente de alta eficácia para identificar os pacientes que irão ou não responder à revascularização. A RMC deve ser utilizada de forma rotineira nos centros que possuem esta tecnologia.

Em trabalho publicado por Schwartzman et al.,⁷³ a relação inversa entre a transmuralidade e a recuperação funcional pós-revascularização foi significativa ($p < 0,002$).

Por estes dados, não achamos importante o uso de valores de corte, como atualmente utilizado, que dicotomizam a viabilidade em acima de 50% da transmuralidade para músculo não viável e, em resultados inferiores a este para músculo viável. Acreditamos que isto não é fisiológico e pode prejudicar alguns pacientes que poderiam responder à revascularização, mesmo com mais de 50% da transmuralidade afetada, já que cada segmento pode ter uma microcirculação interdependente com um certo grau de melhora funcional.

Insuficiência cardíaca crônica

Quando pensamos em tratamento para doença isquêmica, também precisamos incluir os casos crônicos de pacientes com insuficiência cardíaca estabelecida e que dependem da otimização do tratamento clínico.

O uso do realce tardio e a mensuração da transmuralidade do infarto já foi demonstrado ser um grande preditor da resposta ao tratamento clínico. No trabalho de Bello et al.,⁷⁴ a ressonância magnética foi utilizada em pacientes com insuficiência cardíaca crônica e fração de ejeção média de $26 \pm 11\%$, antes e após 6 meses de terapia com betabloqueador. Estes autores demonstraram melhora do remodelamento miocárdico e da função global e segmentar dos segmentos viáveis.

Viabilidade e o estudo STICH

Uma das grandes críticas do meio acadêmico ao desenho do estudo STICH (*Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure*) foi a falta de utilização da ressonância magnética na identificação da viabilidade miocárdica, já que este é um método atualmente comprovado de grande reprodutibilidade e maior precisão. O estudo randomizou pacientes com miocardiopatia isquêmica que se submeteram aleatoriamente à revascularização miocárdica ou tratamento clínico. Este desenho científico evita a confusão entre a decisão médica e a condição clínica dos pacientes e possui grande capacidade estatística para identificar o real benefício de se optar entre uma ou outra conduta. Infelizmente, mesmo utilizando métodos consagrados na literatura como a ecocardiografia de estresse e a cintilografia miocárdica, a pesquisa de viabilidade por estes dois métodos não teve capacidade de identificar os pacientes que se beneficiariam da terapia. Portanto, o estudo STICH foi um estudo negativo para o conceito de pesquisa de viabilidade, que deixou

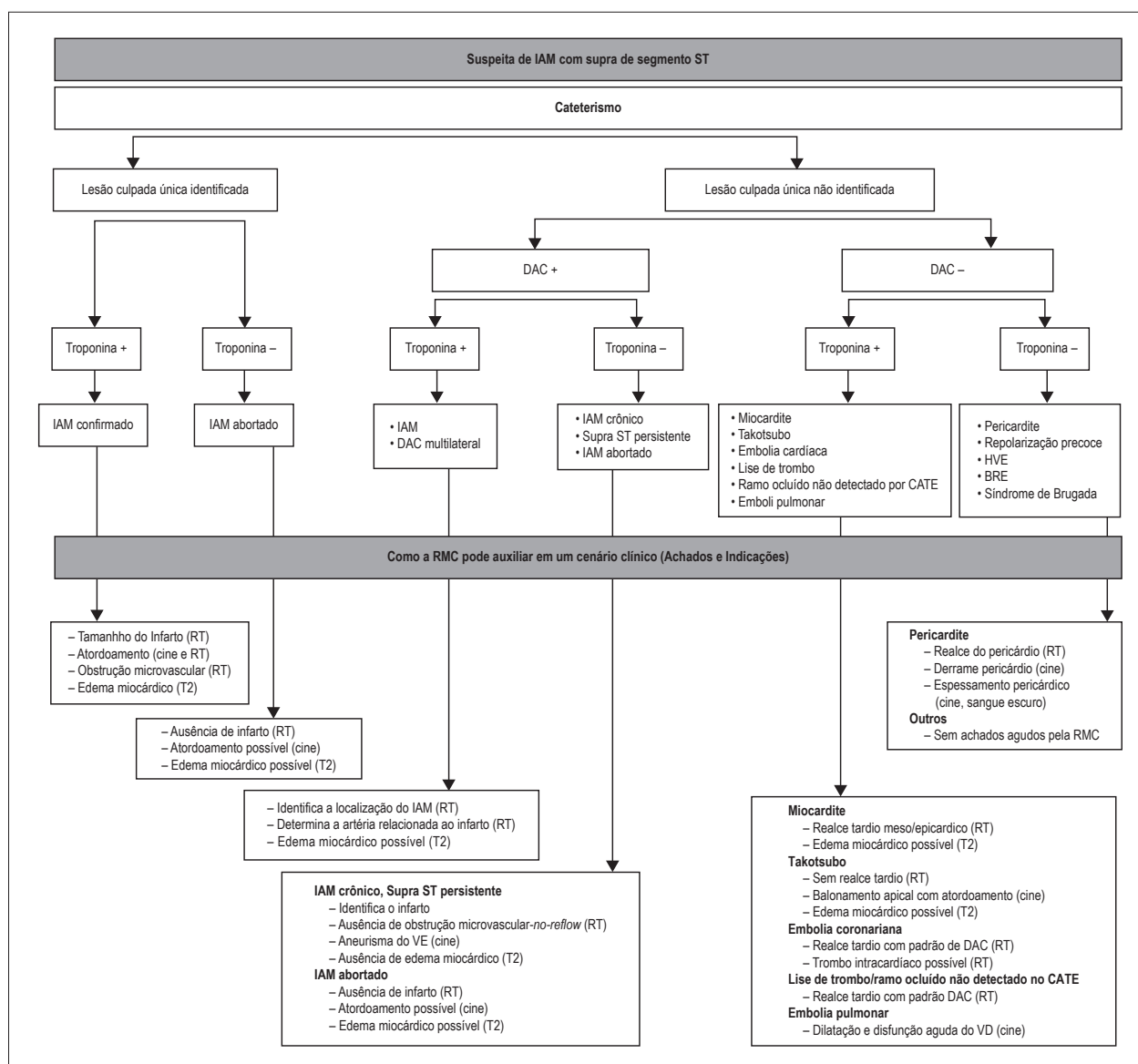


Figura 6 – Algoritmo para o uso da ressonância magnética em pacientes com suspeita de infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST. Baseado na presença ou não de sinais no cateterismo que definam o diagnóstico de doença arterial coronariana e sua localização e da presença de alterações nos marcadores de necrose miocárdica, os achados da RMC podem levar ao diagnóstico definitivo da agressão miocárdica. IAM: infarto agudo do miocárdio; DAC: doença arterial coronariana; RMC: ressonância magnética cardíaca; CATE: cateterismo; RT: realce tardio; VE: ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito. Modificado de Kim et al.⁵⁰

aberta a possibilidade desta hipótese ser testada por ressonância magnética.²¹ A viabilidade pela RMC foi então testada e os resultados foram bem diferentes do estudo STICH. Um dos principais estudos com publicação no *Journal of the American College of Cardiology*⁷⁵ demonstrou que a viabilidade detectada pela RMC foi de grande importância em diferenciar o grupo com miocardiopatia isquêmica com disfunção severa do ventrículo esquerdo que se beneficiaria de revascularização miocárdica. Atualmente, a RMC deve ser realizada em todos os pacientes com miocardiopatia isquêmica com disfunção do ventrículo esquerdo para caracterização de viabilidade miocárdica.²⁷

Conclusões

A ressonância magnética é capaz de avaliar a viabilidade miocárdica através de uma série de diferentes técnicas e métodos. Estas técnicas podem avaliar alterações metabólicas, funcionais, morfológicas e características teciduais, além de avaliar a viabilidade celular.

A técnica mais utilizada e com maior potencial de uso clínico é o realce tardio miocárdico. Este consegue identificar de forma simples e objetiva áreas de hipersinal no miocárdio após a administração do meio de contraste e com excelente correlação histológica para caracterizar área de infarto/fibrose.

A técnica do realce tardio pode avaliar a viabilidade miocárdica não só pela dicotomização entre ausente e presente, mas também por um *continuum* quase linear baseado na capacidade de cada tecido em recuperar a capacidade contrátil.

Além da viabilidade, o realce tardio miocárdico tem a capacidade de detectar infartos ocultos, caracterizar lesões que elevam os marcadores de necrose miocárdica e estabelecer diagnóstico etiológico de miocardiopatias, além de poder prever potencial arritmogênico e risco de morte em pacientes com miocardiopatia isquêmica ou não.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Obtenção de financiamento: Nacif MS; Obtenção de dados: Souto ALM,

Nacif MS; Redação do manuscrito: Souto ALM, Souto RM, Nacif MS; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Souto ALM, Souto RM, Teixeira ICR, Nacif MS.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado pela FAPERJ.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de Iniciação científica de Ana Luiza Mansur Souto pela Universidade Federal Fluminense.

Referências

1. Wroblewski LC, Aisen AM, Swanson SD, Buda AJ. Evaluation of myocardial viability following ischemic and reperfusion injury using phosphorus 31 nuclear magnetic resonance spectroscopy in vivo. *Am Heart J*. 1990;120(1):31-9.
2. Perin EC, Silva GV, Sarmento-Leite R, Sousa AL, Howell M, Muthupillai R, et al. Assessing myocardial viability and infarct transmural extent with left ventricular electromechanical mapping in patients with stable coronary artery disease: validation by delayed-enhancement magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2002;106(8):957-61.
3. van der Wall EE, Vliegen HW, de Roos A, Bruschke AV. Magnetic resonance techniques for assessment of myocardial viability. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1996;28(Suppl 1):S37-44.
4. Kim RJ, Manning WJ. Viability assessment by delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance: will low-dose dobutamine dull the shine? *Circulation*. 2004;109(21):2476-9.
5. Rosenthal ME, Oseran DS, Gang E, Peter T. Sudden cardiac death following acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 1985;109(4):865-76.
6. Wilber DJ, Lynch JJ, Montgomery D, Lucchesi BR. Postinfarction sudden death: significance of inducible ventricular tachycardia and infarct size in a conscious canine model. *Am Heart J*. 1985;109(1):8-18.
7. Arai AE. Myocardial infarction and viability with an emphasis on imaging delayed enhancement. In: Kwong RY. (editor). *Cardiovascular magnetic resonance imaging*. Totowa (NJ): Human Press Inc; 2008. p. 351-75.
8. Reimer KA, Murry CE, Yamasawa I, Hill ML, Jennings RB. Four brief periods of myocardial ischemia cause no cumulative ATP loss or necrosis. *Am J Physiol*. 1986;251(6 Pt 2):H1306-15.
9. Yellon DM, Downey JM. Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology. *Physiol Rev*. 2003;83(4):1113-51.
10. Christian TF, Clements IP, Gibbons RJ. Noninvasive identification of myocardium at risk in patients with acute myocardial infarction and nondiagnostic electrocardiograms with technetium-99m-Sestamibi. *Circulation*. 1991;83(5):1615-20.
11. Aletras AH, Tilak GS, Natanzon A, Hsu LY, Gonzalez FM, Hoyt RF Jr, et al. Retrospective determination of the area at risk for reperfusion in acute myocardial infarction with T2-weighted cardiac magnetic resonance imaging: histopathological and displacement encoding with stimulated echoes (DENSE) functional validations. *Circulation*. 2006;113(15):1865-70.
12. Anversa P, Kajstura J, Leri A, Bolli R. Life and death of cardiac stem cells: a paradigm shift in cardiac biology. *Circulation*. 2006;113(11):1451-63.
13. Mewton N, Liu CY, Croisille P, Bluemke D, Lima JA. Assessment of myocardial fibrosis with cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(8):891-903.
14. Shan K, Constantine G, Sivananthan M, Flamm SD. Role of cardiac magnetic resonance imaging in the assessment of myocardial viability. *Circulation*. 2004;109(11):1328-34.
15. Turkbey EB, Nacif MS, Noureldin RA, Sibley CT, Liu S, Lima JA, et al. Differentiation of myocardial scar from potential pitfalls and artefacts in delayed enhancement MRI. *Br J Radiol*. 2012;85(1019):e1145-54.
16. Turkbey EB, Nacif MS, Guo M, McClelland RL, Teixeira PB, Bild DE, et al. Prevalence and correlates of myocardial scar in a US Cohort. *JAMA*. 2015;314(18):1945-54.
17. Kwong RY, Sattar H, Wu H, Vorobiof G, Gandia V, Steel K, et al. Incidence and prognostic implication of unrecognized myocardial scar characterized by cardiac magnetic resonance in diabetic patients without clinical evidence of myocardial infarction. *Circulation*. 2008;118(10):1011-20.
18. Arai AE. The cardiac magnetic resonance (CMR) approach to assessing myocardial viability. *J Nucl Cardiol*. 2011;18(6):1095-102.
19. Bettencourt N, Chiribiri A, Schuster A, Nagel E. Assessment of myocardial ischemia and viability using cardiac magnetic resonance. *Curr Heart Fail Rep*. 2009;6(3):142-53.
20. Weinsaft JW, Klem I, Judd RM. MRI for the assessment of myocardial viability. *Cardiol Clin*. 2007;25(1):35-56.
21. Correia LC, Rochitte CE. Detecção de infartos e avaliação de viabilidade por realce tardio. In: Fernandes JL, Rochitte CE, Nomura CH, Azevedo Filho CF, Pinto Nacif MS, et al. eds. *Ressonância e tomografia cardiovascular*. São Paulo: Editora Manole; 2013. p.121-8.
22. Kloner RA, Przyklen K, Patel B. Altered myocardial states. The stunned and hibernating myocardium. *Am J Med*. 1989;86(1A):14-22.
23. Gbur CJ Jr. Stunned vs hibernating myocardium. *JAMA*. 1990;264(4):455-6.
24. Schulz R, Heusch G. Characterization of hibernating and stunned myocardium. *Herz*. 1994;19(4):189-203.
25. Slezak J, Tribulova N, Okruhlicova L, Dhingra R, Bajaj A, Freed D, et al. Hibernating myocardium: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Can J Physiol Pharmacol*. 2009;87(4):252-65.
26. Rochitte CE, Lima JA, Bluemke DA, Reeder SB, McVeigh ER, Furuta T, et al. Magnitude and time course of microvascular obstruction and tissue injury after acute myocardial infarction. *Circulation*. 1998;98(10):1006-14.

Artigo de Revisão

27. Sara L, Szarf G, Tachibana A, Shiozaki AA, Villa AV, de Oliveira AC, et al. [II Guidelines on cardiovascular magnetic resonance and computed tomography of the Brazilian Society of Cardiology and the Brazilian College of Radiology]. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(6 Suppl3):1-86.
28. Kaul S. Assessing the myocardium after attempted reperfusion: should we bother? *Circulation*. 1998;98(7):625-7.
29. Nacif MS, Rochitte CE, Kalil Filho R, Cerri GG. Espectroscopia por ressonância, intervenção e imagens híbridadas. In: Fernandes JL, Rochitte CE, Nomura CH, Azevedo Filho CF, Pinto IM, Nacif MS, et al. (editores). *Ressonância e tomografia cardiovascular*. São Paulo: Editora Manole; 2013: p.247-51.
30. Gai ND, Rochitte C, Nacif MS, Bluemke DA. Optimized three-dimensional sodium imaging of the human heart on a clinical 3T scanner. *Magn Reson Med*. 2014;73(2):623-32.
31. Arai AE. Magnetic resonance imaging for area at risk, myocardial infarction, and myocardial salvage. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2011;16(3-4):313-20.
32. Tilak GS, Hsu LY, Hoyt RF Jr, Arai AE, Aletras AH. In vivo T2-weighted magnetic resonance imaging can accurately determine the ischemic area at risk for 2-day-old nonreperfused myocardial infarction. *Invest Radiol*. 2008;43(1):7-15.
33. Perrone-Filardi P, Bacharach SL, Dilsizian V, Maurea S, Marin-Neto JA, Arrighi JA, et al. Metabolic evidence of viable myocardium in regions with reduced wall thickness and absent wall thickening in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20(1):161-8.
34. Kelle S, Hamdan A, Schnackenburg B, Kohler U, Klein C, Nagel E, et al. Dobutamine stress cardiovascular magnetic resonance at 3 Tesla. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2008;10:44.
35. Robbers-Visser D, Jan Ten Harkel D, Kapusta L, Strengers JL, Dalinghaus M, Meijboom FJ, et al. Usefulness of cardiac magnetic resonance imaging combined with low-dose dobutamine stress to detect an abnormal ventricular stress response in children and young adults after fontan operation at young age. *Am J Cardiol*. 2008;101(11):1657-62.
36. Vasu S, Bandettini WP, Hsu LY, Kellman P, Leung S, Mancini C, et al. Regadenoson and adenosine are equivalent vasodilators and are superior than dipyridamole- a study of first pass quantitative perfusion cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15:85.
37. Bodi V, Husser O, Sanchis J, Nunez J, Monmeneu JV, Lopez-Lereu MP, et al. Prognostic implications of dipyridamole cardiac MR imaging: a prospective multicenter registry. *Radiology*. 2012;262(1):91-100.
38. Bodi V, Sanchis J, Lopez-Lereu MP, Nunez J, Mainar L, Monmeneu JV, et al. Prognostic and therapeutic implications of dipyridamole stress cardiovascular magnetic resonance on the basis of the ischaemic cascade. *Heart*. 2009;95(1):49-55.
39. McNamara MT, Tscholakoff D, Revel D, Soulen R, Schechtman N, Botvinick E, et al. Differentiation of reversible and irreversible myocardial injury by MR imaging with and without gadolinium-DTPA. *Radiology*. 1986;158(3):765-9.
40. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, Harris K, Chen EL, Simonetti O, et al. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation*. 1999;100(19):1992-2002.
41. Simonetti OP, Kim RJ, Fieno DS, Hillenbrand HB, Wu E, Bundy JM, et al. An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction. *Radiology*. 2001;218(1):215-23.
42. Rehwald WC, Kim RJ, Simonetti OP, Laub G, Judd RM. Theory of high-speed MR imaging of the human heart with the selective line acquisition mode. *Radiology*. 2001;220(2):540-7.
43. Carminati MC, Boniotti C, Fusini L, Andreini D, Pontone G, Pepi M, et al. Comparison of image processing techniques for nonviable tissue quantification in late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance images. *J Thorac Imaging*. 2016;31(3):168-76.
44. Schultz A, Caspar T, Schaeffer M, Labani A, Jeung MY, El Ghannudi S, et al. Late gadolinium enhancement cardiac imaging on a 3T scanner with parallel RF transmission technique: prospective comparison of 3D-PSIR and 3D-IR. *Eur Radiol*. 2016;26(6):1547-55.
45. Viallon M, Jacquier A, Rotaru C, Delattre BM, Mewton N, Vincent F, et al. Head-to-head comparison of eight late gadolinium-enhanced cardiac MR (LGE CMR) sequences at 1.5 tesla: from bench to bedside. *J Magn Reson Imaging*. 2011;34(6):1374-87.
46. Nacif MS, Arai AE, Lima JA, Bluemke DA. Gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance: administered dose in relationship to United States Food and Drug Administration (FDA) guidelines. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14:18.
47. Amado LC, Gerber BL, Gupta SN, Rettmann DW, Szarf G, Schock R, et al. Accurate and objective infarct sizing by contrast-enhanced magnetic resonance imaging in a canine myocardial infarction model. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(12):2383-9.
48. Wagner A, Mahrholdt H, Thomson L, Hager S, Meinhardt G, Rehwald W, et al. Effects of time, dose, and inversion time for acute myocardial infarct size measurements based on magnetic resonance imaging-delayed contrast enhancement. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(10):2027-33.
49. Mahrholdt H, Wagner A, Holly TA, Elliott MD, Bonow RO, Kim RJ, et al. Reproducibility of chronic infarct size measurement by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2002;106(18):2322-7.
50. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med*. 2000;343(20):1445-53.
51. Pegg TJ, Selvanayagam JB, Jennifer J, Francis JM, Karamitsos TD, Dall'Armellina E, et al. Prediction of global left ventricular functional recovery in patients with heart failure undergoing surgical revascularization, based on late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2010;12:56.
52. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2002;18(1):539-42.
53. Azevedo Filho CF, Hadlich M, Petriz JL, Mendonca LA, Moll Filho JN, Rochitte CE. Quantification of left ventricular infarcted mass on cardiac magnetic resonance imaging: comparison between planimetry and the semiquantitative visual scoring method. *Arq Bras Cardiol*. 2004;83(2):118-24; 111-7.
54. Bondarenko O, Beek AM, Hofman MB, Kuhl HP, Twisk JW, van Dockum WG, et al. Standardizing the definition of hyperenhancement in the quantitative assessment of infarct size and myocardial viability using delayed contrast-enhanced CMR. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2005;7(2):481-5.
55. Gibbons RJ, Valeti US, Araoz PA, Jaffe AS. The quantification of infarct size. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(8):1533-42.
56. Berbari R, Kachenoura N, Frouin F, Herment A, Mousseaux E, Bloch I. An automated quantification of the transmural myocardial infarct extent using cardiac DE-MR images. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2009;2009:4403-6.
57. Rizzi PB, Nacif M, Volpe CJ, Turkbey EB, Venkatesh BA, van der Geest RJ, et al. Quantification of myocardial scar assessed by late gadolinium enhancement CMR in the multi-ethnics study of atherosclerosis: comparisons of 7 different methods. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15(Suppl 1):O49.
58. Flett AS, Hasleton J, Cook C, Hausenloy D, Quarta G, Ariti C, et al. Evaluation of techniques for the quantification of myocardial scar of differing etiology using cardiac magnetic resonance. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(2):150-6.

59. Azevedo CF, Nigri M, Higuchi ML, Pomerantzeff PM, Spina GS, Sampaio RO, et al. Prognostic significance of myocardial fibrosis quantification by histopathology and magnetic resonance imaging in patients with severe aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(4):278-87.
60. Yan AT, Shayne AJ, Brown KA, Gupta SN, Chan CW, Luu TM, et al. Characterization of the peri-infarct zone by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging is a powerful predictor of post-myocardial infarction mortality. *Circulation*. 2006;114(1):32-9.
61. Schmidt A, Azevedo CF, Cheng A, Gupta SN, Bluemke DA, Foo TK, et al. Infarct tissue heterogeneity by magnetic resonance imaging identifies enhanced cardiac arrhythmia susceptibility in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation*. 2007;115(15):2006-14.
62. Heiberg E, Ugander M, Engblom H, Gotberg M, Olivecrona GK, Erlinge D, et al. Automated quantification of myocardial infarction from MR images by accounting for partial volume effects: animal, phantom, and human study. *Radiology*. 2008;246(2):581-8.
63. Kramer CM, Barkhausen J, Flamm SD, Kim RJ, Nagel E. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols, society for cardiovascular magnetic resonance: board of trustees task force on standardized protocols. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2008;10:35.
64. Hundley WC, Bluemke D, Bogaert JG, Friedrich MG, Higgins CB, Lawson MA, et al. Society for Cardiovascular Magnetic Resonance guidelines for reporting cardiovascular magnetic resonance examinations. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2009;11:5.
65. Hundley WC, Bluemke DA, Finn JP, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(23):2614-62.
66. Kwong RY, Farzaneh-Far A. Measuring myocardial scar by CMR. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(2):157-60.
67. Mewton N, Revel D, Bonnefoy E, Ovize M, Croisille P. Comparison of visual scoring and quantitative planimetry methods for estimation of global infarct size on delayed enhanced cardiac MRI and validation with myocardial enzymes. *Eur J Radiol*. 2011;78(1):87-92.
68. Stillman AE, Oudkerk M, Bluemke D, Bremerich J, Esteves FP, Garcia EV, et al. Assessment of acute myocardial infarction: current status and recommendations from the North American Society for Cardiovascular Imaging and the European Society of Cardiac Radiology. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2011;27(1):7-24.
69. Berry C, Kellman P, Mancini C, Chen MY, Bandettini WP, Lowrey T, et al. Magnetic resonance imaging delineates the ischemic area at risk and myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;3(5):527-35.
70. Choi KM, Kim RJ, Gubernikoff G, Vargas JD, Parker M, Judd RM. Transmural extent of acute myocardial infarction predicts long-term improvement in contractile function. *Circulation*. 2001;104(10):1101-7.
71. Tarantini G, Razzolini R, Cacciavillani L, Bilato C, Sarais C, Corbetti F, et al. Influence of transmural, infarct size, and severe microvascular obstruction on left ventricular remodeling and function after primary coronary angioplasty. *Am J Cardiol*. 2006;98(8):1033-40.
72. Beek AM, Kuhl HP, Bondarenko O, Twisk JW, Hofman MB, van Dockum WG, et al. Delayed contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the prediction of regional functional improvement after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(5):895-901.
73. Schwartzman PR, Srichai MB, Grimm RA, Obuchowski NA, Hammer DF, McCarthy PM, et al. Nonstress delayed-enhancement magnetic resonance imaging of the myocardium predicts improvement of function after revascularization for chronic ischemic heart disease with left ventricular dysfunction. *Am Heart J*. 2003;146(3):535-41.
74. Bello D, Shah DJ, Farah GM, Di Luzio S, Parker M, Johnson MR, et al. Gadolinium cardiovascular magnetic resonance predicts reversible myocardial dysfunction and remodeling in patients with heart failure undergoing beta-blocker therapy. *Circulation*. 2003;108(16):1945-53.
75. Gerber BL, Rousseau MF, Ahn SA, le Polain de Waroux JB, Pouleur AC, et al. Prognostic value of myocardial viability by delayed-enhanced magnetic resonance in patients with coronary artery disease and low ejection fraction: impact of revascularization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(9):825-35.

Modelos de Previsão para Tomada de Decisão na Doença de Chagas

Prediction Models for Decision-Making on Chagas Disease

Fernanda de Souza Nogueira Sardinha Mendes e Pedro Emmanuel Alvarenga Americano do Brasil

Instituto Nacional de Infectologia / Fundação Oswaldo Cruz (INI/FIOCRUZ), Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Para investigar a relação entre resultados futuros ou desconhecidos e estados de saúde basais entre pessoas com condições específicas, os modelos de predição são uma estratégia interessante utilizada para auxiliar o diagnóstico, prognóstico e tratamento.¹ Estimam a probabilidade de eventos clínicos levando em conta medidas clínicas relevantes e testes complementares.² Esses preditores e sua importância variam entre os diferentes eventos de interesse e sua capacidade de previsão varia quando considerados isoladamente ou em combinação com outros preditores.² Eles podem facilitar comparações simples e diretas dos riscos, individualizar os regimes de tratamento e podem refinar a estratificação do prognóstico dos pacientes, especialmente quando são conhecidos muitos fatores prognósticos. Os modelos têm que ser simples, fáceis de usar e levar o clínico a tomar decisões que sejam mais propensas a trazer benefícios para os pacientes.

A Organização Mundial de Saúde estima que 7 a 8 milhões de pessoas em todo o mundo estão infectadas com T.cruzi.³ A doença de Chagas é endêmica na América Latina e o padrão de imigração nos últimos anos tornou esta doença um importante problema de saúde em muitos países. Nos Estados Unidos, mais de 300.000 indivíduos podem estar infectados⁴ e um estudo estimou que 3,5% dos imigrantes do Canadá provenientes da América Latina estavam infectados.⁵ Os médicos devem ser capazes de reconhecer sinais e sintomas da doença de Chagas à medida que a globalização aumenta a carga desta doença em países não-latino-americanos, onde a transmissão vetorial é pouco provável.⁵

A doença de Chagas tem uma inflamação crônica e persistente do miocárdio que leva à destruição de cardiomiócitos, arritmias e eventos embólicos, que são as principais causas de morte. A intensidade e a agressividade da doença de Chagas diferem substancialmente daquelas observadas em outras cardiomiopatias e esses fatores são responsáveis pelo pior prognóstico.⁶ Devido às suas características clínicas e patológicas únicas, uma tomada de decisão com base em outros parâmetros de cardiomiopatias pode não oferecer todo o potencial benefício para os

pacientes, pelo que são necessárias melhorias / adaptações neste conhecimento. No entanto, no campo da doença de Chagas, existem poucos modelos de previsão de risco para auxiliar na tomada de decisões.

Aqui, apresentamos comentários e uma breve discussão sobre os modelos de previsão no campo da doença de Chagas atualmente disponíveis na literatura. Em 2016, Brasil et al.,⁷ desenvolveram e validaram uma ferramenta de apoio à decisão diagnóstica para decidir sobre o prosseguimento ou não de investigações diagnósticas para a doença de Chagas crônica. Foram identificados os seguintes fatores preditores: sexo, idade, encaminhamento de banco de sangue, história de residência em área rural, reconhecimento do barbeiro na imagem, hipertensão arterial sistêmica, número de irmãos com doença de Chagas, número de familiares com história de acidente vascular cerebral, eletrocardiograma com baixa voltagem, bloqueio divisional antero superior, onda Q patológica, bloqueio do ramo direito e extra-sístoles. Este modelo foi desenvolvido e validado temporalmente em um estudo de centro único, com muito boa discriminação e desempenho de calibração em ambas as amostras. Portanto, poderia ser recomendado em uso comum em investigação de diagnóstico, apesar de que seu impacto ainda não é conhecido. O segundo modelo em discussão é o de prever disfunção sistólica grave ou moderada na doença de Chagas.⁸ Utilizou-se com base nos seguintes dados clínicos, eletrocardiográficos e radiológicos: sexo, radiografia de tórax, bloqueio do ramo direito, bloqueio divisional antero superior, extrasístole ventricular, onda Q patológica, principalmente alterações da repolarização ventricular, bloqueio do ramo esquerdo, e ritmo do marcapasso. A validação foi realizada em uma coorte rural de pacientes com doença de Chagas, selecionados aleatoriamente e submetidos a avaliação clínica, eletrocardiográfica e ecocardiográfica. Um eletrocardiograma normal excluía a presença de disfunção moderada ou grave, não requerendo a aplicação de modelos estatísticos em 43% desta população. Esta ferramenta pode ser amplamente utilizada, incluindo áreas rurais, uma vez que necessita de simples dados clínicos, eletrocardiográficos e radiológicos. Pode fornecer a decisão de iniciar tratamento específico para a insuficiência cardíaca até que a ecocardiografia não esteja disponível, identificando pacientes que podem se beneficiar com esse tratamento precoce. Ele foi validado em uma amostra totalmente independente, e teve bom desempenho em ambas as coortes. Assim, pode ser recomendado para uso comum em populações urbanas e rurais.

Em 2006, Rassi et al.,⁹ desenvolveram e validaram um escore de risco para prever a morte global na doença cardíaca de Chagas. Verificou-se que seis características clínicas foram importantes na previsão da morte: classe III

Palavras-chave

Doença de Chagas; Cardiomiopatia Chagásica; Técnicas de Apoio para Decisão; Tomada de Decisões.

Correspondência: Fernanda de Souza Nogueira Sardinha Mendes •

Avenida Brasil, 4365, Centro Cardiológico. CEP 21040-360, Manguinhos, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

E-mail: nandasardinha@gmail.com

Artigo recebido em 25/10/2016, revisado em 08/02/2017, aceito em 14/02/2017

DOI: 10.5935/abc.20170059

ou IV da NYHA, cardiomegalia na radiografia de tórax, anormalidades segmentares ou globais da movimentação da parede no ecocardiograma, taquicardia ventricular não sustentada no monitoramento Holter, baixa voltagem do QRS no eletrocardiograma e sexo masculino. Este modelo foi desenvolvido e validado em uma coorte concorrente totalmente independente e seu desempenho em ambas as coortes foi bom. No entanto, este modelo necessita de vários testes complementares para estimar o risco individual (por exemplo, o monitoramento Holter), e não avalia a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, um forte prognóstico preditor conhecido na doença de Chagas.¹⁰ Além disso, é difícil tomar uma decisão a partir de suas estimativas, já que a doença de Chagas tem três principais mecanismos de morte que requerem abordagens de tratamento completamente diferentes (isto é, acidente vascular cerebral, morte súbita e insuficiência cardíaca).

Outro modelo interessante estudou o risco de morte súbita na doença cardíaca crônica de Chagas.¹¹ Foram identificados quatro preditores independentes, aos quais foi atribuído um número de pontos proporcionais aos seus coeficientes de regressão: dispersão do intervalo QT, síncope, extrasístoles ventriculares e disfunção grave do ventrículo esquerdo. Os escores de risco para cada paciente foram divididos em três grupos: risco baixo, intermediário e alto risco. Este estudo mostrou que um modelo simples pode prever morte súbita com uma boa relevância clínica do modelo com pontuação estatística C de 0,84. Destacando características únicas da doença de Chagas, a dispersão do intervalo QT foi o maior preditor de morte súbita na doença de Chagas, o que não é comum em outras etiologias. Infelizmente, este modelo ainda não foi validado externamente, e requer dispersão do QT, o que não é facilmente medido. Portanto, não pode ser recomendada para a prática comum e sua aplicabilidade depende da configuração. Outro grupo de pesquisa conduziu o estudo "SEARCH-RIO" que avaliou o eletrocardiograma, o eletrocardiograma de sinal promediado e as variáveis de monitoração Holter na doença de Chagas crônica como preditores de morte cardíaca e taquicardia ventricular de início recente como resultado composto.¹² Esse acompanhamento de longo prazo desenvolveu uma pontuação de estratificação de risco mostrando que os marcadores elétricos são preditores independentes de desfecho adverso. Os marcadores elétricos foram: onda Q anormal, episódios de taquicardia ventricular prévia, desvio padrão de 24 h de intervalos RR normais <100 ms e transientes elétricos intraventriculares positivos em eletrocardiograma de sinal promediado. O estudo teve uma boa relevância com estatística C de 0,89, mas não foi validado externamente. Além disso, o resultado composto do modelo torna a decisão mais complicada, e a exigência de monitoramento Holter torna dependente sua configuração de aplicabilidade. Portanto, não pode ser recomendada para a prática comum.

Sousa et al.,¹³ estudaram o risco e benefício das estratégias preventivas do AVC isquêmico cardioembólico na doença de Chagas. Os fatores que aumentaram o risco de um evento foram: disfunção sistólica, aneurisma apical, alteração primária da repolarização ventricular e idade > 48 anos. Com base na análise, quatro grupos de risco foram definidos para a taxa de eventos nesses grupos. A sugestão é a utilização de

varfarina para pacientes de alto risco (pontuação 4 ou 5), ácido acetilsalicílico ou varfarina para aqueles com risco moderado (pontuação 3), ácido acetilsalicílico ou nenhuma intervenção no grupo de baixo risco (escore 2) e sem profilaxia para o grupo de risco muito baixo (pontuação 0 ou 1). Este modelo foi desenvolvido em uma amostra muito grande, e tem um desempenho muito bom. No entanto, com a disponibilidade de novos anticoagulantes, a aplicabilidade deste modelo é dependente. Além disso, ainda não foi validado externamente, portanto, não pode ser recomendado para a prática comum.

O benznidazol é o principal fármaco tripanocida usado no tratamento da doença de Chagas. Esta droga é recomendada (Classe I) como tratamento tripanocida na fase aguda da doença de Chagas, doença de Chagas congênita, fase crônica da doença de Chagas em crianças com ≤ 12 anos, doador de órgãos com doença de Chagas e tratamento antiparasitário de reativação em coinfeção Chagas / VIH.¹⁰ Mais de 30% dos pacientes tratados podem apresentar reações adversas aos medicamentos.¹⁴ Há um modelo de predição para identificar pacientes com alto risco de desenvolver reações adversas ao benznidazol e para identificar o risco de requerer a interrupção do benznidazol devido a reações adversas.¹⁵ Verificou-se que sexo feminino, graduação da escola primária e raças branca e mulata foram considerados para prever as reações adversas gerais e a descontinuação do tratamento. Este modelo foi desenvolvido em uma pequena amostra; tem uma discriminação moderada e um bom desempenho de calibração. No entanto, ainda não foi validado externamente.

O uso de modelos de previsão clínica pode ser uma estratégia interessante para auxiliar no diagnóstico, prognóstico e tomada de decisão do tratamento. No entanto, o usuário deve estar preocupado com a aplicabilidade do modelo para o paciente sob cuidados. Todos os modelos citados foram desenvolvidos em coortes urbanas; portanto, essas amostras se assemelham em muitos aspectos às populações de migrantes com doença de Chagas em países não endêmicos. Mesmo que alguns modelos apresentados não sejam validados e não possam ser amplamente utilizados, eles levantam uma consciência de quais aspectos clínicos os profissionais de saúde devem se preocupar ao avaliar pacientes com doença de Chagas. No entanto, a correta interpretação e aplicação dos modelos de previsão da doença de Chagas continua sendo um desafio para a tomada de decisão clínica. Para cumprir o objetivo de facilitar o uso desses modelos, disponibilizamos calculadoras online sobre os modelos de previsão disponíveis no seguinte link: <http://shiny.ipec.fiocruz.br:3838/pedrobrasil/>. É importante lembrar que este site para o cálculo das pontuações de previsão de risco, não pretende substituir as diretrizes atualmente disponíveis para os cuidados de saúde crônicos da doença de Chagas, mas sim complementar, facilitar a aplicação das recomendações atuais, melhorar a tomada de decisão médica e, finalmente, trazer mais benefício para pacientes com doença de Chagas.

A atualização dos modelos existentes e o fornecimento de novos modelos podem ser úteis para diversos propósitos no campo da doença de Chagas. Isso levanta a questão de modelos que provavelmente tragam benefícios, tais como: como prever a progressão de forma indeterminada para formas cardíacas e digestivas, modelos para indicação de transplante cardíaco; um que possa prever que paciente

Ponto de Vista

terá benefício com o tratamento de benznidazole; e um modelo no campo da reabilitação cardíaca para prever quem terá benefícios. À luz da era da medicina personalizada, é necessária mais pesquisa para alcançar as previsões individuais, onde biomarcadores genéticos ou inatos podem desempenhar papéis maiores, bem como tornar esses instrumentos de previsão mais amigáveis.

Contribuição dos autores

Análise e interpretação dos dados, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Mendes FSNS e Brasil PEAA.

Potencial conflito de interesses

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. Hemingway H, Croft P, Perel P, Hayden JA, Abrams K, Timmis A, et al. Prognosis research strategy (PROGRESS) 1: a framework for researching clinical outcomes. *BMJ*. 2013;346:e5595.
2. Steyerberg EW, Moons KG, van der Windt DA, Hayden JA, Perel P, Schroter S, et al. Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 3: prognostic model research. *PLoS Med*. 2013;10(2):e1001381.
3. World Health Organization (WHO). First WHO report on neglected tropical diseases: working to overcome the 389 global impact of neglected tropical diseases. Geneva;2010.
4. Bern C, Montgomery SP. An estimate of the burden of Chagas disease in the United States. *Clin Infect Dis*. 2009;49(5):e52-4.
5. Schmunis GA, Yadon ZE. Chagas disease: a Latin American health problem becoming a world health problem. *Acta Trop*. 2010;115(1-2):14-21.
6. Rassi Jr A, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas heart disease: pathophysiologic mechanisms, prognostic factors and risk stratification. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009;104 (Suppl 1):152-8.
7. Brasil PE, Xavier SS, Holanda MT, Hasslocher-Moreno AM, Braga JU. Does my patient have chronic Chagas disease? Development and temporal validation of a diagnostic risk score. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2016;49(3):329-40.
8. Sousa AS, Borges-Pereira J, Hasslocher-Moreno A, Xavier SS. Modelos preditivos de disfunção sistólica moderada ou grave na doença de Chagas baseados em dados clínicos, eletrocardiográficos e radiológicos. *Rev Bras Ecocardiogr*. 2001;14(3):63-71.
9. Rassi A Jr, Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG, et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med*. 2006;355(8):799-808.
10. Dias JC, Ramos AN, Gontijo ED, Luquetti A, Shikanai-Yasuda MA, Coura JR, et al. 2 nd Brazilian Consensus on Chagas Disease, 2015. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2016;49(Suppl 1):3-60.
11. de Souza AC, Salles G, Hasslocher-Moreno AM, de Sousa AS, Alvarenga Americano do Brasil PE, Saraiva RM, et al. Development of a risk score to predict sudden death in patients with Chagas' heart disease. *Int J Cardiol*. 2015;187:700-4.
12. Benchimol-Barbosa PR, Tura BR, Barbosa EC, Kantharia BK. Utility of a novel risk score for prediction of ventricular tachycardia and cardiac death in chronic Chagas disease - the SEARCH-RIO study. *Braz J Med Biol Res*. 2013;46(11):974-84.
13. Sousa AS, Xavier SS, Freitas GR, Hasslocher-Moreno A. Prevention strategies of cardioembolic ischemic stroke in Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol*. 2008;91(5):306-10.
14. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Alvarez MG, Petti M, Bertocchi G, et al. Side effects of benznidazole as treatment in chronic Chagas disease: fears and realities. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2009;7(2):157-63.
15. Sperandio da Silva GM, Mediano MF, Alvarenga Americano do Brasil PE, da Costa Chambela M, da Silva JA, de Sousa AS, et al. A clinical adverse drug reaction prediction model for patients with chagas disease treated with benznidazole. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(11):6371-7.



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



Caso 2/2017 - Insuficiência Cardíaca Refratária em Homem de 56 Anos com Antecedente de Hipertensão Arterial Sistêmica e Estenose Valvar Aórtica que Levaram ao Transplante Cardíaco

Case 2/2017 – 56-Year-Old Male with Refractory Heart Failure, Systemic Arterial Hypertension and Aortic Valve Stenosis That Led to Heart Transplantation

Desidério Favarato e Paulo Sampaio Gutierrez

Instituto do Coração (InCor) HC-FMUSP, São Paulo, SP – Brasil

Homem de 56 anos, natural e procedente de São Paulo, foi hospitalizado por descompensação de insuficiência cardíaca e submetido a transplante cardíaco.

Os sintomas iniciaram-se aos 51 anos, com dispneia aos esforços moderados, que evoluiu, em cerca de três meses, para aos mínimos esforços e ortopneia, bem como sibilos. O paciente necessitou de internação para compensação clínica. Após a alta, foi encaminhado para tratamento no InCor. A prescrição de alta incluiu furosemida 40 mg, captopril 100 mg, espironolactona 25 mg e aminofilina 200 mg diários.

O paciente era fumante (40 anos-maço) e portador de hipertensão arterial sistêmica. Os pais haviam falecido por acidente vascular encefálico.

As queixas na primeira consulta, um mês após a referida internação, permaneceram semelhantes àquelas da internação.

O exame físico (23 jul 2008) revelou: peso, 73,6 kg; altura, 1,58 m; índice de massa corpórea, 29,5 kg/m²; frequência de pulso, 76 bpm; pressão arterial no membro superior direito, 148/96 mmHg e no membro inferior direito, 150/100 mmHg. Na ausculta pulmonar não havia estertores crepitantes e a ausculta cardíaca revelou bulhas hipofonéticas sem sopros. O exame do abdome foi normal e não havia edema de membros inferiores. Não havia sinais de aumento de pressão venosa jugular, sendo os pulsos palpáveis e simétricos.

A radiografia revelou cardiomegalia acentuada.

O ECG (18 jul 2008) revelou: ritmo sinusal; frequência cardíaca, 67 bpm; PR, 163 ms; duração de QRS, 96 ms; QTc, 455 ms. Presença de sobrecarga de câmaras esquerdas, e alterações secundárias da repolarização ventricular (Figura 1).

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Hipertensão; Estenose da Valva Aórtica; Transplante de Coração.

Editor da Seção: Alfredo José Mansur (ajmansur@incor.usp.br)

Editores Associados: Desidério Favarato (dclfavarato@incor.usp.br)

Vera Demarchi Aiello (vera.aiello@incor.usp.br)

Correspondência: Vera Demarchi Aiello •

Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, subsolo, bloco I, Cerqueira César.
CEP 05403-000, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: demarchi@cardiol.br, vera.aiello@incor.usp.br

DOI: 10.5935/abc.20170058

Os exames laboratoriais revelaram: hemoglobina, 14,4 g/dL; hematócrito, 44%; hemácias, 5.000.000/mm³; leucócitos, 11.400/mm³; ácido úrico, 9 mg/dL; glicose, 105 mg/dL; creatinina, 1,05 mg/dL; colesterol total, 266 mg/dL; HDL-C, 35 mg/dL; LDL-C, 153 mg/dL; triglicérides, 412 mg/dL; potássio, 4,6 mEq/L; sódio, 139 mEq/L; e urina I normal.

Foram feitos os diagnósticos de cardiopatia hipertensiva, obesidade, intolerância à glicose, hipertrigliceridemia e hiperuricemia.

O ecocardiograma (2 dez 2008) revelou os seguintes diâmetros: aorta, 37 mm; átrio esquerdo, 44 mm; e ventrículo esquerdo (diástole/sístole), 68/57 mm. A fração de ejeção (Teicholz) era 33% e havia hipocinesia difusa acentuada. As espessuras do septo e da parede posterior mediram 10 mm. A valva aórtica apresentava fibrocalcificação discreta de suas válvulas, gradiente transvalvar máximo de 27 mmHg e médio de 17 mmHg, com área valvar estimada de 1,4 cm², considerando-se então estenose leve.

A cintilografia miocárdica com MIBI 99mTc com uso de dobutamina (jan 2009) revelou hipocaptação fixa discreta de parede inferior; dilatação e hipocinesia difusa de ventrículo esquerdo com fração de ejeção de 27% (Figura 2).

O ECG no pico da administração de dobutamina e com frequência cardíaca de 166 bpm revelou infradesnívelamento de ST, atribuído às alterações da repolarização prévias, consequentes à hipertrofia de ventrículo esquerdo (Figuras 3 e 4).

A cintilografia renal dinâmica com diurético por DTPA 99mTc não revelou alterações de perfusão, de eliminação ou de tamanho renais.

A espirometria revelou distúrbio obstrutivo leve, com melhora após uso de broncodilatador.

O paciente evoluiu com dispneia aos esforços moderados e um episódio de síncope, precedida de dor precordial. Foi solicitada cineangiografia coronária, que não revelou lesões obstrutivas. O ramo circunflexo da coronária esquerda era pequeno e a coronária direita, dominante (15 dez 2009). Estavam prescritas as seguintes medicações: enalapril 40 mg, carvedilol 12,5 mg, furosemida 40 mg, espironolactona 25 mg, propatilnitrato 30 mg, sinvastatina 40 mg, ácido acetilsalicílico 100 mg e salbutamol 6 mg diários.

O paciente procurou atendimento médico de urgência por piora da dispneia havia 15 dias, manifestando-se aos mínimos esforços e ortopneia, com aparecimento de edema de membros inferiores e episódios de dor precordial, alguns prolongados nos últimos três dias. Relacionou a piora à interrupção de medicamentos.

Correlação Anatômoclínica

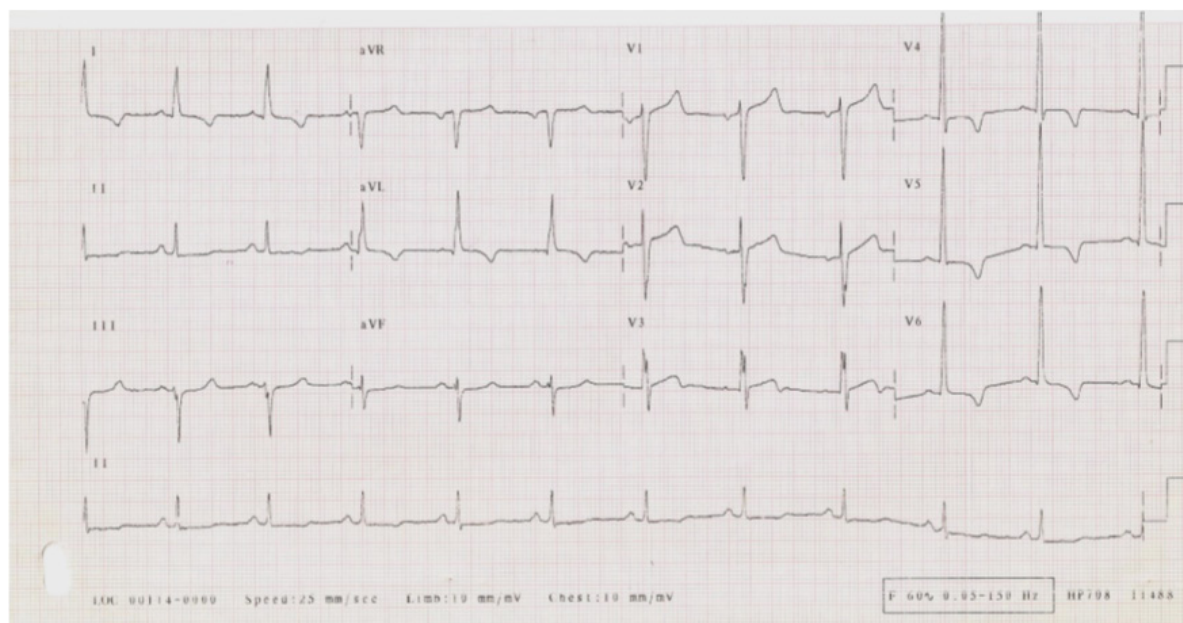


Figura 1 – ECG: Ritmo sinusal, sobrecarga de átrio esquerdo e sobrecarga ventricular esquerda com “strain”.

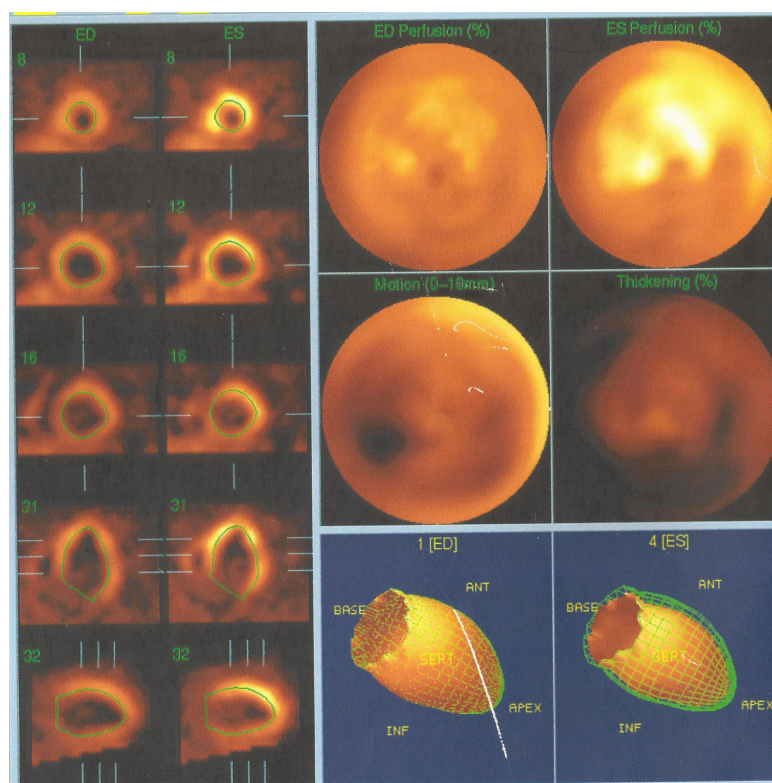


Figura 2 – Ventriculografia por radioisótopos (Gated SPECT): hipocinesia difusa de ventrículo esquerdo.

Correlação Anatomoclínica

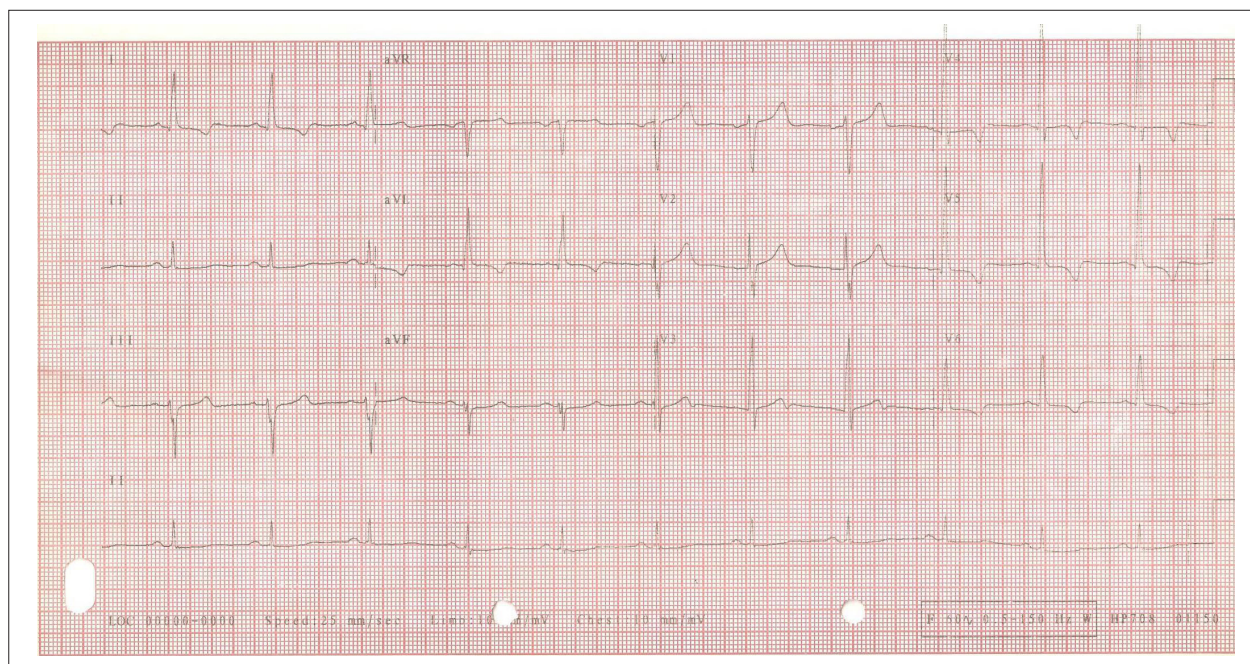


Figura 3 – ECG no repouso: Alterações de repolarização ventricular (ondas T invertidas em derivações esquerdas).

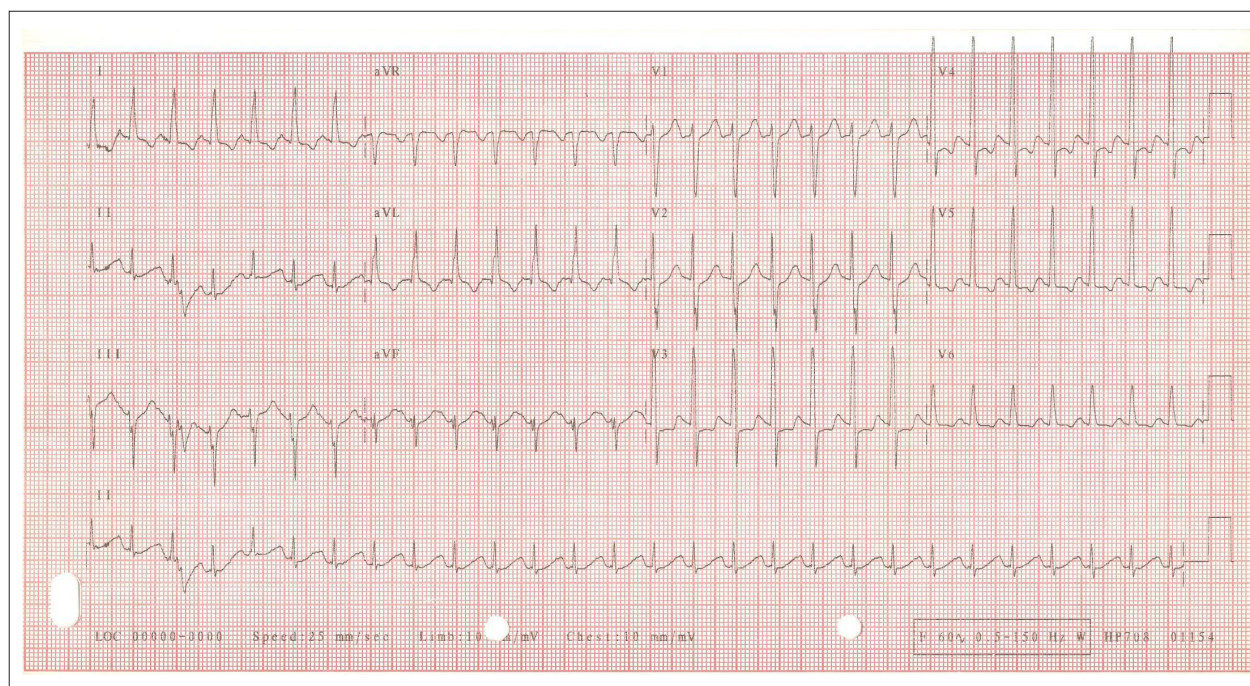


Figura 4 – ECG no pico do esforço: Frequência cardíaca de 167 bpm, infradesnívelamento de ST de 1 mm.

O exame físico (21 jan 2014) revelou: frequência de pulso, 84 bpm; pressão arterial, 100/70 mmHg; ausculta pulmonar e cardíaca normais; exame abdominal sem alterações; edema de membros inferiores, +++/4+.

A radiografia de tórax (21 jan 2014) mostrou aumento da trama vascular pulmonar e cardiomegalia global (Figura 5).

Os exames laboratoriais revelaram: elevação dos marcadores de lesão miocárdica (CK MB, 12,43 ng/mL; troponina I,



Figura 5 – Radiografia de tórax PA. Campos pulmonares com sinais de congestão - inversão da trama vascular e cisura aparente; cardiomegalia global acentuada.

0,38 ng/mL), que diminuíram nas medidas posteriores; hemácias, 5.300.000/mm³; hemoglobina, 15 g/dL; hematócrito, 49%; leucócitos, 7.540/mm³ (61% neutrófilos, 1% eosinófilos, 1% basófilos, 32% linfócitos e 5% monócitos); plaquetas, 183.000/mm³; ureia, 108 mg/dL; creatinina, 1,73 mg/dL (filtração glomerular 44 mL/min/1,73 m²); TSH, 7 µU/mL; sódio, 134 mEq/L; potássio, 4,0 mEq/L; TP (INR), 1,5; e TTPA (rel), 1,07.

Nova avaliação ecocardiográfica (27 jan 2014) revelou os seguintes diâmetros: aorta, 35 mm; átrio esquerdo, 55 mm; ventrículo direito, 34 mm; ventrículo esquerdo (diástole/sístole), 76/72 mm; fração de ejeção, 20%; espessuras de septo e da parede posterior, 9 mm. O ventrículo esquerdo apresentou hipocinesia difusa acentuada e o ventrículo direito hipocinesia moderada. A valva aórtica apresentava fibrocalcificação moderada, com redução da mobilidade de suas válvulas, gradiente transvalvar máximo de 28 mmHg e médio de 18 mmHg. A pressão sistólica da artéria pulmonar foi estimada em 50 mmHg.

A reavaliação laboratorial uma semana após a internação revelou piora da função renal com creatinina de 2,24 mg/dL (filtração glomerular 32 mL/min/1,73m²) e ureia de 119 mg/dL.

O paciente apresentou pneumonia, hipotensão arterial e baixo débito cardíaco, esses últimos persistiram mesmo após tratamento da pneumonia, tendo o paciente recebido aminas vasoativas e balão intra-aórtico para suporte circulatório. Foi indicado transplante cardíaco.

Nova avaliação laboratorial um mês e meio após a internação revelou: hemoglobina, 11,6 g/dL; hematócrito, 36%; leucócitos, 9.280/mm³; plaquetas, 90.000/mm³; ureia, 77 mg/dL; creatinina, 1,44 mg/dL (filtração glomerular 54 mL/min/1,73 m²); AST, 39 U/L; ALT, 26 U/L; fosfatase alcalina, 142 U/L; gama GT, 332 U/L.

O paciente foi submetido a transplante cardíaco ortotópico (18 mar 2014).

Aspectos clínicos

Trata-se de paciente do sexo masculino com 56 anos, tabagista e portador de hipertensão arterial e hipertrigliceridemia, que desenvolveu quadro de insuficiência cardíaca com dilatação de câmaras cardíacas e grave disfunção sistólica. Seu exame ecocardiográfico detectou estenose aórtica de baixo gradiente.

Segundo a III Diretriz de Insuficiência Cardíaca da Sociedade Brasileira de Cardiologia, frente a paciente com sinais e sintomas de insuficiência cardíaca, devem-se realizar alguns exames para caracterizá-la, tais como eletrocardiograma de repouso, radiografia de tórax, ecocardiograma e dosagem do BNP. Em sequência, pode-se lançar mão de exames laboratoriais e invasivos como cinecoronarografia e biópsia cardíaca para o diagnóstico etiológico.¹

No caso estudado, não havia dados epidemiológicos sugestivos de doença de Chagas, nem os distúrbios de condução habitualmente encontrados nessa doença, como

Correlação Anatomoclínica

bloqueio de ramo direito e bloqueio da divisão superior do ramo esquerdo, cuja prevalência é cerca de três vezes maior do que na população geral.^{2,3}

Outra etiologia que não pode ser esquecida é cardiopatia reumática, pois foi detectada estenose aórtica leve ao ecocardiograma. A valva mais acometida na doença reumática é a mitral, seguindo-se comprometimento duplo mitro-aórtico e depois, comprometimento aórtico isolado. Apesar de não haver relato de surto agudo de febre reumática na infância, esse frequentemente não é relatado pelos pacientes com valvopatia dessa origem. Contra esse possível diagnóstico está a idade da manifestação clínica, que ocorre geralmente ao redor dos 30 anos de idade, ainda que a faixa varie dos 20 anos aos 50 anos.^{4,5}

A cardite reumática persistente pode ser causa de insuficiência cardíaca com dilatação ventricular. Contudo, a faixa etária é mais baixa, dos 5 anos aos 20 anos, sendo causa de confusão diagnóstica com endocardite infecciosa nesses pacientes e não da etiologia de insuficiência cardíaca.⁶

Havia fatores de risco para doença coronária, a saber, hipertensão arterial, baixos níveis do HDL-colesterol, hipertrigliceridemia e tabagismo, sendo esses últimos preditores de eventos coronários isquêmicos agudos em idade mais precoce.^{7,8}

No caso atual não havia história pregressa de infarto agudo do miocárdio nem angina típica. O ecocardiograma não revelou déficit segmentar de motilidade, mas identificou hipocinesia difusa. Embora houvesse na cintilografia discreta hipocaptação fixa em parede inferior, esse achado não é infrequente em pacientes portadores de miocardiopatia dilatada.⁹

Mesmo somando-se às alterações da cintilografia aquelas do eletrocardiograma, atribuíveis essas últimas aos sinais de sobrecarga ventricular esquerda, as chances de se tratar de miocardiopatia isquêmica seriam baixas. Entretanto, não se deve deixar de afastar o diagnóstico de qualquer causa tratável de insuficiência cardíaca, como a doença arterial coronária. No contexto do quadro clínico do paciente, foi apropriada a indicação da cineangiocoronariografia, que se revelou normal.

A estenose valvar aórtica de origem não reumática também pode ser a causa de todo o quadro clínico. Embora a estenose de valva aórtica seja considerada de repercussão hemodinâmica com área valvar de 1 cm² ou menos e gradiente médio superior a 40 mmHg, uma entidade clínica denominada estenose aórtica acentuada com baixos fluxo e gradiente está sendo recentemente mais estudada. A apresentação mais comum é com dilatação acentuada de ventrículo esquerdo e muito baixa fração de ejeção. Alguns autores encontraram prevalência dessa situação em 5% a 10% dos pacientes com estenose aórtica acentuada. O prognóstico é muito ruim com mortalidade de 50% em 3 anos, quando mantidos em tratamento medicamentoso, e de 6% a tão alto quanto 30% em pacientes operados. Por isso a avaliação precisa do grau da estenose e da disfunção miocárdica é de primordial importância na determinação do tratamento desses pacientes. Na dúvida diagnóstica, podem ser lançados alguns métodos diagnósticos, tais como o ecodopplercardiograma com estresse pelo uso de

dobutamina para avaliar baixa reserva de fluxo, isso é, não aumento de pelo menos 20% do volume sistólico do ventrículo esquerdo. Outro método diagnóstico é a mensuração do escore de cálcio da valva pela tomografia cardíaca, habitualmente acima de 1650 Agastston.¹⁰

Contra esse diagnóstico falam a área valvar acima de 1,2 cm² e a idade do paciente, pois em média os portadores desse tipo de estenose estão acima de 70 anos.¹¹

Por ser portador de hipertensão arterial não se pode afastar a cardiopatia hipertensiva como responsável pelo quadro clínico do paciente.

No estudo de Framingham, 91% dos casos de insuficiência cardíaca foram precedidos pela hipertensão arterial. A hipertensão duplicou a incidência de insuficiência cardíaca em homens e triplicou-a em mulheres. Também no Brasil, a hipertensão arterial associada à doença arterial coronária é a causa mais frequente da insuficiência cardíaca.¹²

A incidência de insuficiência cardíaca é proporcional aos níveis pressóricos, à idade e ao tempo de duração da hipertensão. O controle da pressão arterial pode diminuir a incidência de insuficiência cardíaca em 50%.^{13,14}

A hipertensão arterial não tratada causa alterações dos sistemas simpático e da renina-angiotensina-aldosterona que levam à hipertrofia, seguida de apoptose e autofagia dos miócitos, proliferação dos fibroblastos, acúmulo de colágeno intersticial e, finalmente, ao remodelamento adverso e falência de bomba.¹⁵⁻¹⁸

O diagnóstico de cardiomiopatia dilatada fica limitado no caso atual por estarem presentes causas conhecidas da insuficiência cardíaca, tais como hipertensão arterial e valvopatia aórtica.

Quanto ao quadro final de descompensação cardíaca, sempre temos de lembrar as causas principais que levam a esse estágio: não aderência medicamentosa, arritmias cardíacas, progressão da doença e complicações, como infecção ou tromboembolismo pulmonar. No caso atual, temos a infecção e não podemos afastar tromboembolismo e progressão da doença. (Dr. Desidério Favarato)

Hipóteses diagnósticas: insuficiência cardíaca por cardiopatia com dilatação ventricular. Etiologia: cardiopatia hipertensiva ou valvopatia aórtica, estenose aórtica não reumática. (Dr. Desidério Favarato)

Exame anatomopatológico

Foi recebido, embebido em formol, coração explantado, que veio sem parte do átrio esquerdo, pesando 580 g. Tem dilatação das cavidades ventriculares, com áreas focais de fibrose (Figura 6A). À microscopia havia hipertrofia de fibras miocárdicas com fibrose intersticial (Figura 6B). À macroscopia, a valva aórtica encontra-se espessada e calcificada, sem fusão comissural (Figura 7A). Demais valvas, pericárdio e artérias coronárias sem alterações significativas. Após descalcificação, o exame microscópico da valva aórtica mostrou espessamento por fibrose e densa calcificação, sem sinais de inflamação (Figura 7B). (Dr. Paulo Sampaio Gutierrez)

Correlação Anatômoclínica

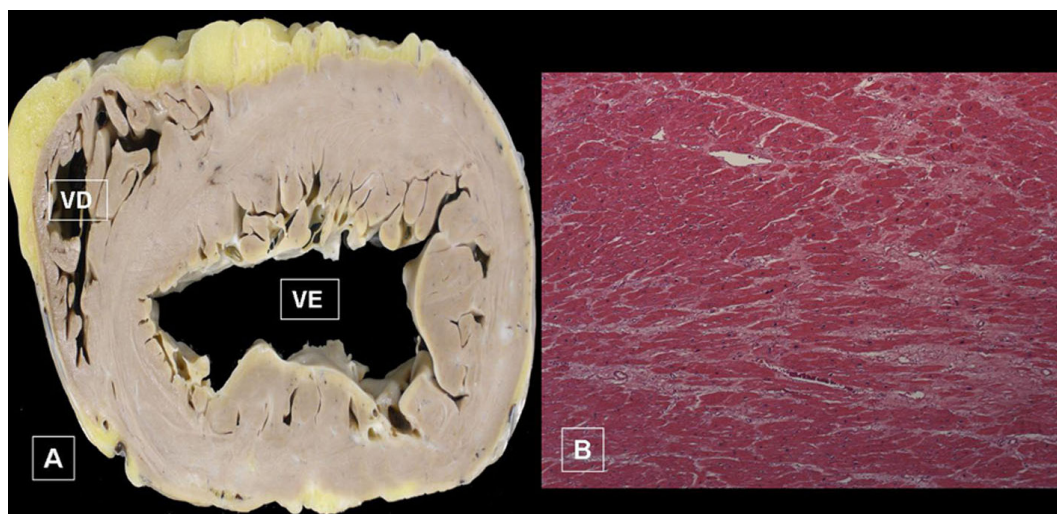


Figura 6 – Aspecto macroscópico de corte transversal do coração (de forma distorcida pela fixação) (A), à altura dos ventrículos, mostrando dilatação das cavidades, com paredes de espessuras normais ou ligeiramente aumentadas. Note-se a presença de pequenas áreas esbranquiçadas na parede do ventrículo esquerdo, que correspondem a fibrose, também vista, ao exame microscópico (B), como áreas mais claras em meio ao miocárdio, mais fortemente corado. Coloração pela hematoxilina e eosina; aumento da objetiva: 5x. VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo.

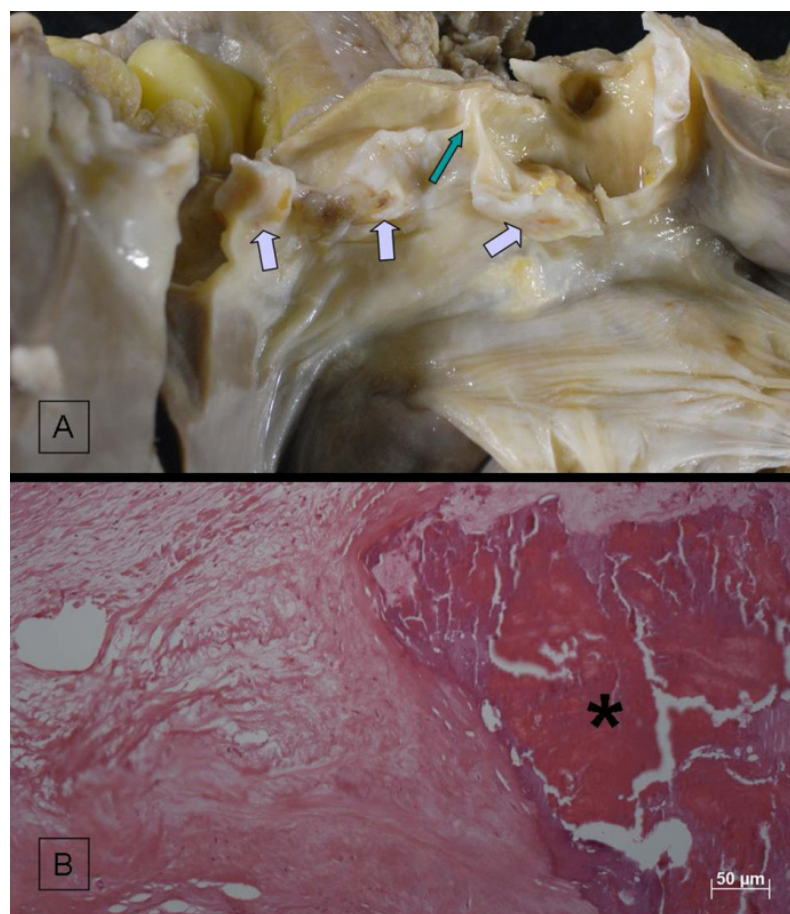


Figura 7 – A) Valva aórtica aberta, mostrando nódulos de calcificação em seus três folhetos (setas roxas). Não há fusão de comissuras (seta verde). B) Corte histológico da valva aórtica, com áreas de densa calcificação (asterisco). Note-se a ausência de células inflamatórias. Coloração pela hematoxilina e eosina; aumento da objetiva: 5x.

Correlação Anatomoclínica

Diagnósticos anatomopatológicos:

- Valvopatia aórtica calcificada
- Miocardiopatia hipertensiva
- Dilatação de câmaras cardíacas com hipertrofia de fibras miocárdicas e áreas de fibrose intersticial (**Dr. Paulo Sampaio Gutierrez**)

Comentário

A questão fundamental neste caso é a causa da insuficiência cardíaca, em particular o papel causal que a valvopatia aórtica pode ter exercido.

O exame anatomopatológico não é o ideal para avaliar a disfunção valvar, pois o coração é analisado sem movimento e enrijecido pela fixação. Todavia, o grau significativo de calcificação faz pensar que a valvopatia tenha contribuído significativamente para a insuficiência cardíaca. Por outro lado, o paciente é hipertenso, e não se pode descartar miocardiopatia hipertensiva.

Assim, parece adequado considerar que ambos os processos – hipertensão arterial sistêmica e valvopatia aórtica calcificada – participaram da instalação da disfunção cardíaca.

Quanto à causa da valvopatia, as ausências de história clínica, de comprometimento da valva mitral, de fusão de comissuras na valva aórtica e de células inflamatórias ao exame microscópico indicam que não se trata de seqüela de doença reumática. O diagnóstico a ser considerado é o de valvopatia "degenerativa", devendo-se ressaltar, porém, que o paciente se encontra em faixa etária bem abaixo daquela em que tal lesão costuma causar sintomas suficientemente graves para levar à necessidade de cirurgia: em uma série,¹⁹ reportou-se que pouco menos de 6% dos homens com valva trivalvular (como este paciente) eram operados antes dos 60 anos, e nenhum antes dos 50, idade na qual este paciente já tinha, ao ecocardiograma, estenose moderada. Trabalho europeu multicêntrico encontrou idade média de 69 anos nos pacientes com estenose aórtica.²⁰ (**Dr. Paulo Sampaio Gutierrez**)

Referências

1. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Ayub Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. [III Brazilian guidelines on chronic heart failure]. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(1 Suppl.1):3-70.
2. Baruffa G, Alcantara Filho A, Aquino Neto JO. Correlação sorológica eletrocardiográfica para doença de Chagas em populações rurais não selecionadas do Rio Grande do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1983;16:130-8.
3. Macedo V, Prata A, da Silva GR, Castilho E. [Prevalence of electrocardiographic changes in Chagas' disease patients: preliminary information about the National Electrocardiographic survey]. *Arq Bras Cardiol.* 1982;38(4):261-4.
4. Spina GS. Doença reumática: negligenciada, mas ainda presente e mortal. *Rev Med (São Paulo).* 2008;87(2):128-41.
5. Marijan E, Mirabel M, Celermajer DS, Jouven X. Rheumatic heart disease. *Lancet.* 2012;379(9819):953-64.
6. Velloso LG, Mansur AJ, Grinberg M, Assis RV. [Fatal active rheumatic disease. Study of 13 necropsy cases]. *Arq Bras Cardiol.* 1991;56(4):269-73.
7. Da Luz PL, Cesena FHY, Favarato D, Cerqueira ES. Comparison of serum lipides values in patients with coronary artery disease at <50, 50 to 59, 60 to 69, and >70 years of age. *Am J Cardiol* 2005;96:1640-3
8. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, Sliwa K, Zubaid M, Almahmeed WA, et al; INTERHEART investigators. Association of psychosocial risk factors with acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004;364(9438):953-62.
9. Sciacca R, Giaccardi M, Porciani MC, Colella A, Michelucci A, Pieragnoli P, et al. Myocardial perfusion imaging using gated SPECT in heart failure patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *J Nucl Med.* 2004;45(2):164-8.
10. Pibarot P, Dumesnil JG. Low-Flow, Low-gradient aortic stenosis with normal and depressed left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(19):1845-53.
11. Monin JL, Quere JP, Monchi M, Petit H, Baleynaud S, Chauvel C, Pop C, et al. Low-gradient aortic stenosis. operative risk stratification and predictors of long-term outcome: a multicenter study using dobutamine stress hemodynamics. *Circulation.* 2003;108(3):319-24.
12. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive Failure. *JAMA.* 1996;275(20):1557-62.
13. Kostis JB, Davis BR, Cutler J, Grimm RH Jr, Berge KG, Cohen JD, et al. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: SHEP Cooperative Research Group. *JAMA.* 1997;278(3):212-6.
14. Izzo JL Jr, Gradman AH. Mechanisms and management of hypertensive heart disease: from left ventricular hypertrophy to heart failure. *Med Clin North Am.* 2004;88(5):1257-71.
15. Bristow MR, Ginsburg R, Minobe W, Cubicciotti RS, Sageman WS, Lurie K, et al. Decreased catecholamine sensitivity and beta-adrenergic-receptor density in the failing human heart. *N Engl J Med.* 1982;307(4):205-11.
16. Nakai A, Yamaguchi O, Takeda T, Higuchi Y, Hikoso S, Taniike M, et al. The role of autophagy in cardiomyocytes in the basal state and in response to hemodynamic stress. *Nat Med.* 2007;13(5):619-24.
17. Wencker D, Chandra M, Nguyen K, Miao W, Garantzios S, Factor SM, et al. A mechanistic role for cardiac myocyte apoptosis in heart failure. *J Clin Invest.* 2003;111(10):1497-504.
18. Kajstura J, Cigola E, Malhotra A, Li P, Cheng W, Meggs LG, Anversa P, et al. Angiotensin II induces apoptosis of adult ventricular myocytes in vitro. *J Mol Cell Cardiol.* 1997;29(3):859-70.
19. Roberts WC, Ko JM. Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation. *Circulation.* 2005;111(7):920-5.
20. Iung B, Baron G, Tornos P, Gohlke-Bärwolf C, Butchart EG, Vahanian A. Valvular heart disease in the community: a European experience. *Curr Probl Cardiol.* 2007;32(11):609-61.

Deformação Miocárdica pelo Ecocardiograma após Implante de Valva Aórtica por Cateter

Myocardial Deformation by Echocardiogram after Transcatheter Aortic Valve Implantation

Carolina Stangenhans, Marcelo Luiz Campos Vieira, Claudio Henrique Fischer, Antonio Carlos Bacelar Nunes Filho, Marco Antonio Perin, Adriano Mendes Caixeta

Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP – Brasil

Introdução

A análise da deformação miocárdica (*strain*) pode ser realizada com o emprego da ecocardiografia a partir de dados obtidos com a técnica doppler tecidual ou imagens bidimensionais a partir do rastreamento de conjunto de pontos de cinza (*speckle tracking*), possibilitando o cálculo da deformação longitudinal, circunferencial e radial das fibras miocárdicas.^{1,2} Análise da deformação miocárdica tem sido recentemente utilizada na avaliação do movimento e da função miocárdica regional e no cálculo do *time-to-peak* sistólico que estuda a sincronia cardíaca e o acoplamento eletromecânico miocárdico.¹ Na prática clínica, a investigação ecocardiográfica convencional é útil na detecção da disfunção miocárdica global, assim como das alterações da contratilidade segmentar ventricular. Na cardiotoxicidade por uso de quimioterápicos podem ocorrer alterações da mecânica cardíaca sem modificar a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). Assim, a análise da deformação miocárdica traz informações relevantes na análise da disfunção sistólica ventricular regional em condições subclínicas.²

De forma semelhante, investigações prévias demonstraram que o estudo da deformação miocárdica é capaz de detectar alterações súbitas e precoces na função sistólica de pacientes com doenças valvares, antes mesmo de apresentarem modificações na FEVE.^{1,3,4} Esse fenômeno se deve a uma significativa diminuição da deformação miocárdica em três diferentes planos espaciais, ocasionando modificações da deformação nos eixos longitudinal, circunferencial e radial.⁵ Em pacientes que apresentam deformação miocárdica longitudinal reduzida, observa-se deformação radial superior aos parâmetros da normalidade, o que poderia resultar em função ventricular preservada, quando estimada pela FEVE. Aplicações outras ao emprego da deformação miocárdica incluem a amiloidose, cardiomiopatia hipertrófica, disfunção ventricular direita, sarcoidose, no coração do atleta, na dissincronia cardíaca e

nas doenças valvares (insuficiência mitral e estenose aórtica).²

O implante transcater de valva aórtica (do inglês *transcatheter aortic valve implantation*, TAVI) surgiu como nova opção no tratamento de pacientes portadores de estenose aórtica inoperável ou de alto risco cirúrgico.⁶ O uso da deformação miocárdica com o emprego da ecocardiografia na avaliação imediata em pacientes portadores de estenose aórtica submetidos a TAVI é muito pouco explorado.

A presente série de casos tem como objetivo demonstrar o comportamento da deformação miocárdica em pacientes com estenose aórtica submetidos à TAVI.

Caso 1

Paciente, feminino, 79 anos, portadora de fibrilação atrial e hipertensão pulmonar, com diminuição da capacidade funcional no último ano. Evidenciado ao ecocardiograma transesofágico tridimensional a presença de estenose valvar aórtica com gradiente transvalvar máximo de 67 mmHg e médio de 39 mmHg, área valvar de 0,5 cm² e FEVE (método de Simpson) de 60%. A análise *strain* pré-TAVI foi de -14% e após o implante de prótese aórtica Sapien XT de 23 mm (Edwards Lifescience, USA) observou-se melhora imediata da deformação miocárdica para -20%.

Caso 2

Paciente, masculino, 81 anos, com cirrose por hepatite B e hipotireoidismo, sintomático em classe funcional II (NYHA) por estenose valvar aórtica. Foi realizado o implante de valva aórtica Sapien XT de 26 mm, observando-se melhora imediata do *strain* de -15% para -22%. A avaliação da dissincronia miocárdica com a análise pelo método do cálculo do *time-to-peak* sistólico pré TAVI foi de 132 ms para 65 ms após.

Caso 3

Paciente, masculino, 77 anos, portador de estenose aórtica há 10 anos, com piora recente da classe funcional. Evidenciado ao ecocardiograma gradiente transvalvar máximo de 87 mmHg e médio de 49 mmHg, área valvar de 0,7 cm² e FEVE de 57%. Realizado implante de valva aórtica Sapien XT, 23 mm, observando-se normalização imediata do *strain* miocárdico pré-procedimento de -12% para -20% após procedimento (Figura 1).

Caso 4

Paciente, feminino, 74 anos, portadora de estenose aórtica há 20 anos, classe funcional III (NYHA).

Palavras-chave

Miocárdio/fisiopatologia, Ecocardiografia Doppler, Substituição da Valva Aórtica Transcateter, Estenose da Valva Aórtica.

Correspondência: Carolina Stangenhans •

Rua Califórnia, 1234, cj 94, Brooklin. CEP 04566-062, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: carol6785@gmail.com, carolina.stangenhans@einstein.br
Artigo recebido em 28/10/2015; revisado em 13/06/2016; aceito em 28/07/2016.

DOI: 10.5935/abc.20170013

Relato de Caso

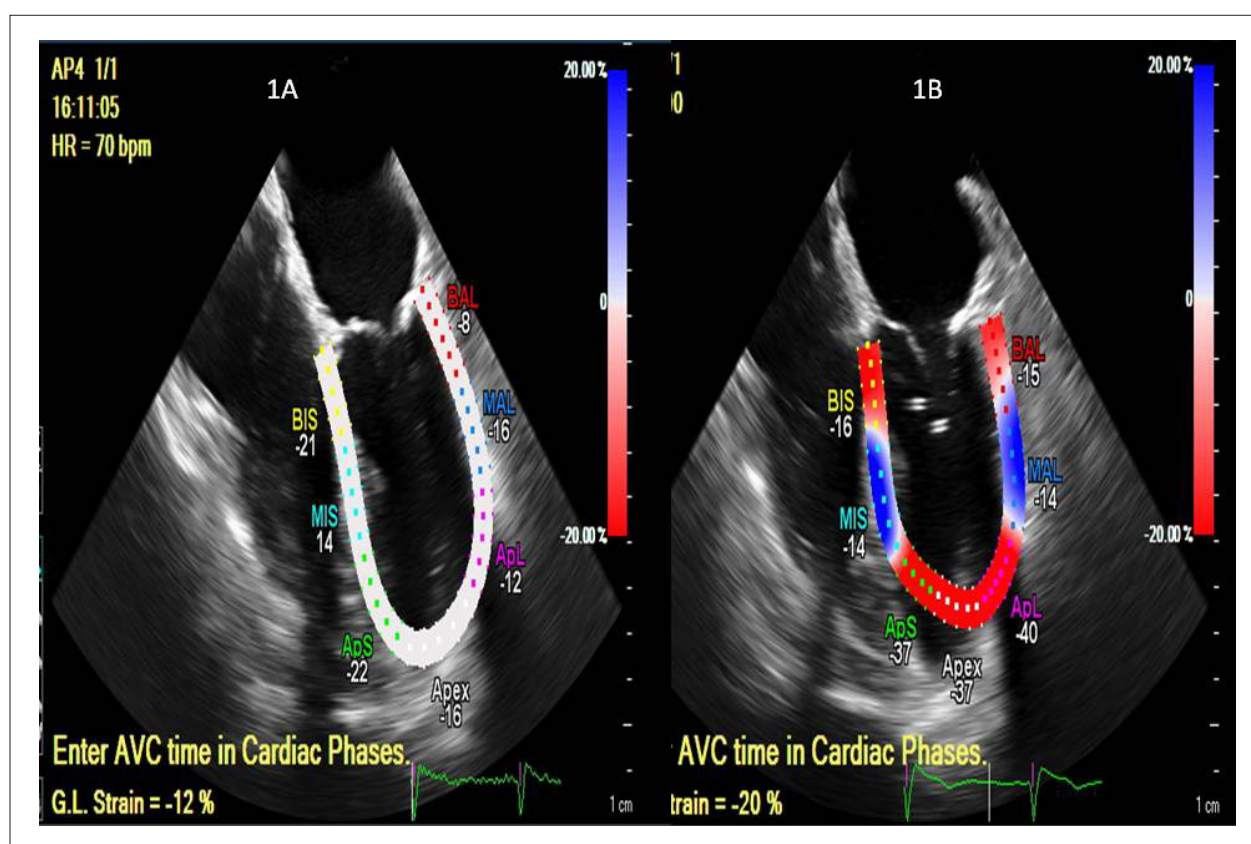


Figura 1 – Strain longitudinal global pré (Figura 1A: -12%, VN < -20%) e após (Figura 1B: -20%) implante de prótese aórtica por via percutânea. Paciente do caso 3.

Ao ecocardiograma notava-se gradiente transvalvar máximo de 65 mmHg e médio de 38 mmHg, área valvar de 0,6 cm² e FEVE de 28%. Realizado implante de valva aórtica Sapien XT, 23 mm, havendo melhora imediata do *strain* miocárdico - 10% para -13% com melhora da FEVE para 34% (Figura 2).

Discussão

A evolução da estenose valvar aórtica acarreta uma sobrecarga de pressão na parede miocárdica, levando ao aumento da espessura cardíaca. A hipertrofia ventricular progride conforme a estenose aórtica torna-se mais importante, um mecanismo de adaptação para a manutenção da função ventricular. Porém, esse mecanismo compensatório é finito, desencadeia aumento do volume ventricular esquerdo (remodelamento positivo) e queda da fração de ejeção ao longo do tempo.⁴

Lancellotti et al.,⁵ em estudos com o emprego da ecocardiografia, observaram as seguintes alterações em pacientes portadores de estenose aórtica: 1) paciente assintomático com estenose aórtica importante apresenta aumento significativo da pós-carga global do ventrículo esquerdo; 2) o aumento da pós-carga ventricular afeta negativamente a função miocárdica, principalmente na deformação axial, apesar da fração de ejeção normal; 3) pós-carga elevada é prevalente nos pacientes com estenose aórtica de baixo fluxo, quando a complacência arterial

sistêmica está reduzida; e 4) o estado de baixo fluxo relaciona-se a uma função diastólica prejudicada e redução da deformação miocárdica. As deformações miocárdicas longitudinal, radial e circunferencial estão significativamente prejudicadas nos pacientes com pós-carga elevada. Em uma fase inicial da estenose valvar aórtica, todavia, ocorre redução apenas da deformação miocárdica longitudinal, relacionada principalmente às alterações nas fibras cardíacas subendocárdicas. As deformações radial e circunferencial podem estar, paradoxalmente, vicariantes neste período. Subsequentemente, com a progressão da severidade da estenose aórtica, ocorre, agora, a diminuição da deformação radial e circunferencial em razão de modificações das fibras da camada média miocárdica que apresentam alinhamento espacial de forma circunferencial.

As diretrizes atuais preconizam a troca da valva aórtica em pacientes com estenose valvar aórtica sintomáticos ou assintomáticos com redução da fração de ejeção.^{6,7} Quando comparados a pacientes com função sistólica preservada, aqueles com fração de ejeção reduzida apresentam evolução clínica mais desfavorável após a correção valvar.⁴ Em pacientes com função ventricular preservada, a análise da deformação miocárdica permite detectar precocemente alterações subclínicas da mecânica miocárdica, o que poderia, após o procedimento, resultar positivamente em maior sobrevida e qualidade de vida dos pacientes.

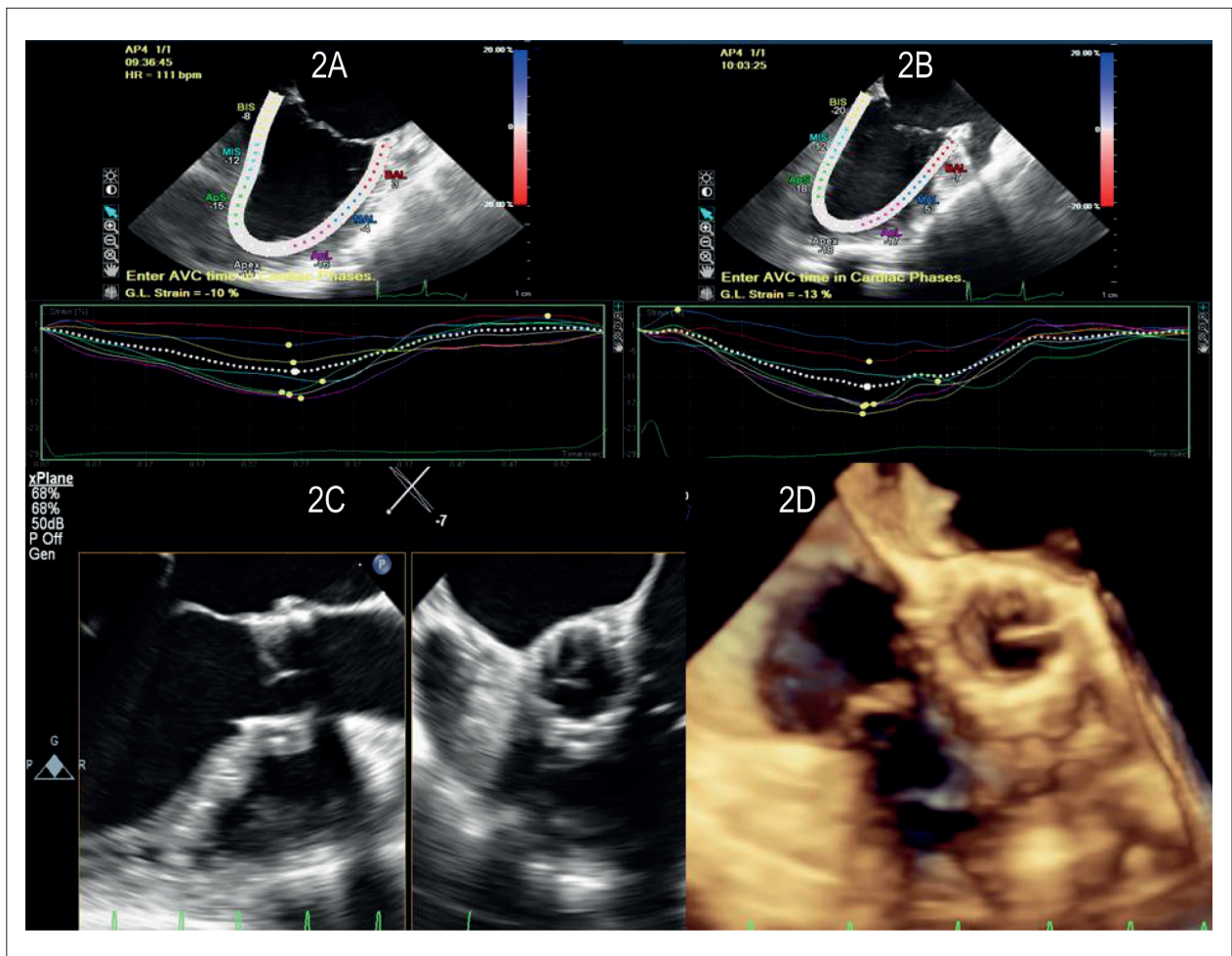


Figura 2 – Análise do strain miocárdico pré (Figura 2A: -10%) e após (Figura 2B: -13%) implante de prótese aórtica por via percutânea. Figura 2C: demonstração com o emprego da ecocardiografia transesofágica bidimensional da prótese aórtica normo implantada, figura da esquerda (plano longitudinal), figura da direita (plano transversal). Figura 2D: demonstração com o emprego da ecocardiografia transesofágica tridimensional da prótese aórtica normo implantada, visão “en face”. Paciente do caso 4.

Em estudo de Delgado et al.,⁴ a cirurgia da troca valvar aórtica melhorou os parâmetros analisados pelo *speckle tracking*, apesar de a fração de ejeção ter permanecido inalterada. Adicionalmente, esses autores reportaram a melhora da deformação miocárdica após a troca valvar. Isso solidifica a capacidade da análise da deformação miocárdica em detectar alterações súbitas na função sistólica nos pacientes com estenose aórtica severa.

Em outro estudo, Bauer et al.,³ avaliando 8 pacientes submetidos a TAVI, demonstraram que houve melhora na função sistólica global e regional do ventrículo esquerdo, mesmo nos pacientes com fração de ejeção reduzida.

De forma semelhante, Sebastian et al.⁶ constataram, 12 meses após o procedimento, a melhora da mecânica miocárdica em pacientes submetidos a TAVI. Becker et al.⁷ evidenciaram resposta positiva da deformação miocárdica com 7 dias e 6 meses após o procedimento de TAVI. Especificamente, ocorreu melhora da fração de ejeção

de $51 \pm 6\%$ pré-TAVI para $54 \pm 4\%$ e $57 \pm 3\%$, 7 dias e 6 meses após o procedimento; para a análise da deformação miocárdica circunferencial, observou-se melhora de $-14,9 \pm 1$ pré-TAVI para $-16,1 \pm 1,2$ e $-17,3 \pm 1,5$ em 7 dias e 6 meses após TAVI, respectivamente.

Da mesma maneira, no presente relato de 4 casos, observamos significativa melhora da análise da deformação miocárdica imediatamente após a TAVI. Três pacientes apresentavam FEVE preservada e um (Caso 4), apresentava disfunção ventricular importante, tendo sido observada melhora tanto na FEVE quanto na deformação miocárdica longitudinal, imediatamente após o procedimento. Esses dados confirmam que a função ventricular esquerda nas valvopatias depende diretamente da pós-carga, e o alívio imediato dessa variável pode interferir positivamente nos desfechos clínicos. A relação causal entre a recuperação imediata da deformação miocárdica após TAVI - mesmo em pacientes com função ventricular esquerda preservada

Relato de Caso

- e os benefícios nos sintomas e na morbimortalidade devem ser explorados em estudos futuros.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Vieira MLC, Caixeta AM. Obtenção de dados: Stangenhau C. Análise e interpretação dos dados: Stangenhau C.

Redação do manuscrito: Stangenhau C. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Stangenhau C, Vieira MLC, Fischer CH, Nunes Filho ACB, Perin MA, Caixeta AM.

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. Gorcsan J 3rd, Tanaka H. Echocardiographic assessment of myocardial strain. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(14):1401-13.
2. Dandel M, Lehmkuhl H, Knosalla C, Suramashvili N, Hetzer R. Strain and strain rate imaging by echocardiography – basic concepts and clinical applicability. *Curr Cardiol Rev*. 2009;5(2):133-48.
3. Bauer F, Elchaninoff H, Tron C, Lesault PF, Agatiello C, Nercolini D, et al. Acute improvement in global and regional left ventricular systolic function after percutaneous heart valve implantation in patients with symptomatic aortic stenosis. *Circulation*. 2004;110(11):1473-6.
4. Delgado V, Tops LF, van Bommel RJ, van der Kley F, Marsan NA, Klautz RJ, et al. Strain analysis in patients with severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction undergoing surgical valve replacement. *Eur Heart J*. 2009;30(24):3037-47.
5. Lancellotti P, Donal E, Magne J, O'Connor K, Moonen ML, Cosyns B, et al. Impact of global left ventricular afterload on left ventricular function in asymptomatic severe aortic stenosis: a two-dimensional speckle tracking study. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11(6):537-43.
6. Spethmann S, Baldenhofer G, Dreger H, Stuer K, Sanad W, Saghabalyan D, et al. Recovery of left ventricular and left atrial mechanics in various entities of aortic stenosis 12 months after TAVI. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(4):389-98.
7. Becker M, Kramann R, Dohmen C, Luckhoff A, Autschbach R, Kelm M, et al. Impact of left ventricular loading conditions on myocardial deformation parameters: analysis of early and late changes of myocardial deformation parameters after aortic valve replacement. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007;20(6):681-9.

Fechamento Percutâneo de Comunicação Interatrial Guiado por Modelo de Impressão 3D

Three-Dimensional Printing Model-Guided Percutaneous Closure of Atrial Septal Defect

Hongxing Luo, Yu Xu, Zhongmin Wang, Yuhao Liu, Chuanyu Gao

Zhengzhou University People's Hospital, Zhengzhou, Henan Province – China

Uma mulher de 32 anos com histórico de dois anos de dores no peito foi internada em nosso departamento devido à exacerbação ocorrida 3 dias antes. No exame físico, encontramos desdobramento fixo da segunda bulha na área pulmonar da paciente. Um ecocardiograma foi realizado e mostrou uma comunicação interatrial (CIA) de 15 mm do tipo veia cava inferior. Após a obtenção do consentimento da paciente, um modelo cardíaco de impressão tridimensional foi impresso. Tentamos vários tamanhos de oclusores de CIA no modelo para cobrir completamente o defeito, o que indicou como adequado um oclisor de 28 mm. Assim, colocamos um oclisor de CIA de 28 mm durante a operação e obtivemos sucesso após a primeira tentativa. A paciente foi reexaminada por ecocardiografia, que mostrou uma posição favorável do oclisor da CIA sem qualquer *shunt* da esquerda para direita.

A impressão tridimensional (impressão em 3D) é uma nova tecnologia que converte imagens médicas bidimensionais em um objeto tangível, permitindo não só uma visão abrangente das estruturas anatômicas cardíacas, mas também a simulação

pré-operatória para escolher o tamanho ótimo do oclisor de CIA. Embora tenha sido aplicada na ortopedia, cirurgia geral e outras áreas, o uso da impressão 3D em cardiologia ainda está em sua infância. Nosso caso mostrou a viabilidade do uso de um modelo de impressão cardíaca em 3D para guiar o fechamento percutâneo de CIA. É provável que aumente a taxa de sucesso e reduza o tempo de operação na cardiologia intervencionista, especialmente os casos complexos de CIA, e mais estudos devem ser realizados para ampliar seus campos de aplicação.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Redação do manuscrito: Luo H; Obtenção de dados: Luo H, Xu Y; Análise e interpretação dos dados: Wang Z, Liu Y; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Liu Y, Gao .C.

Potencial conflito de interesses

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

Comunicação Interatrial / cirurgia; Ecocardiografia / métodos; Imagem Tridimensional.

Correspondência: Hongxing Luo •

Nº.7 Weiwu Road, 450003, Zhengzhou, Henan Province – China

E-mail: 1519782837@qq.com

Artigo recebido em 15/08/2016, revisado em 31/10/2016, aceito em 31/10/2016

DOI: 10.5935/abc.20170051

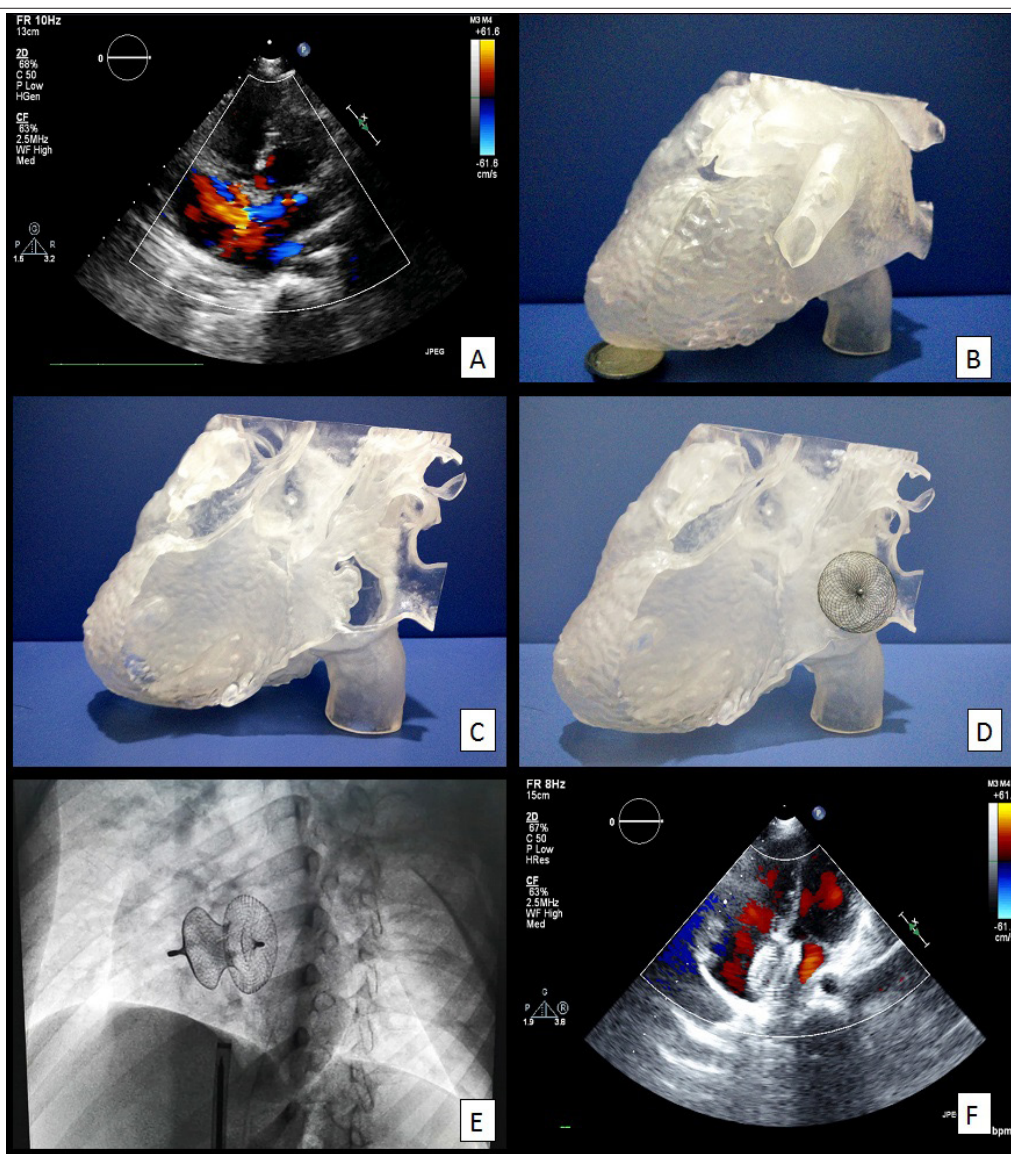


Figura 1 – Corte apical de quatro câmaras à ecocardiografia mostrando uma CIA de 15 mm com shunt da esquerda para a direita (A). Modelo cardíaco de impressão tridimensional em vista inteira (B) ou sendo separado para mostrar a CIA (C). Um oclisor de 28 mm foi colocado para fechar completamente a CIA (D). Colocação intraoperatória de um oclisor de CIA de 28 mm após uma tentativa (E). Ecocardiografia pós-operatória em corte apical de quatro câmaras, mostrando não haver shunt da esquerda para direita (F).

Calendário

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://soces2017.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 6, Junho 2017

Cardiologia Pediátrica

Escola Saudável é mais Feliz: Design e Protocolo de um Ensaio Clínico Randomizado Desenvolvido para Prevenir o Ganho de Peso em Crianças

Daniela Schneid Schuh, Maíra Ribas Goulart, Sandra Mari Barbiero, Caroline Sica, Raphael Borges, David William Moraes, Lucia Campos Pellanda

Dislipidemias

Estratificação de Risco Cardiovascular e Elegibilidade para Estatina com Base na Diretriz Brasileira vs. Norte-Americana para Manejo do Colesterol

Fernando Henpin Yue Cesena, Antonio Gabriele Laurinavicius, Viviane A. Tabone, Raquel D. Conceição, Marcio S. Bittencourt, Raul D. Santos

Benefício Cardiovascular Esperado pela Redução do Colesterol Plasmático com ou sem Metas de LDL-C em Indivíduos Saudáveis de Alto Risco Cardiovascular

Fernando Henpin Yue Cesena, Antonio Gabriele Laurinavicius, Viviane A. Tabone, Raquel D. Conceição, Marcio S. Bittencourt, Raul D. Santos

Padrão Lipídico Discordante e Placa Aterosclerótica Carotídea. Importância do Colesterol Remanescente

Walter Masson, Martin Lobo, Graciela Molinero, Daniel Siniawski