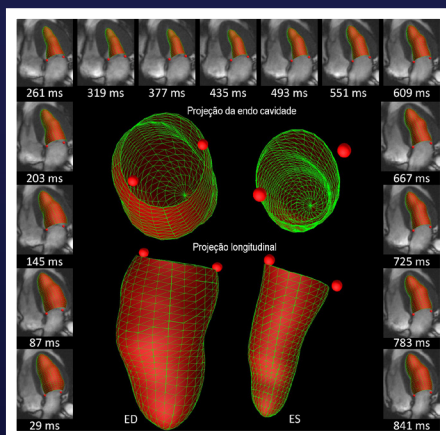




**Figura 3** – Apresentações tridimensionais dos ajustes do modelo ao longo do ciclo cardíaco em um intervalo R-R de 870 ms (imagens externas) para avaliações de curvas-volume e curvas derivadas (mL/s). O movimento dos pontos-guia septais e laterais pode ser avaliado ao longo do tempo, calculando a distância entre o ponto definido e o ápice do modelo para a velocidade de relaxamento miocárdico longitudinal (mm/s). A superfície endocárdica está sombreada em vermelho e desenhada com linhas verdes. Pág. 556

## Editorial

O Conceito de Economia Clínica e sua Relação com Efetividade

## Artigo Especial

Resultados a Longo Prazo de um Programa de Pós-Graduação em Cardiologia

## Artigos Originais

Escola Saudável é mais Feliz: Design e Protocolo de um Ensaio Clínico Randomizado Desenvolvido para Prevenir o Ganho de Peso em Crianças

Estratificação de Risco Cardiovascular e Elegibilidade para Estatina com Base na Diretriz Brasileira vs. Norte-Americana para Manejo do Colesterol

Benefício Cardiovascular Esperado pela Redução do Colesterol Plasmático com ou sem Metas de LDL-C em Indivíduos Saudáveis de Risco Cardiovascular mais Elevado

Padrão Lipídico Discordante e Placa Aterosclerótica Carotídea. Importância do Colesterol Remanescente

Hipertensão Arterial Sistêmica em Pacientes Expostos ao Césio-137 em Goiânia-GO: Estudo de Prevalência

Efeito do Treinamento Físico Resistido na Sensibilidade Barorreflexa de Ratos Hipertensos

Implante de Marca-Passos em Crianças e Adolescentes Chagásicos no Brasil: Incidência Histórica em 18 Anos

Avaliação Volumétrica Tridimensional da Função Diastólica Por Ressonância Magnética Cardíaca: Multi-Ethnic Study Of Atherosclerosis (MESA)

## Artigo de Revisão

Cardiomiopatia Cirrótica: Um Novo Fenótipo Clínico

## Correlação Clínico-radiográfica

Caso 4/2017 - Dupla Câmara de Ventrículo Direito, em Dextrocardia e Hipoxemia por Shunt em Nível Atrial, em Menina de 4 Anos de Idade

## Relato de Caso

Ponte Miocárdica e Angiotomografia das Coronárias: Perfusão sob Estresse Farmacológico

## Imagem

Angina Vasoespástica Exuberante Simulando Doença Triarterial Grave

## Errata



# SBC2017

São Paulo

## 72° CONGRESSO BRASILEIRO DE CARDIOLOGIA

### 3 a 5 de Novembro

**SÃO PAULO EXPO**  
EXHIBITION & CONVENTION CENTER



PROGRAME-SE ➤ [cardio2017.com.br](http://cardio2017.com.br)



SOCIEDADE  
BRASILEIRA DE  
CARDIOLOGIA



MOVIDOS PELO  
CORAÇÃO

# 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](http://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](http://www.sbccursosonline.com.br/captec)

Mais informações:

tel: (21) 3478-2700

[www.facebook.com/sbc.cardiol](https://www.facebook.com/sbc.cardiol)



## Sumário - Contents

### Editorial

#### O Conceito de Economia Clínica e sua Relação com Efetividade

*The Concept of Clinical Economics and its Relation with Effectiveness*

Franz Porzolt e Luis C. L. Correia

..... página 488

### Artigo Especial - Special Article

#### Resultados a Longo Prazo de um Programa de Pós-Graduação em Cardiologia

*Long-term Results of a Cardiology Postgraduate Program*

Edimar Alcides Bocchi, Danielle Pazzotti Borges, Vagner Oliveira-Carvalho Rigaud

..... página 491

### Artigos Originais - Original Articles

#### Cardiologia Pediátrica

#### Escola Saudável é mais Feliz: Design e Protocolo de um Ensaio Clínico Randomizado Desenvolvido para Prevenir o Ganho de Peso em Crianças

*Healthy School, Happy School: Design and Protocol for a Randomized Clinical Trial Designed to Prevent Weight Gain in Children*

Daniela Schneid Schuh, Maíra Ribas Goulart, Sandra Mari Barbiero, Caroline D'Azevedo Sica, Raphael Borges, David William Moraes, Lucia Campos Pellanda

..... página 501

#### Dislipidemias

#### Estratificação de Risco Cardiovascular e Elegibilidade para Estatina com Base na Diretriz Brasileira vs. Norte-Americana para Manejo do Colesterol

*Cardiovascular Risk Stratification and Statin Eligibility Based on the Brazilian vs. North American Guidelines on Blood Cholesterol Management*

Fernando Henpin Yue Cesena, Antonio Gabriele Laurinavicius, Viviane A. Valente, Raquel D. Conceição, Raul D. Santos, Marcio S. Bittencourt,

..... página 508

#### Benefício Cardiovascular Esperado pela Redução do Colesterol Plasmático com ou sem Metas de LDL-C em Indivíduos Saudáveis de Risco Cardiovascular mais Elevado

*The Expected Cardiovascular Benefit of Plasma Cholesterol Lowering with or Without LDL-C Targets in Healthy Individuals at Higher Cardiovascular Risk*

Fernando Henpin Yue Cesena, Antonio Gabriele Laurinavicius, Viviane A. Valente, Raquel D. Conceição, Raul D. Santos, Marcio S. Bittencourt,

..... página 518

## **Padrão Lipídico Discordante e Placa Aterosclerótica Carotídea. Importância do Colesterol Remanescente**

*Discordant Lipid Pattern and Carotid Atherosclerotic Plaque. Importance of Remnant Cholesterol*

Walter Masson, Martín Lobo, Graciela Molinero, Daniel Siniawski

.....página 526

## **Epidemiologia**

### **Hipertensão Arterial Sistêmica em Pacientes Expostos ao Césio-137 em Goiânia-GO: Estudo de Prevalência**

*Systemic Arterial Hypertension in Patients Exposed to Cesium-137 in Goiânia-GO: Prevalence Study*

José Victor Rabelo Rodrigues, Murillo Macêdo Pinto, Roberto Miller Pires Figueredo, Helen de Lima, Rafael Souto, Sylvana de Castro Sacchetim

.....página 533

## **Exercício**

### **Efeito do Treinamento Físico Resistido na Sensibilidade Barorreflexa de Ratos Hipertensos**

*The Effect of Physical Resistance Training on Baroreflex Sensitivity of Hypertensive Rats*

Moisés Felipe Pereira Gomes,\* Mariana Eiras Borges,\* Vitor de Almeida Rossi, Elizabeth de Orleans C. de Moura, Alessandra Medeiros

.....página 539

## **Marca-passo**

### **Implante de Marca-Passos em Crianças e Adolescentes Chagásicos no Brasil: Incidência Histórica em 18 Anos**

*Pacemaker Implants in Children and Adolescents with Chagas Disease in Brazil: 18-Year Incidence*

Carolina Christianini Mizzaci, Thiago Gonçalves Schroder e Souza, Gabriel Pelegrineti Targueta, Ana Paula Frederico Tótor, Juan Carlos Pachón Mateos, José Carlos Pachon Mateos

.....página 546

## **Ressonância Magnética Cardiovascular**

### **Avaliação Volumétrica Tridimensional da Função Diastólica Por Ressonância Magnética Cardíaca: Multi-Ethnic Study Of Atherosclerosis (MESA)**

*Three-Dimensional Volumetric Assessment of Diastolic Function by Cardiac Magnetic Resonance Imaging: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)*

Marcelo S Nacif, Andre L. C. Almeida, Alistair A Young, Brett R Cowan, Anderson C Armstrong, Eunice Yang, Christopher T Sibley, W. Gregory Hundley, Songtao Liu, Joao AC Lima, David A Bluemke

.....página 552

## **Artigo de Revisão - Review Article**

### **Cardiomiopatia Cirrótica: Um Novo Fenótipo Clínico**

*Cirrhotic Cardiomyopathy: A New Clinical Phenotype*

Luis Otávio Cardoso Mocarzel, Mariana Macedo Rossi, Bruna de Mello Miliosse, Pedro Gemal Lanzieri, Ronaldo Altenburg Gismondi

.....página 564

## Correlação Clínico-radiográfica - *Clinicoradiological Session*

### **Caso 4/2017 - Dupla Câmara de Ventrículo Direito, em Dextrocardia e Hipoxemia por Shunt em Nível Atrial, em Menina de 4 Anos de Idade**

*Case 4/2017 - Double-Chambered Right Ventricle with Dextrocardia and Hypoxemia Due to Atrial Shunt in a 4-Year-Old Girl*

Edmar Atik e José Fernando Cavalini

.....página 569

## Relato de Caso - *Case Report*

### **Ponte Miocárdica e Angiotomografia das Coronárias: Perfusão sob Estresse Farmacológico**

*Myocardial Bridge and Angiotomography of the Coronary Arteries: Perfusion under Pharmacological Stress*

Wilter dos Santos Ker, Daniel Gama Neves, Alair Sarmet A. A. Damas, Cláudio Tinoco Mesquita, Marcelo Souto Nacif

.....página 572

## Imagem - *Image*

### **Angina Vasoespástica Exuberante Simulando Doença Triarterial Grave**

*Exuberant Vasospastic Angina Simulating Severe Three-Vessel Disease*

Bruno Marmelo, Luís Abreu, Júlio Gil, Pedro Ferreira, José Cabral

.....página 576

## Errata - *Erratum*

.....página 578

## 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 Prêcoma (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)

Glaucia 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)

Ana Isabel Venâncio Oliveira Galrinho (Portugal)

Ana Maria Ferreira Neves Abreu (Portugal)

Ana Teresa Timóteo (Portugal)

Cândida Fonseca (Portugal)

Fausto Pinto (Portugal)

Hugo Grancelli (Argentina)

James de Lemos (Estados Unidos)

João A. Lima (Estados Unidos)

John G. F. Cleland (Inglaterra)

Manuel de Jesus Antunes (Portugal)

Marco Alves da Costa (Portugal)

Maria João Soares Vidigal Teixeira

Ferreira (Portugal)

Maria Pilar Tornos (Espanha)

Nuno Bettencourt (Portugal)

Pedro Brugada (Bélgica)

Peter A. McCullough (Estados Unidos)

Peter Libby (Estados Unidos)

Piero Anversa (Itália)

Roberto José Palma dos Reis (Portugal)

## 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 6, Junho 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](mailto:arquivos@cardiol.br)

[www.arquivosonline.com.br](http://www.arquivosonline.com.br)

SciELO: [www.scielo.br](http://www.scielo.br)

### Departamento Comercial

Telefone: (11) 3411-5500

e-mail: [comercialsp@cardiol.br](mailto: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](http://www.arquivosonline.com.br)



Filiada à Associação  
Médica Brasileira

APOIO



Ministério da  
Educação

Ministério da  
Ciência e Tecnologia



## O Conceito de Economia Clínica e sua Relação com Efetividade

### *The Concept of Clinical Economics and its Relation with Effectiveness*

Franz Porzolt<sup>1,2</sup> e Luis C. L. Correia<sup>3,4</sup>

Pesquisa em Cuidados de Saúde – Departamento de Cirurgia Geral e Visceral – Hospital Universitário de Ulm,<sup>1</sup> Alemanha; Instituto de Economia Clínica, Ulm – Alemanha;<sup>2</sup> Escola de Medicina e Saúde Pública da Bahia;<sup>3</sup> Hospital São Rafael,<sup>4</sup> Salvador, BA – Brasil

A Economia Clínica deve ser um componente essencial da educação e da prática médicas. Ao se definir Economia Clínica, é importante esclarecer que o pensamento econômico não é primariamente uma questão monetária.

Uma análise econômica clássica considera quatro aspectos: primeiro, os custos, aquilo que alguém tem que doar; segundo, as consequências, aquilo que alguém recebe; terceiro, a comparação da relação dos custos e consequências de caminhos alternativos de ações; quarto, a perspectiva de quem faz a análise econômica.

A título de exemplo, comecemos com as perspectivas. Da perspectiva do paciente, as alternativas podem ser uma cirurgia imediata ou uma conduta expectante, caso haja uma chance realista de regressão espontânea. Os custos para o paciente serão um aumento do risco de complicações no caso da conduta expectante. A consequência (vantagem para o paciente) nessa situação é a chance de se evitar a cirurgia. A perspectiva do administrador hospitalar é diferente. Esse profissional também considerará custos e consequências, mas de tipos diferentes, como os custos monetários e as consequências monetárias. Os médicos e os administradores de um hospital desempenham tarefas diferentes e tomam decisões diferentes. Em alguns lugares, uma mesma pessoa é responsável pelas duas decisões, como se alguém jogasse xadrez consigo mesmo.

As decisões econômicas são baseadas em valores, que diferem em diferentes populações. A Economia Clínica foca na eficiência a partir das perspectivas dos pacientes e dos médicos, mas não a partir das perspectivas dos administradores. É claro que nenhum hospital sobreviverá e nenhum sistema de saúde será acessível a menos que se considerem as perspectivas de economistas, administradores e políticos. O difícil processo de consenso entre indivíduos com diferentes perspectivas e valores é mostrado na Figura 1.

Antes de pensar monetariamente, médicos e pacientes precisam descobrir quanto têm para doar (os custos) e o que recebem (as consequências ou os benefícios). O investimento clínico é o 'custo' que um paciente paga ao aceitar um

tratamento, como dor, efeitos colaterais, tempo gasto, possíveis eventos adversos, ou desconforto psicológico. O 'lucro' é o valor que um paciente recebe pelo seu investimento. Em geral os médicos não consideram essa troca, ignorando quanto é investido e superestimando o valor retornado (tamanho do efeito). Além disso, preço e lucro variam conforme as preferências do paciente. O valor que um pianista recebe com a reparação cirúrgica de sua mão é muito maior do que o de um advogado na mesma situação, pois o funcionamento adequado da mão é mais importante para o primeiro.

A Economia Clínica trata da eficiência, que pode ser definida como uma troca custo-efetiva. Um momento fundamental na história da Economia Clínica foi quando o meu professor no Instituto de Câncer de Ontário, em Toronto/Ontário, perguntou sobre a palavra alemã para 'eficiência'. Ele achou divertido quando respondi 'Effizienz', e concluiu que a palavra 'eficiência' obviamente não existe na língua alemã. Essa terrível conclusão foi uma motivação verdadeira e forte para se demonstrar o significado de 'eficiência' a partir da perspectiva alemã. Nosso grupo começou a entender a diferença entre eficácia e efetividade e sua relação com eficiência, o que não era tão claro há 20 anos como é hoje.

### Eficácia versus efetividade

Salientamos que eficácia e efetividade descrevem dois diferentes tipos de informação: eficácia é a demonstração de que um novo princípio pode funcionar teoricamente, a partir de estudos sob condições ideais controladas; efetividade é como um conceito provado por estudos de eficácia funciona nas condições de mundo real.<sup>1,2</sup> Para a demonstração de eficácia, deve-se selecionar o cenário ideal para a prova do princípio. Requer um *design* de estudo experimental, com alocação aleatória de tratamentos, para eliminar viés de confusão e avaliação adequada de causalidade, indicando ser o ensaio explanatório.

A demonstração de efetividade é pragmática e ocorre no cenário em que o novo princípio será usado (mundo real). O *design* é observacional e a alocação de tratamento ocorre a critério do médico e do paciente e também de acordo com suas preferências. Permite avaliar os dois principais determinantes de efetividade: as questões práticas concernentes à adequada aplicabilidade do tratamento e o impacto das escolhas individualizadas. A interação dessas duas forças determina se a efetividade de um tratamento será menor do que a sua comprovada eficácia (perda do efeito benéfico no mundo real) ou se o tratamento será ainda mais efetivo do que eficaz. A primeira situação deve ser uma preocupação quando questões logísticas impedem que o tratamento seja aplicado de maneira ideal (médico não

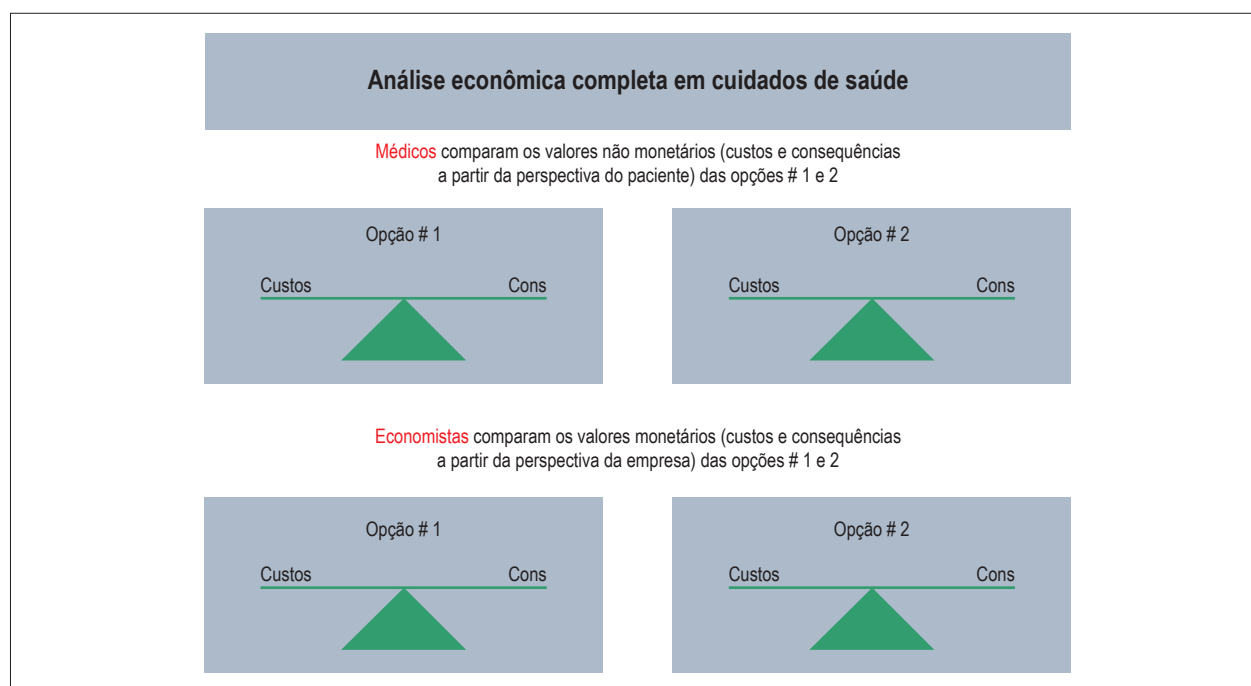
### Palavras-chave

Ensaio Clínicos como Assunto / análise; Análise de Custo Benefício; Resultado do Tratamento.

Correspondência: Luis C. L. Correia •

Av. Princesa Leopoldina 19/402. CEP 40150-080, Graça, Salvador, BA – Brasil  
E-mail: lccorreia@cardiol.br, lccorreia@terra.com.br

DOI: 10.5935/abc.20170084



**Figura 1** – A análise econômica completa inclui custos e consequências de diferentes opções. Na medicina, há duas partes importantes cujas perspectivas têm que ser consideradas e combinadas: primeiro, a perspectiva individual dos pacientes e seus médicos; e segundo, as perspectivas naturais do paciente com e sem cirurgia.

bem treinado, paciente não suficientemente educado para usar anticoagulantes de maneira adequada, sistema incapaz de fornecer tempo porta-balão adequado em angioplastia primária para infarto do miocárdio agudo), o que tende a ocorrer quando o tratamento é mais complexo. A segunda situação ocorre quando se supõe que a capacidade de escolha de médicos e pacientes decide melhor do que a simples alocação randômica. É típica de situações em que se deve considerar a personalização do risco e do efeito benéfico em uma questão individualizada.

#### O Verdadeiro estudo de efetividade

Deve-se usar um ensaio pragmático controlado (EPC), e não um ensaio randomizado controlado (ERC), para demonstrar efetividade, pois um ERC não pode refletir as condições de mundo real.<sup>3</sup> Para que se entenda a contribuição do EPC para o existente ERC, listamos abaixo as diferenças entre os dois:

- 1) Em um EPC, em vez de randomizados, os pacientes são estratificados em diferentes grupos de risco e tratamento.
- 2) Os fatores que caracterizam os grupos de risco são selecionados antes do início do ensaio para cada desfecho do estudo.
- 3) Um EPC pode investigar múltiplos desfechos primários, como mortalidade, aspectos específicos de qualidade de vida, e custo do cuidado, enquanto um ERC pode investigar apenas um único desfecho primário, mas vários desfechos secundários. Esse desfecho secundário não pode confirmar nem rejeitar a hipótese, mas pode gerar novas hipóteses.
- 4) Em um EPC, os riscos individuais dos pacientes incluídos são conhecidos, mas não em um ERC.

A eficácia observada em um ERC reflete a eficácia média relacionada à combinação dos riscos no grupo investigado. Em um EPC, a efetividade é descrita separadamente para cada desfecho, cada grupo de risco e cada grupo de tratamento.

- 5) Um EPC usa critérios de inclusão, mas não de exclusão, pois um paciente que atenda aos critérios de inclusão não pode ser excluído dos cuidados, que, em condições do mundo real, às vezes podem ser 'aguardar e observar'.
- 6) Um EPC é um estudo descritivo, enquanto um ERC é um estudo explanatório. Não se pode calcular o poder de um estudo descritivo, e nem conhecer prospectivamente o tamanho da amostra, o tamanho do efeito e os erros alfa e beta.
- 7) Um EPC requer aprovação por um comitê de revisão institucional para a coleta sistemática e a publicação dos dados do paciente.
- 8) Um EPC não requer uma análise de intenção de tratar, pois os pacientes não podem mudar a alocação para o grupo de risco mesmo se a estratégia de tratamento for alterada durante o andamento do estudo.
- 9) O cálculo da significância estatística não é necessário para resultados clinicamente irrelevantes. A confirmação estatística de um resultado clinicamente irrelevante é um desperdício de poder estatístico.

A mensagem de base é que há que se considerar a importância das condições de mundo real para se tomar decisões clínicas confiáveis. Os resultados obtidos através de um ERC em condições de mundo ideal são essenciais para

justificar o uso de uma nova intervenção em condições de mundo real. Além disso, necessitamos da efetividade e da eficiência em condições de mundo real para justificar uma nova intervenção em recomendações e diretrizes clínicas.

Não esperamos que as ferramentas descritas desenvolvidas com vários colegas na última década<sup>4,5</sup> forneçam soluções ótimas, mas que as ferramentas e as estratégias oferecidas desencadeiem uma discussão sobre o desenvolvimento dessa disciplina crescente.

#### Cegueira para efetividade e uso excessivo

O problema do 'uso excessivo' foi recentemente abordado no *The Lancet* como um dos importantes desafios da

próxima década.<sup>6,7</sup> Ocorre *uso excessivo* quando testes ou tratamentos inúteis são aplicados, levando a *sobrediagnóstico* ou *sobretreatamento*. O *uso excessivo* acha-se tipicamente relacionado à falta de eficácia. Acreditamos que o conceito de *uso excessivo* deva ser expandido para além da eficácia. Um tratamento eficaz não adequadamente testado quanto a efetividade é também um risco para o *sobretreatamento*. No entanto, os médicos são normalmente cegos para a efetividade, e não realizam testes para ela. Em especial, quando a aplicação do tratamento é complexa, estudos de efetividade devem ser mandatórios para que se evite o *uso excessivo*. No contexto do desenvolvimento da Medicina Baseada em Evidência, a adição de EPCs aos existentes ERCs pode ser um passo importante.

#### Referências

1. Roland M, Torgersen DJ. Understanding controlled trials. What are pragmatic trials? *BMJ*. 1998;316(7127):285.
2. Haynes B. Can it work? Does it work? Is it worth it? The testing of healthcare interventions is evolving. *BMJ*. 1999;319(7211):652-3.
3. Porzolt F, Rocha NC, Toledo-Arruda AC, Thomaz TG, Moraes C, Bessa-Guerra TR, et al. Efficacy and effectiveness trials have different goals, use different tools, and generate different messages. *Pragmat Obs Res*. 2015;6:47-54.
4. Porzolt F, Eisemann M, Habs M. Complementary alternative medicine and traditional scientific medicine should use identical rules to complete clinical trials. *Eur J Integr Med*. 2010;2(1):3-7.
5. Porzolt F, Eisemann M, Habs M, Wyer P. Form Follows Function: Pragmatic Controlled Trials (PCTs) have to answer different questions and require different designs than Randomized Controlled Trials (RCTs). *Z Gesundh Wiss*. 2013;21(3):307-13.
6. Berwick DM. Avoiding overuse—the next quality frontier. *Lancet*. 2017 Jan 6. [Epub ahead of print].
7. Brownlee S, Chalkidou K, Doust J, Elshaug AG, Glasziou P, Heath I, et al. Evidence for overuse of medical services around the world. *Lancet*. 2017 Jan 6. [Epub ahead of print].

## Resultados a Longo Prazo de um Programa de Pós-Graduação em Cardiologia

### *Long-term Results of a Cardiology Postgraduate Program*

Edimar Alcides Bocchi, Danielle Pazzotti Borges, Vagner Oliveira-Carvalho Rigaud

Instituto do Coração (InCor) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP – Brasil

### Introdução

A pesquisa e a inovação contribuem para impulsionar o crescimento econômico e tratar de desafios socioeconômicos como a pobreza e a saúde.<sup>1</sup> Muitos países desenvolvidos e em desenvolvimento têm introduzido políticas e sistemas para aumentar a pesquisa e a inovação.

No Brasil, foi criado em 1951 um sistema com objetivos de melhorar a tecnologia e a inovação e fortalecer a pesquisa científica.<sup>2,3</sup> Semelhantes a programas de pós-graduação em doutorado em países desenvolvidos, foram desenvolvidos no Brasil programas de pós-graduação com objetivos mais amplos e investigação científica mais aprofundada.<sup>4</sup> De fato, uma relação linear foi demonstrada entre o número de alunos formados a partir destes programas e o número de publicações científicas produzidas por eles.<sup>5</sup> Além da produção científica, publicar um artigo de alto impacto ou em um periódico com um alto fator de impacto parece ser um requisito importante para a inovação e o crescimento da tecnologia. Considerando que os alunos de pós-graduação desempenham um papel importante na produção científica no Brasil, um estudo incluindo as características da produção científica desses estudantes é justificável.

Nós investigamos retrospectivamente a produção científica e acadêmica de estudantes após a graduação em um curso de pós-graduação em cardiologia. Como a doença cardiovascular é a principal causa de morte em países desenvolvidos e no Brasil, um programa de pós-graduação focado em cardiologia é um bom alvo para a inovação. Além disso, o conhecimento das características e pontos fracos e fortes de um programa de pós-graduação pode ajudar a desenvolver novas estratégias de promoção da inovação e de publicação em periódicos de alto impacto.

### Métodos

O protocolo deste estudo foi submetido ao Comitê de Ética da nossa instituição em 14 de maio de 2010 e recebeu

### Palavras-chave

Programas de Pós Graduação em Saúde; Atividades Científicas e Tecnológicas; Avaliação de Programas e Projetos de Saúde.

**Correspondência:** Edimar Alcides Bocchi •

Rua Dr. Melo Alves, 690, 4º andar. CEP 01417-010, Cerqueira Cesar, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: dclledimar@incor.usp.br

Artigo recebido em 25/10/2016, revisado em 19/12/2016, aceito em 02/01/2017

**DOI:** 10.5935/abc.20170083

o número 3434/10/023. O Comitê aprovou o estudo em 15 de dezembro de 2010 sob o número 385/10.

### Objetivos

O principal objetivo deste estudo foi investigar o número de publicações de cada graduando de um programa de pós-graduação em cardiologia no Brasil e o fator de impacto correspondente dos periódicos nos quais as pesquisas desses graduandos foram publicadas.

Os objetivos secundários incluíram a avaliação das características dos alunos, índice *h*, citações totais, citações por artigo e posição acadêmica.

### Desenho do estudo

Este foi um estudo retrospectivo do Instituto do Coração (InCor) em São Paulo. Foi definido como graduando qualquer aluno de pós-graduação que obteve um certificado ao final do curso entre 1977 e 2010. O curso de pós-graduação durante o período do estudo seguiu as normas estabelecidas pela Universidade de São Paulo para este tipo de programa. O curso foi também avaliado desde seu início de acordo com os critérios estabelecidos pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES, agência federal brasileira para o apoio e avaliação de ensino de pós-graduação). As características basais dos alunos utilizadas neste estudo foram obtidas no momento do registro dos mesmos no curso e incluíram idade, sexo e outros dados relatados no momento basal. Estes dados foram resgatados a partir dos arquivos do programa do Departamento de Cardiopneumologia em 2010.

Uma revisão sistemática foi realizada com um desenho quantitativo, retrospectivo e documental para cada aluno durante o período que se seguiu à conclusão da pós-graduação. A revisão incluiu artigos científicos publicados de janeiro de 1977 a outubro de 2015, incluídos nos bancos de dados Scopus e ISI Web of Science, como indicado por cada aluno de pós-graduação em seu currículo Lattes. Este currículo é parte de um banco de dados brasileiro criado em 1999 e apoiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), no qual os pesquisadores podem incluir informações sobre sua produção acadêmica e científica (lattes.cnpq.br/). O nome de cada aluno foi utilizado para a revisão. O currículo Lattes pode também incluir dados sobre as instituições às quais os estudantes são filiados e as equipes de pesquisa.

Foram excluídos da análise os artigos científicos compreendendo resumos, guias médicos, relatórios técnicos e científicos, dissertações, informações ministeriais e

governamentais, ou qualquer outro tipo de documento sem conformidade com a estrutura IMRDC (Introdução, Métodos, Resultados, Discussão e Conclusão) aplicada aos artigos científicos, com exceção de revisões, editoriais e comentários abordando problemas cardiovasculares, publicados em periódicos indexados no PubMed. Qualquer artigo no qual o aluno foi o primeiro autor ou um coautor foi incluído na análise.

### Análise estatística

Os dados foram analisados estatisticamente com o GraphPad Prism 6 para Windows. O teste de Shapiro-Wilk foi aplicado para verificar a distribuição gaussiana dos dados. A análise estatística descritiva incluiu distribuição simples de frequências, cálculo de proporções e mediana e respectivos intervalos interquartis (IIQ). As variáveis contínuas estão expressas como mediana e IIQ, e as categóricas como porcentagem. Para a comparação de grupos, os testes de Mann-Whitney ou Wilcoxon foram utilizados, quando apropriados. Todos os testes foram bicaudais e um nível de  $p < 0,05$  foi considerado indicativo de significância estatística.

## Resultados

### Características dos estudantes de pós-graduação

O estudo incluiu 505 alunos que haviam concluído o curso de pós-graduação em cardiologia. A maioria dos alunos era do sexo masculino, branco, e havia anteriormente obtido diploma de medicina (Tabela 1). A Figura 1 mostra o aumento incremental recente de mulheres como estudantes de pós-graduação na coorte. A ausência da etnia afro-brasileira é notável nesta população estudantil, dado o elevado número de afrodescendentes na população brasileira (Tabela 1). A maioria dos alunos não tinha mestrado prévio. As alunas do sexo feminino eram mais jovens do que os alunos do sexo masculino, principalmente na última década (Figura 2). O número de estudantes de pós-graduação aumentou ao longo das décadas e foi observado um aumento recente de graduandos sem diploma de medicina (Figura 3). Gostaríamos também de chamar a atenção para o baixo número de estudantes estrangeiros.

### Publicações e impacto dos periódicos correspondentes das publicações

Entre 1977 e outubro de 2015, um total de 14.398 manuscritos foram publicados nos quais os alunos de pós-graduação em cardiologia foram os primeiros autores ou coautores. A Figura 4 mostra o número de publicações por ano entre todos os estudantes de pós-graduação e o fator de impacto dos periódicos nos quais os artigos foram publicados. Um aumento progressivo no número de publicações pode ser observado até 2007, seguido de uma redução de 2008 a 2015. O fator de impacto dos periódicos aumentou até 2011. A Figura 5 mostra o número de publicações de 1977 a 2015, ajustado pelo número de alunos de pós-graduação com capacidade teórica de publicar. Um declínio no número de publicações pode ser observado de 1995 a 2000, após o qual permaneceu

estável até 2013. Uma tendência de redução do número de publicações pode ser também observada entre 2014 e 2015.

A Tabela 2 mostra os índices científicos e indicadores acadêmicos relacionados com os estudantes de pós-graduação ao longo das décadas. Os dados mostram um baixo número total de artigos publicados por ano. O número total de citações foi baixo e o número de citações por artigo não foi expressivo. Da mesma forma, o índice  $h$  não foi alto de acordo com as bases de dados ISI e Scopus (Figura 6). A análise da distribuição do índice  $h$  revelou que 12,8%, 54,06%, 20,99%, 7,33%, 2,97% e 2,57% dos estudantes tinham valores do índice  $h$  de 0, 1–5, 6–10, 11–15, 16–20 e  $> 20$ , respectivamente. Formação universitária em biologia e biomedicina esteve associada com valores de índice  $h$  mais baixos e um número menor de artigos publicados (Tabela 3). A mediana do número de artigos publicados e o índice  $h$  foram maiores em alunos com treinamento prévio em medicina ( $p < 0,0001$  e  $p = 0,0042$ , respectivamente).

Após o final do programa de pós-graduação em cardiologia, apenas 42,3% dos alunos mantiveram atividades de pesquisa. Notavelmente, 42,2% dos alunos não seguiram atividades de docência ou de pesquisa (Tabela 2).

## Discussão

Que seja de nosso conhecimento este é o primeiro estudo a relatar a produção científica de graduandos de um curso de pós-graduação em cardiologia no Brasil. Nossos achados são relevantes pois a doença cardiovascular é a causa mais frequente de morte em alguns países em desenvolvimento e desenvolvidos.<sup>6</sup> Os graduandos do maior programa de cardiologia do Brasil apresentaram um incremento progressivo no número total de publicações até 2007, principalmente em consequência da expansão da comunidade de investigadores. Além disso, os artigos foram publicados em periódicos com fatores de impacto progressivamente mais altos até 2011, mas esses fatores de impacto podem ser considerados baixos. Além disso, ocorreu uma redução no número de publicações ajustadas pelo número de alunos até 2000 e que, posteriormente, permaneceu estável. Observamos que a produção científica por aluno não foi homogênea. O índice  $h$ , número de citações e o número de publicações de cada graduando foram baixos. Apenas 42% dos graduandos mantiveram atividades de pesquisa após o curso e a pesquisa realizada foi de baixo impacto. A população de estudantes de pós-graduação também apresentava características especiais, incluindo um baixo número de estudantes afro-brasileiros e estrangeiros, um incremento progressivo no número de alunos com uma maior percentagem de mulheres jovens e estudantes sem credenciais prévias de formação médica.

Apesar do sucesso do aumento do fator de impacto dos periódicos até 2011 e o número total de publicações até 2007 (que diminuiu com o aumento no número de alunos graduados), a produtividade científica dos alunos de pós-graduação em cardiologia e o seu impacto são preocupantes. A heterogeneidade da produção científica foi igualmente preocupante porque parece ter seguido o princípio de Pareto, no qual uma minoria é responsável pela

**Tabela 1 – Características basais dos alunos de pós-graduação**

| Variável                        | N (%) ou mediana (IIQ) |
|---------------------------------|------------------------|
| Número total                    | 505 (100)              |
| Sexo masculino                  | 316 (62,6)             |
| Sexo feminino                   | 189 (37,4)             |
| <b>Etnia</b>                    |                        |
| Branca                          | 260 (51,5)             |
| Afro-brasileira                 | 0 (0)                  |
| Parda                           | 6 (1,2)                |
| Amarela (asiáticos)             | 16 (3,1)               |
| Etnia não fornecida             | 223 (44)               |
| <b>Idade mediana (todos)</b>    |                        |
| Sexo feminino                   | 37 (34-43)             |
| Sexo masculino                  | 39 (35-44)             |
| <b>Nacionalidade</b>            |                        |
| Brasileiros                     | 500 (99)               |
| Não brasileiros                 | 5 (1)                  |
| <b>Graduação universitária</b>  |                        |
| Medicina                        | 397 (78,6)             |
| <b>Não medicina</b>             |                        |
| Biologia                        | 8 (1,6)                |
| Biomedicina                     | 8 (1,6)                |
| Enfermagem                      | 12 (2,4)               |
| Engenharia eletrônica           | 1 (0,2)                |
| Farmácia                        | 5 (1)                  |
| Fisioterapia                    | 5 (1)                  |
| História                        | 1 (0,2)                |
| Psicologia                      | 5 (1)                  |
| Nutrição                        | 6 (1,2)                |
| Química                         | 1 (0,2)                |
| Veterinária                     | 3 (0,6)                |
| Educação física                 | 6 (1,2)                |
| Desconhecida                    | 38 (7,5)               |
| Mestrado anterior               | 64 (12,7)              |
| Doutorado sem mestrado anterior | 441 (87,3)             |

IIQ: intervalo interquartil.

maior parte da produção. Publicações científicas brasileiras aumentaram significativamente em número, mas os índices de citações permaneceram aproximadamente 60% em relação à média das citações mundiais (Thomson Reuters). Apesar deste fato, o desempenho dos pesquisadores brasileiros é alto entre alguns países emergentes e em desenvolvimento.<sup>7</sup> Em comparação com outros países, uma análise bibliométrica recente mostrou que o número de publicações cardiovasculares da América Latina aumentou entre 1999 e 2008.<sup>8</sup> O Brasil foi o país com o maior aumento

no número de publicações. No entanto, o índice de citações por ano das publicações brasileiras foi de 9 em 1999 e 9,1 em 2008, enquanto na Argentina, este índice aumentou de 9,2 para 25,6. As causas da baixa produção científica e acadêmica por alunos de pós-graduação em cardiologia são complexas e amplamente desconhecidas. Infelizmente, há carência de dados publicados a partir de outros cursos de pós-graduação para efeitos de comparação. Muitos fatores poderiam ser especulados para explicar nossos achados. Embora provavelmente interligados, dois períodos podem

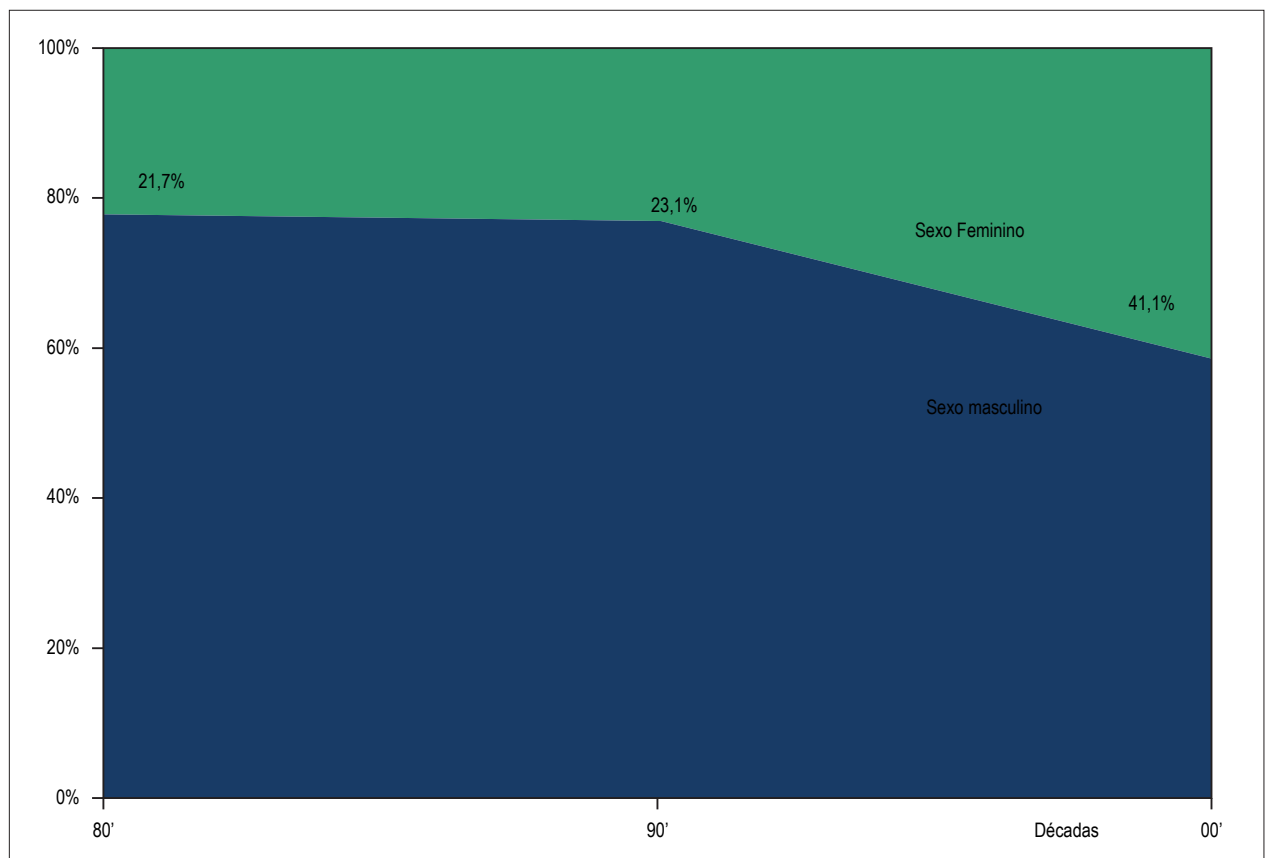


Figura 1 – Distribuição dos alunos de pós-graduação por sexo.

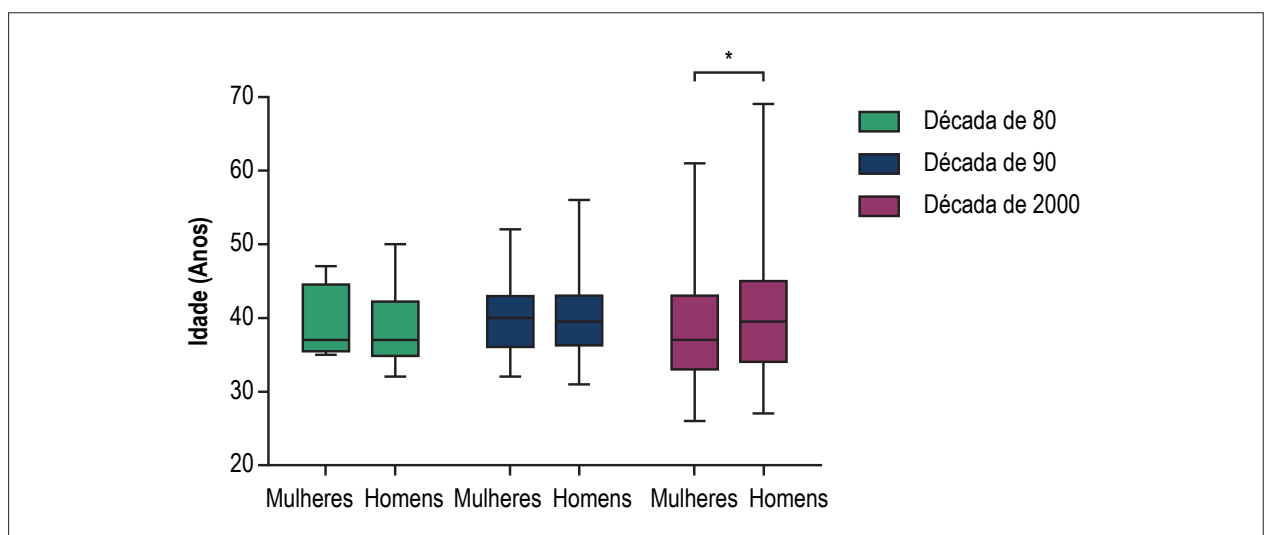


Figura 2 – Média de idade dos alunos de pós-graduação.

ser considerados para explicar as causas de nossos achados: o período de treinamento para pesquisa desenvolvida durante o curso de pós-graduação e o período após o curso. Durante o período de treinamento no curso de

pós-graduação, o módulo inicial é oferecido a um futuro pesquisador em potencial, enquanto após a conclusão do curso, o aluno enfrenta um cenário de pesquisa no mundo real.

## Artigo Especial

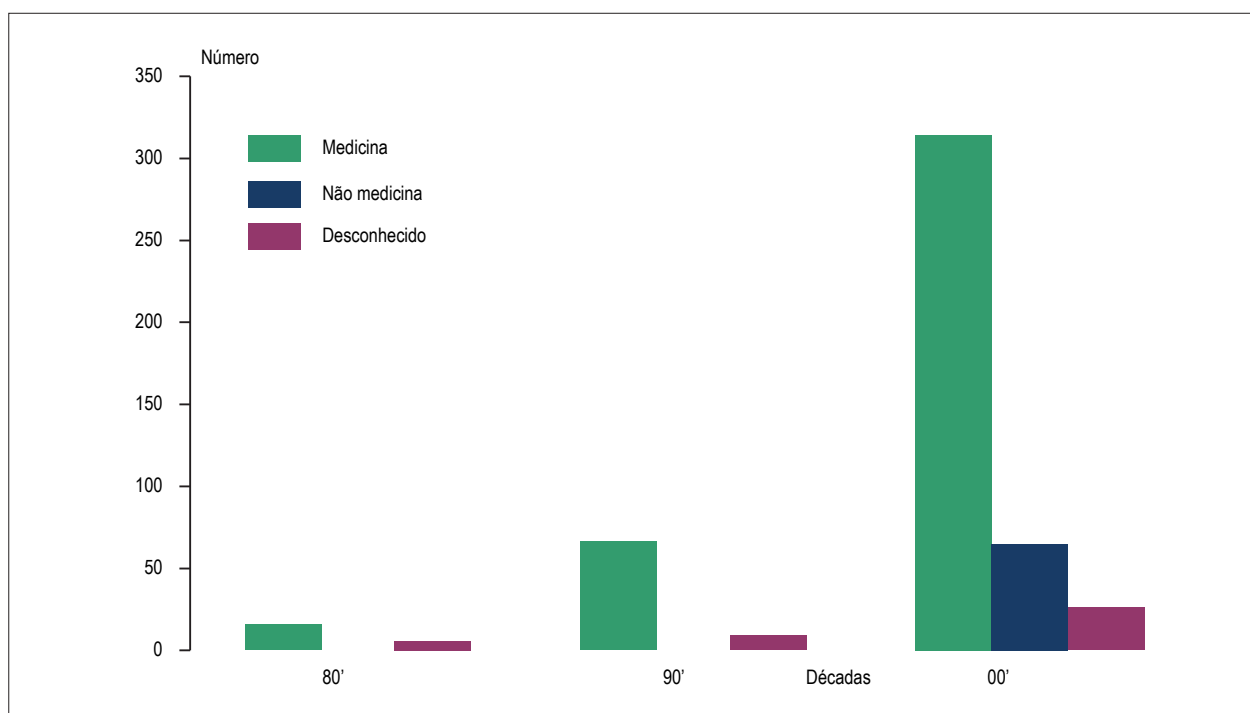


Figura 3 – Estudantes de pós-graduação com formação médica prévia versus sem formação médica.

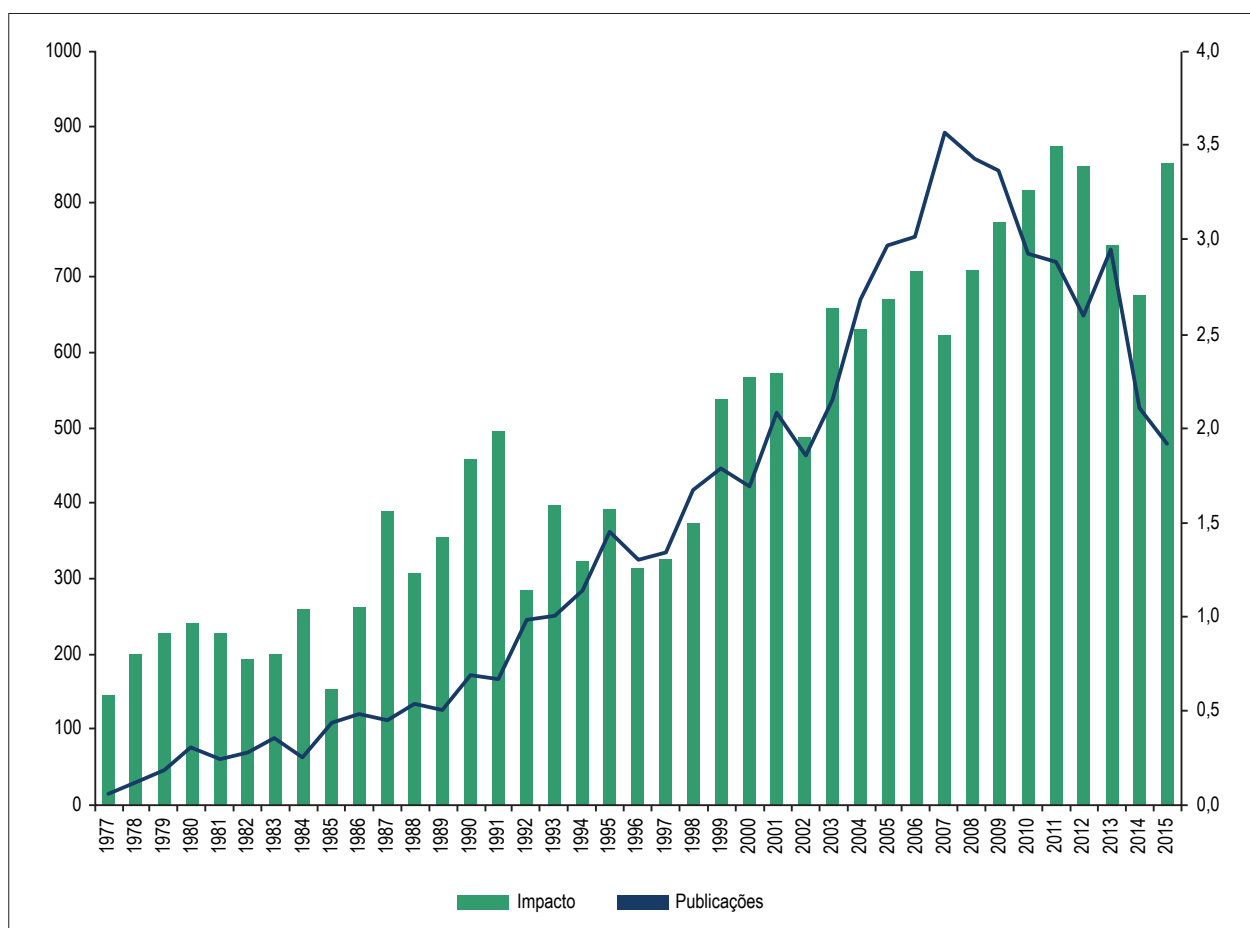
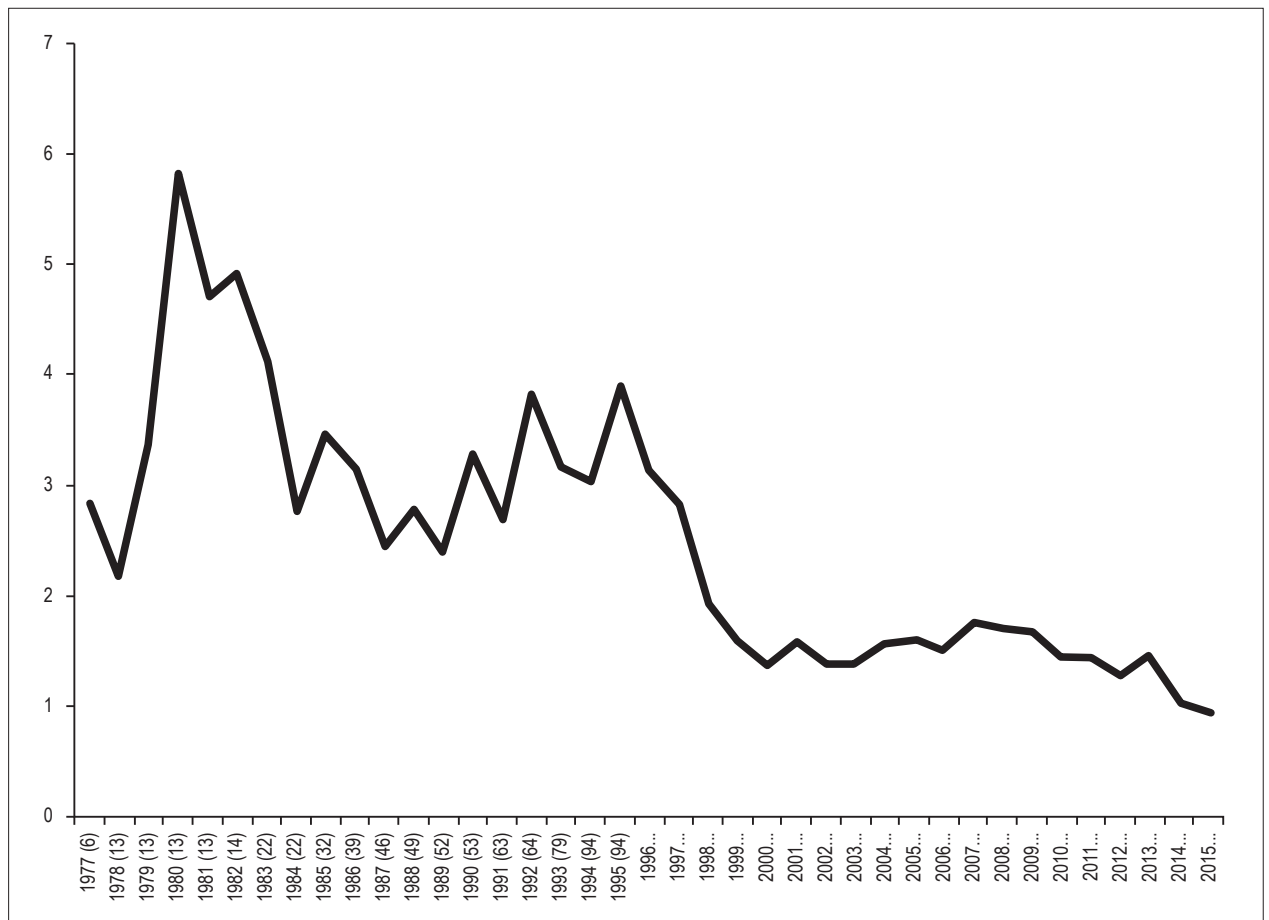


Figura 4 – Número de publicações por ano por todos os estudantes de pós-graduação e fatores de impacto dos periódicos correspondentes entre 1977 e 2015.



**Figura 5** – Número de publicações de 1977 a 2015 ajustado pelo número de estudantes de pós-graduação com capacidade teórica para publicar.

**Tabela 2** – Índices científicos e indicadores acadêmicos de estudantes de pós-graduação ao longo de décadas após a conclusão do curso

| Índice científico             | Scopus      | ISI           | Lattes        |
|-------------------------------|-------------|---------------|---------------|
| Índice h                      | 4 (2-7)     | 3 (1-6)       | —             |
| Artigos publicados            | 10 (3-25)   | 7 (2-16,5)    | 13 (4-35)     |
| Número total de citações      | 54 (11-244) | 39 (5-167)    | —             |
| Citações por artigo           | 6 (2-12)    | 5,6 (2-12)    | —             |
| Artigos publicados por ano    | 1 (0,3-2,2) | 0,6 (0,2-1,6) | 1,5 (0,5-3,2) |
| Fator de impacto              | —           | —             | 1,5 (0,8-2,4) |
| <b>Indicadores acadêmicos</b> |             |               |               |
| Pesquisa                      |             |               | 16%           |
| Ensino universitário          |             |               | 15,5%         |
| Pesquisa e ensino             |             |               | 26,3%         |
| Outros                        |             |               | 42,2%         |

O programa de pós-graduação em cardiologia foi desenvolvido de acordo com diretrizes estabelecidas pela CAPES, que podem ter influenciado o período de formação do curso. A CAPES estabeleceu os critérios para o desenvolvimento

de cursos, medindo a produção científica de graduandos de programas de pós-graduação e impondo metas para esses indivíduos. Os critérios atuais da CAPES para avaliação de cursos de pós-graduação no Brasil foram inicialmente estabelecidos em

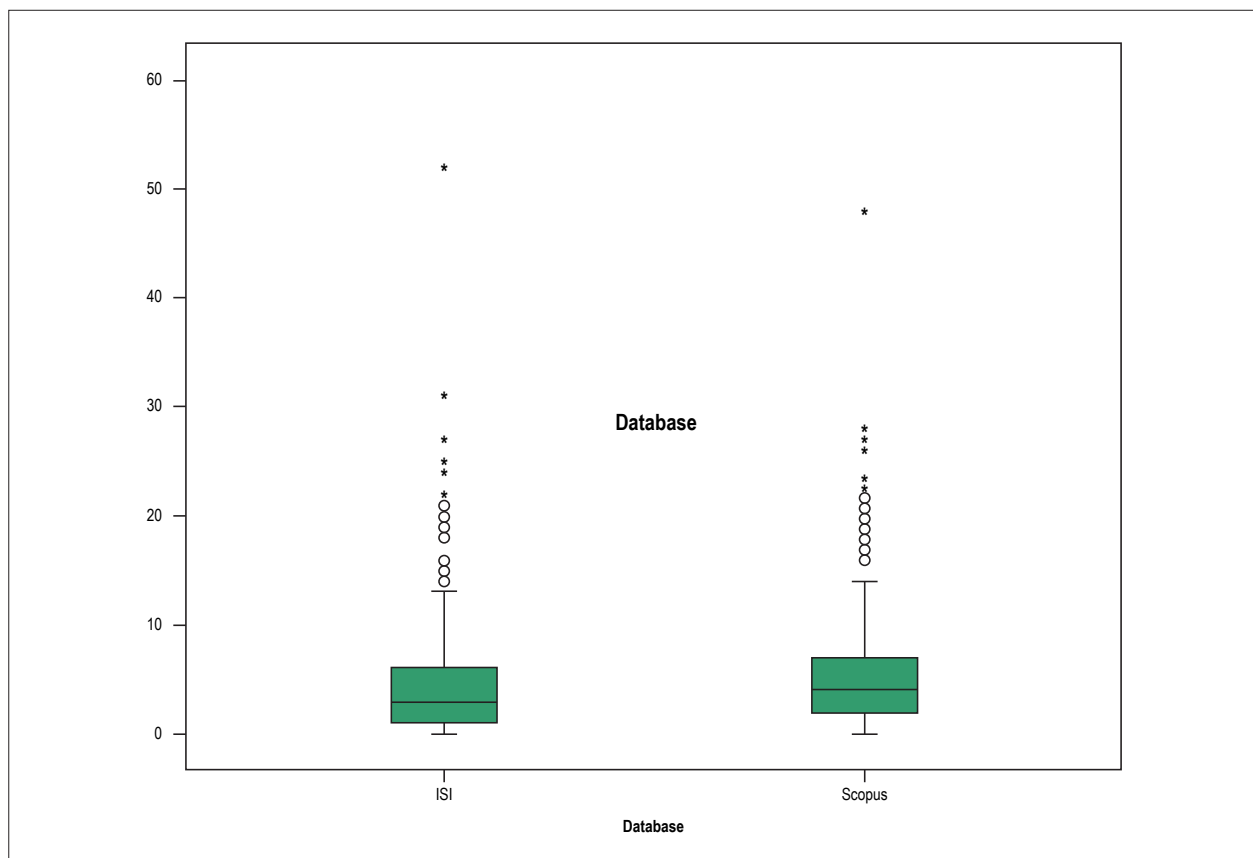


Figura 6 – Valores do índice h de alunos de pós-graduação de acordo com os bancos de dados ISI e Scopus.

Tabela 3 – Índices científicos e indicadores acadêmicos de alunos de pós-graduação de acordo com o programa de graduação

| Graduação       | Índice h      |               | Fator de impacto | Artigos         |
|-----------------|---------------|---------------|------------------|-----------------|
|                 | ISI           | Scopus        |                  |                 |
| Medicina        | 3 (1-6)       | 4 (2-6)       | 1,4 (0,8-2,5)    | 16,5 (5-40,3)   |
| Não medicina    | 2 (1-4,3)     | 2 (1-5)       | 1,8 (0,5-3)      | 4 (2-11,5)      |
| Biologia        | 1 (0-3)       | 3 (0-5)       | 2,9 (1-3,1)      | 3 (2-9)         |
| Biomedicina     | 1,5 (0,3-2,8) | 2,5 (0,5-3,8) | 2,8 (1,2-3,3)    | 3,5 (2,3-9,3)   |
| Educação física | 4,5 (1-8,3)   | 4,5 (0-9)     | 1,8 (1,1-2,1)    | 15,5 (1,8-36,5) |
| Enfermagem      | 3 (2-5,8)     | 4 (1,3-5)     | 2,2 (0,7-3,7)    | 9,5 (5,8-14,5)  |
| Farmácia        | 4 (1-6)       | 4 (1-6,5)     | 3,5 (0,6-5)      | 8 (5-13,5)      |
| Fisioterapia    | 1,5 (0,8-8,5) | 2 (0,8-8,3)   | 1,2 (0,4-2,5)    | 5 (1,5-52)      |
| Outros          | 1,5 (0,8-3)   | 2 (0-3)       | 1,1 (0,2-3,1)    | 3 (1-5)         |

1998.<sup>9</sup> A avaliação de cada programa é atualmente complexa e inclui a apreciação da proposta e de docentes, estudantes, produção intelectual e inclusão social do curso. Para a avaliação do curso, o impacto dos periódicos científicos nos quais os artigos são publicados é medido por um índice nacional específico chamado periódicos Qualis. O sistema Qualis é uma solução imperfeita que considera a importância do artigo de acordo com o periódico no qual este artigo é publicado, independente do número de citações.<sup>7</sup> Esse critério de avaliação

nunca foi validado prospectivamente e dá margem a muitas preocupações. Ao invés de se concentrar em fortalecer as bases científicas, tecnológicas e inovadoras, a CAPES desenvolveu outros objetivos, tais como formação na pós-graduação de professores de todos os níveis de ensino e de formação de pessoal qualificado para o mercado não acadêmico. Como consequência, as regras estabelecidas pela CAPES podem estimular a formação de pesquisadores de cardiologia em maior número, porém com baixo impacto.

Além das regras estabelecidas pela CAPES, o programa de pós-graduação também é influenciado pelo ambiente da universidade. As Comissões de pós-graduação da universidade apoiam a pesquisa de alto impacto, mas isso na verdade não é uma grande prioridade dos programas de pós-graduação no mundo real.<sup>10</sup> Um fator importante parece ser a forma de avaliação final da produção científica de cada aluno de pós-graduação. Ao invés de avaliar o trabalho realizado durante o programa de pós-graduação através do impacto das suas publicações ou o impacto do periódico no qual o artigo é publicado, a avaliação é realizada através de um painel de professores. Como confirmação deste fato, a taxa de desaprovação de teses apresentadas como parte do programa é quase inexistente. Em algumas situações, as publicações são aceitas para aprovação mas são dificultadas por complexidades burocráticas. Por exemplo, o comitê de pós-graduação da universidade destaca a inovação como um dos objetivos do programa mas, ao invés disto, prioriza outros objetivos tais como o ensino de formação, habilidades de liderança e conhecimento do campo de estudo para estudantes de pós-graduação. Além disso, as universidades brasileiras têm baixa classificações em *rankings* internacionais, e esse baixo *ranking* não disponibiliza um ambiente propício para a investigação de alto impacto.<sup>11</sup> Algumas outras características do programa de pós-graduação podem contribuir para isto, como um cenário de tomada de baixo risco, falta de ambiente adequado para ideias ousadas e inovadoras, ausência de prioridade para a inovação no mundo real, submissão de um protocolo de pesquisa antes de cursos de treinamento em pesquisa, tentativa de preparar os alunos para a pesquisa de alto impacto utilizando treinamento de baixo impacto, falta de treinamento por pesquisadores internacionais, replicação de ciência ao invés de desenvolvimento de ciência original e necessidade de publicação o mais rápido possível independente do impacto que essa publicação irá obter. De fato, após uma análise dos critérios e objetivos estabelecidos pela CAPES e universidades, pode-se supor que as publicações de alto impacto e inovações não são as maiores prioridades destas instituições no mundo real, e que os métodos utilizados pelos mesmos não sejam suficientes para garantir publicação em periódicos de alto impacto.<sup>9,10</sup> Fatores adicionais para explicar o achado de que a pesquisa de alto impacto no mundo real não é uma prioridade das universidades brasileiras são algumas distorções persistentes do modelo da escola francesa com sua origem profissional histórica, instituições que não integram ensino e pesquisa, atitude elitista<sup>12</sup> e ameaça à criatividade percebida pelo modelo privilegiado devido à geração de novos valores como consequência de inovações e tecnologia. A persistência de remanescentes da estrutura catedrática sem consideração de mérito para crescimento profissional também dificulta realizações científicas de alto impacto.<sup>13</sup>

Quanto ao tempo após a conclusão do programa, o cenário nacional de instituições de pesquisa não é atraente para alunos de cardiologia em termos de desenvolvimento de uma carreira orientada para a pesquisa, além de não contribuir para reter talentos na área de pesquisa. Muitos fatores podem colaborar para isto, como uma cultura histórica que carece de motivação à pesquisa, baixa renda, realizações não reconhecidas

apropriadamente, necessidade de múltiplos empregos para obtenção de um rendimento adequado, promoção acadêmica e científica e escolha de líderes não baseadas em mérito.

A limitação de recursos à pesquisa oferecidos pelo governo e iniciativa privada,<sup>14</sup> o tipo de distribuição de tais recursos, características das agências de financiamento, definições de prioridade sem transparência científica-social suficiente e critérios controversos para a seleção da pesquisa a ser apoiada podem influenciar os graduandos de cardiologia durante o período de formação e após a conclusão do programa de pós-graduação. Infelizmente, a pesquisa de alto impacto, com raras exceções, é cara. A popularidade de fornecer fundos de pesquisa com baixo valor monetário é contrária à pesquisa de alto impacto que resulta em inovação. Além disso, o baixo investimento em pesquisa por empresas privadas no Brasil é notável.

Para piorar este cenário, empresas estrangeiras e instituições têm desenvolvido no Brasil pesquisa clínica competitiva e apoiada financeiramente porém originária de outros países (sem um "valor tecnológico local"), gerando uma concorrência desleal com pesquisas locais originais e sem apoio financeiro. Infelizmente, este tipo de pesquisa é geralmente concebido em países estrangeiros sem uma autoria verdadeiramente brasileira, e os pesquisadores brasileiros participantes tornam-se, então, subordinados. No máximo, os pesquisadores brasileiros podem obter a posição de coautores sem se tornarem autores. Isso pode contribuir para que descobertas em laboratório locais permaneçam no que tem sido chamado de "vale da morte" – uma lacuna entre a pesquisa de bancada e a aplicação clínica.<sup>15</sup> Além disso, não há um volume crítico de investigadores de alto impacto atuando como revisores em agências de financiamento para escolha de projetos de alto impacto.

Em geral, as prioridades e a aplicação de fundos de agências de financiamento não são socialmente e cientificamente suficientemente transparentes. A falta de atualização das agências de financiamento dificulta uma rápida adaptação das mesmas a novas estratégias necessárias, considerando que estas agências não fazem propostas para ideias inovadoras e audazes. É necessária uma mudança cultural nas agências considerando a inovação como uma atividade de risco que frequentemente não resulta em sucesso. No entanto, o baixo investimento na pesquisa e no financiamento pode não ser suficiente para explicar o baixo impacto das publicações. De fato, o orçamento do Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (MCTI) do Brasil dobrou de 2005 a 2010, mas esse fato não se associou com incrementos proporcionais relevantes no impacto das publicações.<sup>16</sup> A redução atual no investimento de pesquisa após a estagnação da economia em 2014 no Brasil é preocupante. Pode-se sugerir que o Brasil é um país "jovem" no que diz respeito à pesquisa, o que poderia explicar as limitações do país. No entanto, outros países igualmente jovens em termos de pesquisa, tais como a Coreia do Sul e a China têm encontrado sucesso na inovação.<sup>17</sup>

As expectativas dos alunos de pós-graduação em cardiologia são também importantes para publicação de baixo impacto, pois a finalidade do curso pode ser, por vezes, a de completar e aperfeiçoar uma deficiência de aprendizagem

anterior principalmente no desenvolvimento e interpretação da pesquisa. Além disso, independentemente de uma carreira de pesquisa, graduandos com um diploma de um programa de pós-graduação terão melhores oportunidades profissionais.

Por último, o acesso à publicação em periódicos de alto impacto pode ter obstáculos velados, pois tais periódicos podem preferir publicar manuscritos originários de países desenvolvidos. Pesquisa desenvolvida por autores brasileiros também tem uma taxa baixa de verdadeira colaboração internacional. Alguns pesquisadores brasileiros têm tentado superar esta limitação com a inclusão de pesquisadores estrangeiros sem uma cooperação internacional bem definida; felizmente, este não é um procedimento generalizado. Vale observar que artigos com pelo menos um autor estrangeiro podem atrair mais citações.<sup>7</sup> Foi relatado recentemente que o país de onde provém um artigo afeta a percepção da qualidade e relevância de tal artigo.<sup>18</sup> Assim, pesquisadores brasileiros podem se sentir compelidos a publicar em periódicos brasileiros sem elevado prestígio internacional, portanto sem atrair muitas citações.<sup>7</sup> O fator de impacto da maioria dos periódicos brasileiros está abaixo da mediana dos fatores de impacto de campos temáticos sob os índices internacionais.<sup>7</sup> Um círculo vicioso ou efeito de Mateus poderia estar influenciando esse cenário.

### Limitações

Uma vez que este estudo retrospectivo foi conduzido no campo da cardiologia, a validade interna dos seus resultados poderia ser considerada como aplicável apenas para uma população de graduandos de um programa de pós-graduação em cardiologia. No entanto, os achados de que publicações brasileiras têm um baixo fator de impacto e o papel importante do sistema brasileiro de pós-graduação em aumentar o número de publicações brasileiras são evidências de uma validade externa dos nossos achados, pelo menos na área médica da cardiologia. Em outras áreas da medicina, o mesmo baixo impacto pode ser verificado.<sup>19</sup> Por outro lado, é possível que programas de pós-graduação selecionados possam ter características diferentes e, portanto, resultados diversos.

Muitos dos dados dos currículos Lattes foram incluídos pelos próprios graduandos; portanto, não puderam ser inteiramente verificados. Excelentes artigos, principalmente nas áreas de Medicina Tropical e Saúde Pública, não são aceitos em periódicos estrangeiros, especialmente artigos considerados de "interesse regional". Sendo assim, informações extremamente importantes muitas vezes não são propagadas devidamente porque a informação não é considerada uma "ciência universal".

Por outro lado, alguns pesquisadores provavelmente têm o impacto de sua pesquisa aumentado ao participarem como coautores em estudos internacionais sem resultar em inovação brasileira ou contribuição para o desenvolvimento tecnológico nacional (ausência de criação de um valor brasileiro). Na verdade, uma desproporção inaceitável entre primeira autoria e coautoria pode ser verificada. Além disso, alguns pesquisadores não são necessariamente considerados entre aqueles com ideias ou iniciativas inovadoras e frequentemente desempenham na pesquisa um papel

de apoio que não é importante.<sup>20</sup> Culturalmente, pode ocorrer no Brasil, apesar de infrequente, a inclusão de coautores com base em honraria (na qual os coautores não participam ativamente na pesquisa), quer pela sua posição hierárquica na instituição onde foi realizada a pesquisa, ou pelo encaminhamento de pacientes para o estudo, o que não está em conformidade com as orientações do Comitê Internacional de Editores de Periódicos Médicos.<sup>21</sup> A avaliação do aumento do impacto dos periódicos nos quais a pesquisa científica é publicada pode ter limitações devido ao histórico aumento no número de periódicos nos quais artigos de cardiologia são em geral publicados.

Nós não investigamos o número de *downloads* de cada artigo, o que vem sendo cada vez mais utilizado para avaliação do impacto das publicações. No entanto, estatísticas de *download* podem ter limitações. O número de *downloads* não é oferecido pela maioria dos periódicos e pode incluir também contagens derivadas de indexadores de mecanismos de busca e *downloads* por indivíduos não científicos. Por conseguinte, o número de citações por outros artigos permanece atualmente como o padrão-ouro para a avaliação do impacto de artigos científicos individuais. Além disso, resultados controversos têm sido publicados sobre a correlação entre o número de *downloads* e citações.<sup>22,23</sup>

Por último, não avaliamos a produção econômica das publicações, incluindo patentes, aprovações de dispositivos e valores criados. No entanto, considerando o baixo impacto dessas publicações, resultados positivos nesta área são pouco prováveis. Outras variáveis, tais como o índice *h* do orientador do estudo, parecem ser também importantes preditores de sucesso das publicações.<sup>24</sup>

### Implicações

Além de políticas destinadas a aumentar a consequência científica, estratégias para aumentar as publicações de alto impacto visando inovação justificam mudanças nos programas de pós-graduação em cardiologia e no período após a conclusão do programa. Semelhante ao dilema filosófico de quem vem antes, se a galinha ou o ovo, os componentes são integrados e interdependentes, mas modificações urgentes envolvendo muitos fatores devem ser planejadas, incluindo as relacionadas à CAPES, regras da universidade, agências de financiamento e o cenário do país. De fato, o sistema de pós-graduação deve ser reconsiderado. Além disso, um melhor equilíbrio entre a produção científica e o alto impacto deve ser obtido.

Outras decisões importantes dependem do custo-benefício do atual modelo de cardiologia para o país na formação de estudantes em pesquisa com o conhecimento de que menos da metade dos graduandos prosseguirão efetivamente com carreiras de pesquisa, mesmo as de baixo impacto. O desenvolvimento de programas separados de pesquisa de alto impacto e ensino deveria ser testado como alternativa. Unidades avançadas de pesquisa e inovação em educação médica (MERIS) são um exemplo.<sup>25</sup> Ao nível da pós-graduação, o conteúdo deveria ser mais inovador, como no Reino Unido.<sup>26</sup>

A avaliação da produção acadêmica e científica pelos graduandos deveria ser obrigatória e estendida a todos os programas de pós-graduação. Nos critérios de avaliação, a produção científica por graduandos deveria ser exigida.

## Conclusão

A produção científica de graduandos deve ser considerada nos critérios de avaliação de programas de pós-graduação. Políticas de acesso a estudantes socialmente vulneráveis e alunos internacionais devem ser encorajadas. Apesar do sucesso em aumentar o número total de publicações, os mecanismos propostos atualmente para aumentar a publicação em periódicos de alto impacto através do sistema de pós-graduação atual parecem ser ineficazes. Nossos achados mostrando baixa produção científica entre graduandos de um programa de pós-graduação em cardiologia no que diz respeito ao reduzido número de publicações, fator de impacto e valores de índice *h* justificam modificações nos planos dos programas de pós-graduação, agências de financiamento e no cenário de pesquisa do país.

## Referências

1. Organization for Economic Co-operation and Development (OECD). Innovation for development [Internet]. [Cited in 2016 Apr 10]. Available from: <http://www.oecd.org/innovation/inno/50586251.pdf>.
2. Ministério da Educação. Fundação CAPES. [Internet]. [Cited in 2016 Dec 10]. Available from: <http://www.capes.gov.br/>
3. Leal Mdo C, Coimbra CE Jr. Evaluation of graduate studies in Brazil and its impact on national scientific journals: an alert. *Cad Saude Publica*. 2008;24(11):2460.
4. Hueb W, Mady C, Ramires JA. Thirty years of postgraduation in cardiology. *Arq Bras Cardiol*. 2005;85(6):385-7.
5. de Meis L, Arruda AP, Guimarães J. The impact of science in Brazil. *IUBMB Life*. 2007;59(4-5):227-34.
6. Barreto ML, Teixeira MG, Bastos FI, Ximenes RA, Barata RB, Rodrigues LC. Successes and failures in the control of infectious diseases in Brazil: social and environmental context, policies, interventions, and research needs. *Lancet*. 2011;377(9780):1877-89.
7. Packer AL. The emergence of journals of Brazil and scenarios for their future. *Educ Pesqui São Paulo*. 2014;40(2):301-23.
8. Colantonio LD, Baldrige AS, Huffman MD, Bloomfield GS, Prabhakaran D. Cardiovascular research publications from Latin America between 1999 and 2008: a bibliometric study. *Arq Bras Cardiol*. 2015;104(1):5-15.
9. Ministério da Educação. Fundação CAPES. [Internet]. [Cited in 2014 Apr 10]. Available from: <http://www.capes.gov.br/avaliacao/sobre-a-avaliacao>.
10. Universidade de São Paulo. Normas. Resolução nº 6542, de 18 de abril de 2013. [Internet]. [Cited in 2013 Dec 10]. Available from: <http://www.leginf.usp.br/?resolucao=resolucao-no-6542-de-18-de-abril-de-2013>.
11. QS Top Universities. [Internet]. [Cited in 2016 May 20]. Available from: <http://www.topuniversities.com/university-rankings/world-university-rankings/2015#sorting=rank+region=+country=+faculty=+stars=false+search>.
12. História do Ensino Superior. [Internet]. [Citado em 2016 Abr 10]. Disponível em: <http://universidades.universia.com.br/universidades-brasil/historia-ensino-superior/>.
13. Fávero ML. A universidade no Brasil: das origens a Reforma Universitária de 1968. *Educar (Curitiba)*. 2006;28:17-36.
14. Senado Federal. Investimento em pesquisa e desenvolvimento, ciência, tecnologia, e inovação no Brasil. *Revista de Audiência Pública do Senado Federal*. 2012;3(12).
15. Roberts SF, Fischhoff MA, Sakowski SA, Feldman EL. Perspective: Transforming science into medicine: how clinician-scientists can build bridges across research's "valley of death." *Acad Med*. 2012;87(3):266-70.
16. Gibney E. Brazilian science paralysed by economic slump. *Nature*. 2015;526(7571):16-7.
17. Moses H 3<sup>rd</sup>, Matheson DH, Cairns-Smith S, George BP, Palisch C, Dorsey ER. The anatomy of medical research: US and international comparisons. *JAMA*. 2015;313(2):174-89.
18. Harris M, Macinko J, Jimenez G, Mahfoud M, Anderson C. Does a research article's country of origin affect perception of its quality and relevance? A national trial of US public health researchers. *BMJ Open*. 2015;5(12):e008993.
19. Oliveira MC, Martelli DR, Quirino IG, Colosimo EA, Silva AC, Martelli Júnior H, et al. Profile and scientific production of the Brazilian Council for Scientific and Technological Development (CNPq) researchers in the field of Hematology/Oncology. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2014;60(6):542-7.
20. International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). [Internet]. [Cited in 2016 Dec 15]. Available from: <http://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html>.
21. Escobar H. Blog: Herton Escobar. O Estado de São Paulo Estadão-ciência 2016; jan 13. [Internet]. [Citado em 2016 Dez 10]. Disponível em: <http://ciencia.estadao.com.br/blogs/herton-escobar/>.
22. Coats AJ. Top of the charts: download versus citations in the International Journal of Cardiology Int J Cardiol. 2005;105(2):123-5.
23. Chu H, Krichel T. Downloads vs. citations: relationships, contributing factors and beyond. [Internet]. [Cited in 2016 Dec 7]. Available from <http://eprints.rclis.org/11085/1/DownloadsVsCitations.pdf>.
24. Cunha A, dos Santos B, Dias AM, Carmagnani AM, Lafer B, Busatto GF. Success in publication by graduate students in psychiatry in Brazil: an empirical evaluation of the relative influence of English proficiency and advisor expertise. *BMC Med Educ* 2014;14:238.
25. Varpio L, Bidlake E, Humphrey-Murto S, Sutherland S, Hamstra SJ. Key considerations for the success of Medical Education Research and Innovation units in Canada: unit director perceptions. *Adv Health Sci Educ Theory Pract*. 2014;19(3):361-77.
26. Harmer A, Lee K, Petty N. Global health education in the United Kingdom: a review of university undergraduate and postgraduate programmes and courses. *Public Health*. 2015;129(6):797-809.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Bocchi EA; Obtenção de dados: Borges DP, Oliveira-Carvalho VR; Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Bocchi EA, Borges DP, Oliveira-Carvalho VR; Análise estatística: Oliveira-Carvalho VR; Redação do manuscrito: Bocchi EA, Oliveira-Carvalho VR.

## 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.

## Escola Saudável é mais Feliz: Design e Protocolo de um Ensaio Clínico Randomizado Desenvolvido para Prevenir o Ganho de Peso em Crianças

*Healthy School, Happy School: Design and Protocol for a Randomized Clinical Trial Designed to Prevent Weight Gain in Children*

Daniela Schneid Schuh,<sup>1</sup> Máira Ribas Goulart,<sup>2</sup> Sandra Mari Barbiero,<sup>1</sup> Caroline D'Azevedo Sica,<sup>1</sup> Raphael Borges,<sup>2</sup> David William Moraes,<sup>2</sup> Lucia Campos Pellanda<sup>1,2</sup>

Instituto de Cardiologia / Fundação Universitária de Cardiologia (IC/FUC);<sup>1</sup> Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA);<sup>2</sup> Porto Alegre, RS – Brasil

### Resumo

**Fundamento:** As escolas tornaram-se essenciais para a promoção de saúde e de intervenções para obesidade, propiciando o desenvolvimento de consciência crítica para a construção e promoção de dieta saudável, atividade física e monitoramento do status nutricional na infância e adolescência.

**Objetivos:** Descrever um protocolo de estudo para avaliar a eficiência de uma intervenção projetada para aprimorar o conhecimento sobre escolhas alimentares no ambiente escolar.

**Métodos:** Estudo clínico randomizado em *cluster*, paralelo, de dois braços, conduzido em escolas públicas de ensino fundamental e médio no Brasil. Os participantes serão crianças e adolescentes entre 5 e 15 anos de idade, dos dois sexos. As intervenções se concentrarão em mudanças de estilo de vida, atividade física e educação nutricional. As atividades de intervenção ocorrerão mensalmente na sala de multimídia ou quadra de esportes das escolas. O grupo controle receberá as recomendações usuais através da escola. O desfecho primário será a mudança nas medidas antropométricas, como índice de massa corporal e os níveis de atividade física conforme o Questionário Internacional de Atividade Física.

**Resultados:** Esperamos que, após o estudo, as crianças aumentem o consumo de alimentos frescos, reduzam o consumo excessivo de alimentos açucarados e processados, e reduzam as horas gastas em atividades sedentárias.

**Conclusão:** O propósito de iniciar a intervenção dietética nessa fase da vida é desenvolver o conhecimento que permitirá escolhas saudáveis, propiciando oportunidades para um melhor futuro para essa população. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(6):501-507)

**Palavras-chave:** Escolas; Promoção da Saúde; Comportamentos Saudáveis; Obesidade; Atividade Motora; Dieta; Alimentos e Nutrição; Peso Corporal; Prevenção & Controle.

### Abstract

**Background:** Schools have become a key figure for the promotion of health and obesity interventions, bringing the development of critical awareness to the construction and promotion of a healthy diet, physical activity, and the monitoring of the nutritional status in childhood and adolescence.

**Objectives:** To describe a study protocol to evaluate the effectiveness of an intervention designed to improve knowledge of food choices in the school environment.

**Methods:** This is a cluster-randomized, parallel, two-arm study conducted in public elementary and middle schools in Brazil. Participants will be children and adolescents between the ages of 5 and 15 years, from both genders. The interventions will be focusing on changes in lifestyle, physical activities and nutritional education. Intervention activities will occur monthly in the school's multimedia room or sports court. The control group arm will receive usual recommendations by the school. The primary outcome variable will be anthropometric measures, such as body mass index percentiles and levels of physical activity by the International Physical Activity Questionnaire.

**Results:** We expect that after the study children will increase the ingestion of fresh food, reduce excessive consumption of sugary and processed foods, and reduce the hours of sedentary activities.

**Conclusion:** The purpose of starting the dietary intervention at this stage of life is to develop a knowledge that will enable for healthy choices, providing opportunities for a better future for this population. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(6):501-507)

**Keywords:** Schools; Health Promotion; Health Behavior; Obesity; Motor Activity; Diet, Food and Nutrition; Body Weight; Prevention & Control.

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

Correspondência: Lucia Campos Pellanda •

Av. Princesa Isabel, 370. CEP 90620-000, Santana, Porto Alegre, RS – Brasil

E-mail: [luciapell.pesquisa@cardiologia.org.br](mailto:luciapell.pesquisa@cardiologia.org.br), [editoracao-pc@cardiologia.org.br](mailto:editoracao-pc@cardiologia.org.br)

Artigo recebido em 22/09/2016, revisado em 26/01/2017, aceito em 30/01/2017

DOI: 10.5935/abc.20170072

## Introdução

A crescente prevalência de obesidade e suas complicações reforça a necessidade global de melhores estratégias de prevenção.<sup>1-3</sup> No Brasil, pesquisas de base populacional indicam que, em 1974-1975, sobrepeso estava presente em 6% das crianças entre 5 e 9 anos, tendo subido drasticamente para 34,8% em 2008-2009.<sup>4</sup> No mundo, o sobrepeso em crianças aumentou 47,1% nos últimos 20 anos.<sup>5</sup> Em 2010, estimou-se que sobrepeso e obesidade eram responsáveis por 3,4 milhões de mortes no mundo.<sup>6</sup> As doenças crônicas permanecem um desafio de saúde pública no Brasil. Os custos médicos associados com as doenças relacionadas a sobrepeso e obesidade são substanciais no Brasil, chegando a quase 2,1 bilhões de dólares por ano.<sup>7</sup>

Sobrepeso em crianças e adolescentes gera grande preocupação por ser um fator de risco para o desenvolvimento de hipertensão, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia e outros fatores de risco cardiovascular,<sup>8,9</sup> que, se não evitados ou tratados precocemente, tendem a persistir na idade adulta.<sup>10</sup>

Estudos de intervenção nutricional mostraram um efeito positivo na preferência por alimentos saudáveis e na redução do consumo diário de bebidas açucaradas.<sup>11,12</sup> Mudanças permanentes em qualidade da dieta, ingestão calórica e atividade física demandam ações preventivas.<sup>13</sup> Portanto, a promoção de uma dieta saudável, a prática de atividade física e o monitoramento do status nutricional na infância e adolescência são essenciais em saúde pública. Por ser um ambiente educacional que contribui para a construção de valores pessoais, a escola é elemento-chave para a promoção de saúde e intervenções relacionadas a obesidade, propiciando o desenvolvimento de consciência crítica para a construção e modificação de hábitos alimentares.<sup>14,15</sup>

Várias agências internacionais, como o Centro de Controle e Prevenção de Doenças nos Estados Unidos (CDC) e o Instituto de Medicina dos Estados Unidos (IOM), lançaram campanhas com diretrizes para a promoção de saúde em escolas visando abordar a epidemia de obesidade e suas consequências.<sup>16-18</sup> No Brasil, o Programa Saúde na Escola destina-se a promover o cuidado em saúde de forma abrangente para alunos da escola pública, sendo estruturado em quatro blocos que procuram: avaliar as condições de saúde; realizar ações de prevenção e promoção de condições de saúde; promover educação continuada para profissionais e jovens; avaliar e monitorar as condições de saúde dos alunos. A equipe de atenção primária à saúde é responsável por planejar e realizar essas ações, tendo por objetivo integrar o sistema educacional e o Sistema Unificado de Saúde Brasileiro (SUS).<sup>19</sup> Contudo, tal ação governamental não cobre todas as escolas do país ainda.

Para implementar intervenções educacionais em larga escala, é importante testar sua eficiência adequadamente. Além disso, devem-se buscar alternativas simples e de baixo custo que possam alcançar o maior número possível de escolas. Aprimorar o conhecimento sobre a escolha de alimentos pode ser uma importante base para as crianças adquirirem e manterem um estilo de vida saudável desde a mais tenra idade, e possivelmente sustentarem tais hábitos saudáveis em etapas subseqüentes da vida.

O propósito do protocolo deste estudo é avaliar a eficiência de uma intervenção destinada a aprimorar o conhecimento sobre a escolha de alimentos no ambiente escolar.

## Métodos

Este protocolo está de acordo com a Iniciativa SPIRIT (*Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials*).

### Desenho do estudo

#### Panorama

Trata-se de estudo com randomização em *cluster*, paralelo, de dois braços, conduzido no Brasil. As unidades de observação são as crianças, e as unidades de randomização, as escolas. A randomização será realizada ao nível da escola para evitar contaminação. Após a avaliação basal, as escolas arroladas serão randomizadas para um dos dois braços do estudo: o braço intervenção, com foco nas mudanças de estilo de vida, e o braço do grupo controle, que recebe as recomendações usuais através da equipe de atenção à saúde. A Figura 1 traz um fluxograma do estudo com *design*, intervenções e cronograma.

O desfecho primário para os participantes é a mudança no índice de massa corporal ( $IMC = kg/m^2$ ), sendo os desfechos secundários os comportamentos relacionados a alimentação saudável, maior preferência por frutas, legumes e verduras, aumento de atividade física e redução no 'tempo de tela'. O Comitê de Ética e Pesquisa da instituição aprovou o protocolo para o estudo, que está registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (RBR-97bztb) e denominado "Programa de intervenção para promoção de saúde em escolas públicas fundamentais no estado do Rio Grande do Sul: estudo clínico randomizado". O número de ensaio universal deste estudo é U1111-1155-7731.

#### Crítérios de inclusão

Crianças entre 5 e 15 anos de idade, dos dois sexos, matriculadas nas escolas públicas participantes deste estudo, da primeira à nona série do ensino fundamental serão elegíveis para este estudo (Tabela 1). A criança e seus pais ou responsáveis têm que assinar o termo de concordância da instituição e o termo de consentimento livre e informado.

#### Crítérios de exclusão

Excluem-se as crianças com condições ou outras circunstâncias que possam interferir em sua participação nas tomadas de medidas ou intervenções, ou caso seus pais/responsáveis não forneçam ou não possam fornecer o termo de consentimento ou a criança não concorde. Caso não completem as avaliações basais em três semanas, os participantes também são excluídos.

#### Triagem e recrutamento

As atividades de triagem e recrutamento serão desenvolvidas ao longo de quatro semanas. Durante a primeira semana, os

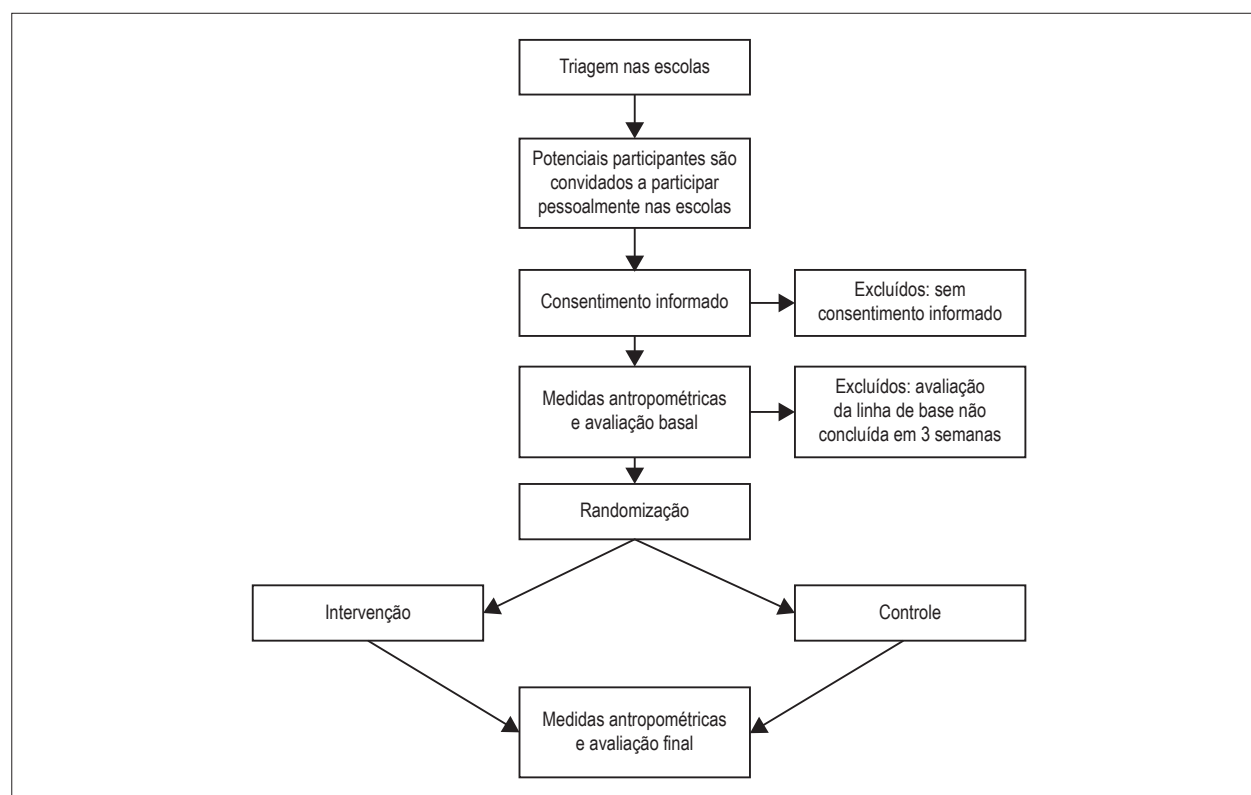


Figura 1 – Fluxograma das fases do estudo (arrolamento, alocação para intervenção e avaliações finais).

Tabela 1 – Critérios de inclusão e métodos de avaliação

| Critérios de inclusão                                                                       | Método de avaliação                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Idade 5-15 anos                                                                             | Triagem realizada pessoalmente            |
| Matrícula em uma das escolas participantes, da 1ª à 9ª série do ensino fundamental e médio. | Revisão de arquivos eletrônicos escolares |
| Concordância em participar de todas as reuniões do estudo                                   | Triagem realizada pessoalmente            |

arquivos escolares eletrônicos das matrículas dos alunos serão consultados para identificar potenciais participantes (critérios de elegibilidade na Tabela 1). Nas duas semanas seguintes, cartas de recrutamento serão enviadas para os responsáveis dos alunos com explicação sobre o estudo e o termo de consentimento livre e esclarecido em anexo. Na quarta semana, aqueles que concordem em participar do estudo serão submetidos a avaliação antropométrica, desde que não haja nenhum impedimento para a avaliação física.

### Randomização

A randomização em *cluster* será realizada com distribuição de duas escolas para o grupo controle e duas escolas para o grupo intervenção. Um profissional de bioestatística sem contato direto com os participantes do estudo gerará as sequências de alocação aleatória através de um programa computadorizado. Após a inclusão de cada *cluster*, a alocação desse *cluster* em particular será fornecida ao coordenador do

estudo. Devido às características da intervenção, não é possível mascarar participantes ou intervencionistas para o grupo designado. Não haverá *crossover* entre os braços do estudo, mas a intervenção será oferecida ao grupo controle ao final do estudo, se ficar comprovada a sua eficácia.

### Avaliações

As medidas serão tomadas na linha de base (mês 1) e após o tratamento (mês 9).

### Medidas antropométricas

Balanças eletrônicas com capacidade máxima de 150 kg, precisão de 100 g e adequadamente calibradas serão usadas para as medidas de peso. O indivíduo deverá ser pesado descalço e vestindo roupas leves. Uma fita métrica metálica com capacidade de 2 m/0,1 cm, afixada a uma parede, será usada para medir a altura, com o indivíduo

em pé, durante inspiração máxima, descalço e com os bolsos vazios. Esses dados serão usados para calcular o IMC, obtido dividindo-se o peso em quilos pelo quadrado da altura em metro ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). A partir do IMC, determina-se o status nutricional, usando-se o programa *Anthro Plus*, de acordo com referência da Organização Mundial da Saúde (OMS) 2006/2007.

### Ingestão alimentar

Os dados dietéticos, relacionados aos hábitos alimentares dos participantes, serão coletados e avaliados usando-se o Questionário de Frequência Alimentar,<sup>20</sup> previamente validado para a população do estudo, destinado a coletar informação sobre a frequência do consumo alimentar e/ou grupos alimentares para posterior associação com outras variáveis estudadas, como estilo de vida e medidas antropométricas.

### Atividade física

O Questionário Internacional de Atividade Física<sup>21,22</sup> será usado para todas as idades para classificar o nível de atividade física, ainda que tal instrumento tenha sido validado apenas para adultos e adolescentes, pois não há um questionário validado que possa atender às necessidades deste estudo e adequadamente classificar os níveis de atividade física em crianças brasileiras.

### ‘Tempo de Tela’

O ‘tempo de tela’ refere-se à quantidade de tempo que os indivíduos passam em frente à tela de televisão, vídeo game e computador, sendo considerada uma atividade sedentária. Será medido em horas por dia e número de dias por semana.

### Conhecimento sobre hábitos saudáveis

A aquisição de conhecimento sobre hábitos saudáveis será avaliada através de um questionário validado para idade,<sup>23</sup> consistindo de conhecimento sobre alimentos e atividades saudáveis da vida cotidiana.

### Medidas demográficas

Durante a avaliação basal, os pais responderão perguntas sobre dados demográficos incluídos no Critério de Classificação Econômica da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa,<sup>24</sup> tais como: idade; nível educacional do chefe da família; eletrodomésticos e outros bens familiares; pavimentação da rua e presença de água tratada no domicílio.

### Tamanho da amostra

O tamanho da amostra foi calculado para detectar uma diferença de  $0,2 \text{ kg}/\text{m}^2$  no IMC, com um desvio-padrão de 0,05, poder estatístico de 90% e erro alfa de 0,05. Usou-se a média estimada de  $19 \text{ kg}/\text{m}^2$  obtida do nosso estudo-piloto. Estimou-se um total de 99 participantes por grupo utilizando-se esses parâmetros. Para compensar as perdas, o tamanho da amostra deve ser aumentado em 10%.

### Plano para Análise de Dados

Os dados coletados serão inseridos e analisados usando-se o programa *Statistical Package for Social Sciences*, versão 17.0. As variáveis quantitativas serão expressas como média e desvio-padrão na presença de distribuição normal, ou mediana e intervalo interquartil na presença de distribuição assimétrica. As variáveis qualitativas serão expressas em frequências absolutas e relativas.

Análise ajustada para desfechos primário e secundário será realizada usando equações de estimativa generalizada. Os desfechos secundários serão comparados através do teste não paramétrico de Wilcoxon.

O nível de significância para todos os testes será 95% ( $\alpha = 0,05$ ) e seguirá o princípio de intenção de tratar. Os valores de p serão expressos até a terceira casa decimal com valores de  $p < 0,005$  expressos como  $p < 0,005$ . Os desfechos serão avaliados por um examinador cego.

### Intervencionistas

As intervenções neste estudo serão realizadas por nutricionistas do Grupo de Pesquisa em Prevenção Cardiovascular na Infância e Adolescência (PREVINA),<sup>24</sup> estudantes de nutrição e profissionais do programa de saúde da família do município (psicólogos, professores de educação física e enfermeiros). Todos os intervencionistas serão submetidos a treinamento contendo: protocolo da intervenção; objetivos, conteúdo e forma da intervenção; e instruções específicas para cada sessão da intervenção.

### Descrição da intervenção

As atividades de intervenção ocorrerão mensalmente na sala de multimídia ou quadra de esportes das escolas (Tabela 2). Todas as atividades serão oferecidas em diferentes turnos e horários escolares para que todos os alunos de todas as turmas possam participar.

### Comparador do cuidado usual

Participantes randomizados para o grupo controle não receberão as orientações específicas da intervenção durante o estudo, mas apenas as recomendações usuais do currículo escolar e dos atendimentos na unidade de saúde.

Caso se comprove a eficiência da intervenção, ao final do estudo, as instituições alocadas no grupo controle, se desejarem, receberão todas as atividades de intervenção.

### Discussão

Este estudo clínico randomizado tem por objetivo auxiliar a preencher uma lacuna na literatura referente a intervenções eficientes, simples e de baixo custo para lidar com a epidemia de obesidade e sobrepeso nos países em desenvolvimento. Numerosos estudos mostraram que as taxas de sobrepeso e obesidade entre os jovens na América Latina têm importantes consequências econômicas e para a saúde.<sup>26</sup> A despeito da necessidade de abordagens

**Tabela 2 – Descrição das atividades da intervenção**

| Intervenção                                                   | Tipo      | Descrição                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Momento                                      |
|---------------------------------------------------------------|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Apresentação do programa para alunos, pais e professores.     | Seminário | Um seminário abordando os seguintes tópicos será realizado: dados epidemiológicos sobre fatores de risco de obesidade e de doenças não transmissíveis; rastreamento de dislipidemia; importância da intervenção escolar; apresentação das atividades que serão desenvolvidas durante o ano escolar; leitura e esclarecimento sobre o termo de consentimento informado.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 1º Mês                                       |
| Conhecendo o que comemos.                                     | Seminário | O seminário abordará sucintamente a composição dos alimentos, macronutrientes, fibras e grupos de alimentos. Como tarefa da semana, cada turma deve estudar as vitaminas e preparar um cartaz sobre o tópico durante uma aula. Como tarefa de casa, todos os alunos devem criar, com a ajuda dos pais, uma lista de cinco frutas e seis verduras/legumes que gostam de comer. Três devem ser verduras/legumes cozidos e três, verduras/legumes crus.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 2º Mês                                       |
| A importância da água.                                        | Seminário | O seminário abordará a importância da água para a nossa saúde e as consequências do alto consumo de bebidas açucaradas. O consumo de refrigerante cresceu nas últimas décadas na América Latina, podendo ter contribuído para o aumento de peso da população. Muitas escolas vendem refrigerantes em suas cantinas e algumas crianças acabam por consumi-los diariamente sem o conhecimento dos pais.<br>O desafio “Semana sem refrigerante” será lançado, no qual crianças, pais e professores se comprometem a ficar uma semana sem refrigerante, o que requer a interação e o compromisso da família para bater a meta.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 3º Mês                                       |
| Revolução na cozinha: primeiro você prova, depois você gosta. | Workshop  | O objetivo do <i>workshop</i> é propor uma interação entre alunos, professores, funcionários da cozinha e o alimento. Vários alimentos integrais (frutas, legumes e verduras, pães, bolos e biscoitos) serão colocados em uma mesa. Participantes com vendas nos olhos provarão aleatoriamente um alimento, descreverão suas características sensoriais e percepções (mole/duro, cheiro bom/ruim, gostam/não gostam) e tentarão adivinhar o que é. Depois, os participantes serão convidados a preparar seus lanches com alguns dos legumes/verduras que plantaram anteriormente, de acordo com suas preferências. Como tarefa de casa, os alunos deverão auxiliar seus pais no preparo de saladas para a família, começando com a escolha do alimento no supermercado. Durante a aula, os professores auxiliados por um nutricionista trabalharão a dinâmica ‘semáforo dos alimentos’, em que o alimento é classificado de acordo com as cores dos sinais de trânsito. Verde representa alimentos que devem ser comidos diariamente; amarelo, alimentos que podem ser comidos mais de uma vez por semana, mas com moderação; e vermelho, alimentos proibidos para o consumo diário, mas que podem ser consumidos em ocasiões especiais, como festas e finais de semana. Haverá ainda um seminário para os pais para informar e dar ideias sobre a preparação de lanches saudáveis para a escola, que atendam melhor às necessidades das crianças. | 4º Mês                                       |
| Vamos nos mexer! Atividade física a qualquer momento!         | Seminário | O seminário abordará a importância da atividade física para a nossa saúde e apresentará programas de atividade física disponíveis na cidade. Serão sugeridas atividades para serem praticadas fora de casa ou em casa, individualmente ou em grupo. Será lançado o desafio “um dia desconectado”, em que alunos, pais e professores serão convidados a reduzir o tempo de televisão e internet para apenas duas horas ao dia. A diminuição do comportamento sedentário, como o excesso de tempo gasto à frente da televisão e do computador, parece contribuir para reduzir a ingesta calórica diária. Serão sugeridas atividades para esse dia.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 5º Mês                                       |
| De onde vem meu alimento?                                     | Workshop  | O <i>workshop</i> contará com a participação de um produtor de legume/verdura da cidade, que ensinará aos alunos como plantar uma pequena horta na escola e dela cuidar. Além disso, cada aluno receberá sementes de tempero verde (salsinha) para plantar em um pequeno vaso previamente decorado durante a aula de educação artística.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 6º Mês                                       |
| Leite todos os dias!                                          | Seminário | O seminário abordará a importância do leite e dos produtos lácteos na nossa dieta, com recomendação de quantidades a serem ingeridas. Também abordará certos distúrbios relacionados à digestão do leite, como intolerância à lactose e alergia à proteína do leite de vaca.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 7º Mês                                       |
| Bullying: precisamos falar sobre isso!                        | Seminário | Um psicólogo conduzirá o seminário, abordando o significado do tema, tipos de assédio e o que fazer caso seja vítima. Haverá uma reunião especial com os professores para responder perguntas.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 8º Mês                                       |
| Curso de dança alemã                                          | Workshop  | Serão oferecidas aulas quinzenais de dança alemã na escola durante um ano letivo. Esse curso também visa a resgatar as tradições e cultura da cidade, estabelecida principalmente por alemães.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Atividade desenvolvida durante um ano letivo |

individuais para crianças já portadoras de sobrepeso ou obesidade, há consenso internacional de que a prevenção é a estratégia mais realista e de melhor custo-benefício.<sup>27</sup> Logo, intervenções preventivas que alcancem um maior número de crianças precisam ser desenvolvidas.

Facilitadores e barreiras para o desenvolvimento de hábitos saudáveis devem ser considerados ao se projetar um programa para excesso de peso na infância. Além disso, deve-se considerar a adaptação à cultura e à realidade locais. Um dos principais desafios deste estudo será mudar os hábitos nutricionais e de atividade física. Para tal, projetamos intervenções que incluam pais, professores e alunos visando a criar um impacto positivo na saúde de crianças e adolescentes.

O jovem precisa de informação adequada para fazer escolhas saudáveis e mudar seu comportamento sedentário, mas seus pais e professores nem sempre estão preparados para fornecê-la. Logo, o envolvimento de profissionais de saúde treinados e especializados na área é necessário para prover a informação adequada. As crianças estão expostas ao ambiente que criamos para elas e, como no Brasil, costumam passar cerca de 25 horas por semana na escola, é importante elaborar ações que visem a aprimorar o ambiente escolar e criar uma estratégia de crescimento saudável.

Este estudo apresenta limitações que precisam ser consideradas em trabalho futuro. Em primeiro lugar, existe a possibilidade de contaminação cruzada dos participantes nos dois braços da intervenção, pois essa ocorre em uma cidade pequena. Em segundo lugar, o estudo não avalia as mudanças da puberdade que podem interferir na composição corporal da infância e início da adolescência, como ganho de peso em meninas e redução da gordura corporal em meninos.

Concluindo, descrevemos o fundamento e *design* básico do estudo clínico em andamento, randomizado em *cluster*, 'Escola Saudável é Mais Feliz'. A intervenção do estudo visa a aumentar a ingestão de alimentos frescos, reduzir o consumo excessivo de alimentos doces e processados, e reduzir as horas gastas em atividades sedentárias. O propósito de iniciar a intervenção dietética nessa fase da vida é desenvolver o conhecimento que permitirá escolhas saudáveis, propiciando oportunidades para um melhor futuro para essa população.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Schuh DS, Barbiero SM, Sica C, Pellanda LC; Obtenção de dados: Goulart MR, Borges R; Análise e interpretação dos dados: Schuh DS, Goulart MR, Moraes DW, Pellanda LC; Análise estatística: Schuh DS, Goulart MR; Obtenção de financiamento e Redação do manuscrito: Schuh DS; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Barbiero SM, Sica C, Borges R, Moraes DW, Pellanda LC.

## Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo CNPq.

## Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Daniela Schneid Schuh pelo Instituto de Cardiologia / Fundação Universitária de Cardiologia.

## Referências

1. Popkin BM. The nutrition transition and its health implications in lower-income countries. *Public Health Nutr.* 1998;1(1):5-21.
2. Popkin BM, Gordon-Larsen P. The nutrition transition: worldwide obesity dynamics and their determinants. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004;28(Suppl 3):S2-S9.
3. Roberto CA, Swinburn B, Hawkes C, Huang TT, Costa SA, Ashe M, et al. Patchy progress on obesity prevention: emerging examples, entrenched barriers, and new thinking. *Lancet.* 2015;385(9985):2400-9.
4. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009: antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Rio de Janeiro; 2010.
5. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2014;384(9945):766-81.
6. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380(9859):2224-60.
7. Bahia L, Coutinho ES, Barufaldi LA, Abreu G de A, Malhao TA, de Souza CP, et al. The costs of overweight and obesity-related diseases in the Brazilian public health system: cross-sectional study. *BMC Public Health.* 2012;12:440.
8. Pellanda LC, Echenique L, Barcellos LMA, Maccari J, Borges FK, Zen BL. Doença cardíaca isquêmica: a prevenção inicia durante a infância. *J Pediatr (Rio J).* 2002;78(2):91-6.
9. Cesa CC, Barbiero SM, Pellanda LC. Risco cardiovascular em crianças e adolescentes. *Rev Soc Cardiol Estado do Rio Grande do Sul.* 2010;18(20):1-6.
10. Craigie AM, Lake AA, Kelly SA, Adamson AJ, Mathers JC. Tracking of obesity-related behaviours from childhood to adulthood: A systematic review. *Maturitas.* 2011;70(3):266-84.
11. Verstraeten R, Roberfroid D, Lachat C, Leroy JL, Holdsworth M, Maes L, et al. Effectiveness of preventive school-based obesity interventions in low- and middle-income countries: a systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2012;96(2):415-38.
12. Vargas IC, Sichieri R, Sandre-Pereira G, Veiga GV. Avaliação de programa de prevenção de obesidade em adolescentes de escolas públicas. *Rev Saúde Pública.* 2011;45(1):59-68.

13. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet*. 2005;366(9492):1197-209.
14. Oliveira CL, Fisberg M. Obesidade na infância e adolescência: uma verdadeira epidemia. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2003;47(2):107-8.
15. Foltz JL, May AL, Belay B, Nihiser AJ, Dooyema CA, Blanck HM. Population-level intervention strategies and examples for obesity prevention in children. *Annu Rev Nutr*. 2012;32:391-415.
16. Joint Committee on National Health Education Standards. National Health Education Standards: achieving excellence. 2nd ed. [Cited in 2016 Nov 10]. Available from: <http://www.cdc.gov/healthyyouth/sher/standards/index.htm>.
17. American Heart Association. Teaching Gardens. [cited in 2013]. Available from: [http://www.heart.org/HEARTORG/GettingHealthy/HealthierKids/TeachingGardens/Teaching-Gardens\\_UCM\\_436602\\_SubHomePage.jsp](http://www.heart.org/HEARTORG/GettingHealthy/HealthierKids/TeachingGardens/Teaching-Gardens_UCM_436602_SubHomePage.jsp).
18. The National Academics of Sciences Engineering Medicine. Accelerating Progress in Obesity Prevention: Solving the Weight of the Nation. Washington DC: The National Academies Press; 2012.
19. Ministério da Saúde. Saúde na escola. Brasília, DF; 2009. (Cadernos de Atenção Básica, n.24). (Série A. Normas e Manuais Técnicos).
20. Fisberg RM, Marchioni DML (orgs). Manual de avaliação do consumo alimentar em estudos populacionais: a experiência do inquérito de saúde em São Paulo (ISA). São Paulo: Faculdade de Saúde Pública/USP; 2012.
21. Craig CL MA, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International Physical Activity Questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35(8):1381-95.
22. Guedes DP, Lopes CC, Guedes JERP. Reprodutibilidade e validade do Questionário Internacional de Atividade Física em adolescentes. *Rev Bras Med Esporte*. 2005;11(2):e147-e154.
23. Cecchetto FH, Pellanda LC. Construção e validação de um questionário sobre conhecimento de hábitos saudáveis e fatores de risco para doenças cardiovasculares em estudantes. *J Pediatr (Rio J.)*. 2014;90(4):415-9.
24. Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP). Critério de classificação econômica Brasil. [Citado em 2016 set 20]. Disponível em: <http://www.abep.org>.
25. Grupo de Pesquisa em Prevenção Cardiovascular na Infância e Adolescência - PREVINA. Porto Alegre (RS): Departamento de Cardiologia Pediátrica Preventiva/ Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul; 2016.
26. Rivera JA, de Cossio TG, Pedraza LS, Aburto TC, Sanchez TG, Martorell R. Childhood and adolescent overweight and obesity in Latin America: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(4):321-32.
27. Onis Md. Preventing childhood overweight and obesity. *J Pediatr. (Rio J.)*. 2015;91(2):105-7.

# Estratificação de Risco Cardiovascular e Elegibilidade para Estatina com Base na Diretriz Brasileira vs. Norte-Americana para Manejo do Colesterol

*Cardiovascular Risk Stratification and Statin Eligibility Based on the Brazilian vs. North American Guidelines on Blood Cholesterol Management*

Fernando Henpin Yue Cesena,<sup>1</sup> Antonio Gabriele Laurinavicius,<sup>1</sup> Viviane A. Valente,<sup>1</sup> Raquel D. Conceição,<sup>1</sup> Raul D. Santos,<sup>1,2</sup> Marcio S. Bittencourt,<sup>1,3</sup>

Hospital Israelita Albert Einstein;<sup>1</sup> Instituto do Coração (InCor) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo;<sup>2</sup> Hospital Universitário da Universidade de São Paulo;<sup>3</sup> São Paulo, SP – Brasil

## Resumo

**Fundamento:** Existe controvérsia sobre a melhor forma de selecionar indivíduos para tratamento hipolipemiante na população.

**Objetivos:** Em indivíduos saudáveis em prevenção primária: (1) avaliar a relação entre o risco cardiovascular segundo a V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e o risco calculado pelas *pooled cohort equations* (PCE); (2) comparar a proporção de indivíduos elegíveis para estatinas, de acordo com diferentes critérios.

**Métodos:** Em indivíduos de 40 a 75 anos submetidos consecutivamente a avaliação rotineira de saúde em um único centro, quatro critérios de elegibilidade para estatina foram definidos: BR-1, BR-2 (LDL-c acima ou pelo menos 30 mg/dL acima da meta preconizada pela diretriz brasileira, respectivamente), EUA-1 e EUA-2 (risco estimado pelas PCE em 10 anos  $\geq 5,0\%$  ou  $\geq 7,5\%$ , respectivamente).

**Resultados:** Foram estudados 13.947 indivíduos ( $48 \pm 6$  anos, 71% homens). A maioria dos indivíduos de risco intermediário ou alto pela V Diretriz apresentou risco calculado pelas PCE baixo e mais de 70% daqueles considerados de alto risco o foram devido à presença de fator agravante. Foram elegíveis para estatina 24%, 17%, 4% e 2% das mulheres pelos critérios BR-1, BR-2, EUA-1 e EUA-2, respectivamente ( $p < 0,01$ ). Os respectivos valores para os homens foram 75%, 58%, 31% e 17% ( $p < 0,01$ ). Oitenta e cinco por cento das mulheres e 60% dos homens elegíveis para estatina pelo critério BR-1 não seriam candidatos pelo critério EUA-1.

**Conclusões:** Comparada à diretriz norte-americana, a V Diretriz Brasileira considera uma proporção substancialmente maior da população como elegível para estatina em prevenção primária. Isso se relaciona com discrepâncias entre o risco estratificado pela diretriz brasileira e o calculado pelas PCE, particularmente devido à reclassificação de risco baseada em fatores agravantes. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(6):508-517)

**Palavras-chave:** Doenças Cardiovasculares; Colesterol; Anticolesterolemiantes; Medição de Risco; Hidroximetilglutaril-CoA Redutases; Guias de Prática Clínica como Assunto.

## Abstract

**Background:** The best way to select individuals for lipid-lowering treatment in the population is controversial.

**Objective:** In healthy individuals in primary prevention: (1) to assess the relationship between cardiovascular risk categorized according to the V Brazilian Guideline on Dyslipidemia and the risk calculated by the *pooled cohort equations* (PCE); (2) to compare the proportion of individuals eligible for statins, according to different criteria.

**Methods:** In individuals aged 40-75 years consecutively submitted to routine health assessment at one single center, four criteria of eligibility for statin were defined: BR-1, BR-2 (LDL-c above or at least 30 mg/dL above the goal recommended by the Brazilian Guideline, respectively), USA-1 and USA-2 (10-year risk estimated by the PCE  $\geq 5.0\%$  or  $\geq 7.5\%$ , respectively).

**Results:** The final sample consisted of 13,947 individuals ( $48 \pm 6$  years, 71% men). Most individuals at intermediate or high risk based on the V Brazilian Guideline had a low risk calculated by the PCE, and more than 70% of those who were considered at high risk had this categorization because of the presence of aggravating factors. Among women, 24%, 17%, 4% and 2% were eligible for statin use according to the BR-1, BR-2, USA-1 and USA-2 criteria, respectively ( $p < 0.01$ ). The respective figures for men were 75%, 58%, 31% and 17% ( $p < 0.01$ ). Eighty-five percent of women and 60% of men who were eligible for statin based on the BR-1 criterion would not be candidates for statin based on the USA-1 criterion.

**Conclusions:** As compared to the North American Guideline, the V Brazilian Guideline considers a substantially higher proportion of the population as eligible for statin use in primary prevention. This results from discrepancies between the risk stratified by the Brazilian Guideline and that calculated by the PCE, particularly because of the risk reclassification based on aggravating factors. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(6):508-517)

**Keywords:** Cardiovascular Diseases; Cholesterol; Anticholesterolergic Agents; Risk Assessment; Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductases; Practice Guidelines as Topic.

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

Correspondência: Fernando Henpin Yue Cesena •

Avenida Brasil, 953. CEP 01431-000, Jardim América, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: fernando.cesena@einstein.br, cesenaf@gmail.com

Artigo recebido em 25/07/2016, revisado em 05/12/2016, aceito em 01/02/2017

DOI: 10.5935/abc.20170088

## Introdução

Apesar de ser incontestável a relação entre redução da concentração plasmática de colesterol presente na lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) e redução de eventos cardiovasculares,<sup>1</sup> a melhor forma de selecionar indivíduos para o tratamento com hipolipemiantes na população é motivo de controvérsia e as recomendações variam entre diferentes diretrizes.<sup>2-7</sup>

A V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (V Diretriz Brasileira), publicada em 2013, baseia-se no preceito clássico, utilizado há muitos anos, de estabelecer metas de LDL-c mais agressivas para os indivíduos de maior risco cardiovascular.<sup>2</sup>

Por outro lado, a diretriz do *American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)*, aqui reportada como diretriz norte-americana), também publicada em 2013, não preconiza o alcance de metas de LDL-c, mas elege grupos de indivíduos que se beneficiam de estatina, com base em seus antecedentes clínicos ou no risco absoluto de eventos cardiovasculares maiores.<sup>3</sup> Essa diretriz também propõe novas equações para o cálculo do risco cardiovascular, as chamadas *pooled cohort equations* (PCE), derivadas de coortes representativas da população norte-americana.<sup>8</sup>

Tanto a forma de estratificar o risco cardiovascular como os critérios de elegibilidade para estatina podem variar substancialmente, de acordo com a diretriz utilizada, podendo ter impacto na decisão terapêutica individual e repercussão expressiva para o sistema de saúde.

Dessa forma, os objetivos deste estudo foram, em indivíduos majoritariamente saudáveis em prevenção primária, sem manifestações clínicas indicativas de alto risco cardiovascular: (1) avaliar a relação entre o risco cardiovascular categorizado conforme recomendado pela V Diretriz Brasileira e o risco calculado pelas PCE; (2) comparar a proporção de indivíduos elegíveis para estatinas, de acordo com critérios baseados na V Diretriz Brasileira ou na diretriz norte-americana vigente desde 2013.

## Métodos

### População estudada

O presente estudo incluiu indivíduos atendidos consecutivamente no serviço de *Check up* do Centro de Medicina Preventiva do Hospital Israelita Albert Einstein (São Paulo-SP) de 01/2009 a 12/2015. Os dados foram coletados prospectivamente. O protocolo de atendimento inclui, entre outros procedimentos, anamnese e exame físico realizados por médico clínico, teste de esforço em esteira e realização de exames de sangue (dosagem de lipídeos, glicemia de jejum, proteína C-reativa de alta sensibilidade [PCRas] e outros), conforme detalhado previamente.<sup>9</sup>

Foram excluídos os indivíduos com idade < 40 anos ou > 75 anos, antecedentes relatados ou constatação de doença aterosclerótica cardiovascular clínica ou subclínica significativa, aneurisma de aorta abdominal ou diabetes mellitus, os com LDL-c  $\geq$  190 mg/dL e os que relataram

uso corrente de hipolipemiante. Foram também excluídos indivíduos com parâmetros fora dos limites recomendados para uso das equações de risco cardiovascular (colesterol total < 130 mg/dL ou > 320 mg/dL, colesterol da lipoproteína de alta densidade [HDL-c] < 20 mg/dL ou > 100 mg/dL, pressão arterial sistólica < 90 mmHg ou > 200 mmHg), bem como aqueles nos quais dados faltantes impediram o cálculo do risco.

### Risco cardiovascular segundo a V Diretriz Brasileira

De acordo com o preconizado pela V Diretriz Brasileira, calculou-se o escore de risco global de Framingham utilizando a equação apropriada com variáveis contínuas (idade, pressão arterial sistólica, colesterol total, HDL-c) e categóricas (gênero, tratamento ou não da hipertensão arterial, presença ou não de diabetes mellitus e tabagismo).<sup>10</sup> Esse escore calcula o risco de morte por doença coronária, infarto cardíaco, angina, acidente vascular cerebral isquêmico ou hemorrágico, ataque isquêmico transitório, doença vascular periférica ou insuficiência cardíaca em 10 anos.<sup>10</sup>

Avaliou-se também a presença ou não de fatores agravantes de risco, capazes de re-estratificar o risco cardiovascular, com base nas recomendações da V Diretriz Brasileira.<sup>2</sup> Assim, foram considerados fatores agravantes: PCRas > 2 mg/L e < 10 mg/L na ausência de condições inflamatórias (não relacionadas a aterosclerose), história familiar de doença arterial coronariana prematura (parente de primeiro grau masculino < 55 anos ou feminino < 65 anos), síndrome metabólica (segundo os critérios da *International Diabetes Federation*<sup>11</sup>) e aterosclerose subclínica (detectada em ultrassom de artérias carótidas ou tomografia computadorizada de artérias coronárias).<sup>2</sup> A pesquisa de aterosclerose subclínica não faz parte do protocolo rotineiro do serviço, sendo sua solicitação deixada a critério do médico clínico responsável pelo atendimento no serviço de *Check up* ou do médico assistente do paciente.

Indivíduos com escore de risco global de Framingham < 5% foram considerados de risco baixo ou intermediário, de acordo com a ausência ou presença de histórico familiar de doença coronária prematura, respectivamente. Mulheres com escore de risco global entre 5% e 10%, bem como homens com escore entre 5% e 20%, foram classificadas como de risco intermediário ou alto, de acordo com a ausência ou presença de fator agravante, respectivamente. Mulheres com escore de risco global > 10% e homens com escore > 20% foram estratificados como de risco alto.<sup>2</sup>

### Risco cardiovascular segundo as PCE

O risco cardiovascular foi também calculado pelas PCE, conforme recomendado pela diretriz norte-americana.<sup>3,8</sup> As PCE utilizam uma modelagem estatística mais moderna que permite maior flexibilidade na acomodação das variáveis clínicas utilizadas para predição do risco, que são as mesmas descritas acima para o escore de risco global de Framingham, além de etnia.<sup>8</sup> Diferentemente do escore de risco global, as PCE calculam o risco de eventos cardiovasculares maiores, ou seja, morte por doença coronária, infarto cardíaco não-fatal ou acidente vascular cerebral fatal ou não-fatal, em 10 anos.<sup>8</sup>

### Critérios de elegibilidade para estatina

Com base na V Diretriz Brasileira, foram considerados arbitrariamente dois critérios de elegibilidade para uso de estatina: LDL-c acima da meta preconizada pela V Diretriz Brasileira (critério BR-1) ou LDL-c pelo menos 30 mg/dL acima da meta preconizada (critério BR-2).

As seguintes metas de LDL-c são recomendadas pela V Diretriz Brasileira: < 100 mg/dL para os indivíduos de risco intermediário e < 70 mg/dL para os de risco alto.<sup>2</sup> Indivíduos de risco cardiovascular baixo, de acordo com a V Diretriz Brasileira, para os quais a diretriz recomenda uma meta de LDL-c individualizada, não foram considerados elegíveis para estatina segundo os critérios BR-1 e BR-2.

De acordo com a diretriz norte-americana, estatina deve ser considerada nos indivíduos com idade entre 40 e 75 anos, sem diagnóstico de doença cardiovascular aterosclerótica clínica ou diabetes mellitus, com LDL-c entre 70 mg/dL e 189 mg/dL e risco cardiovascular pelas PCE  $\geq 7,5\%$  em 10 anos. Aqueles com risco entre 5,0% e < 7,5% também podem ser considerados para estatina.<sup>3</sup>

Dessa forma, este estudo considerou dois critérios de elegibilidade para uso de estatina com base na diretriz norte-americana: risco cardiovascular pelas PCE  $\geq 5,0\%$  (critério EUA-1) ou  $\geq 7,5\%$  (critério EUA-2).

### Análise estatística

Considerando o conhecimento prévio de que o banco de dados utilizado para o estudo é composto principalmente por indivíduos do gênero masculino e não é representativo da população geral brasileira, planejou-se avaliar a estratificação do risco cardiovascular separadamente em mulheres e homens. Da mesma forma, programou-se analisar a elegibilidade para estatina em subgrupos definidos por gênero, faixas etárias e categorias de risco cardiovascular.

Variáveis categóricas foram expressas em porcentagens e o teste do qui-quadrado foi utilizado nas comparações. Variáveis contínuas foram expressas em médias e desvios-padrões; o teste t de Student não pareado foi utilizado na comparação de características basais entre homens e mulheres, enquanto que a análise de variância (ANOVA) foi utilizada na comparação do risco cardiovascular pelas PCE entre as categorias de risco baixo, intermediário e alto. Devido ao grande tamanho amostral, como consequência do teorema do limite central, a distribuição das médias da amostra sempre se aproximará da normalidade, e por isso assumimos que todas as variáveis têm distribuição normal e podem ser analisadas através de testes paramétricos.

As análises foram efetuadas por ferramentas do *Microsoft Office Excel* e pelo pacote estatístico *Stata* versão 13.0. Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

### Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein (CAAE 54537916.2.0000.0071). Por se tratar de estudo retrospectivo utilizando material de banco de dados, envolvendo um

número muito grande de indivíduos, muitos atendidos vários anos antes da realização do estudo, a aplicação do termo de consentimento livre e esclarecido seria inviável e o comitê de ética aprovou a sua isenção.

## Resultados

### População estudada e suas características

A Figura 1 detalha os sujeitos incluídos e excluídos no estudo. Dos 32.532 indivíduos inicialmente identificados no banco de dados, foram excluídos 18.585 (57%), sendo que a maior parte das exclusões (76%) deveu-se à idade < 40 anos.

Da amostra final de 13.947 indivíduos, 9.901 (71%) eram do sexo masculino. A Tabela 1 mostra as principais características da população estudada. A maioria das mulheres apresentava baixo risco cardiovascular. A despeito da média de idade comparável, a população masculina caracterizou-se por perfil lipídico mais desfavorável, maior presença de alterações relacionadas à síndrome metabólica e risco cardiovascular mais elevado, em relação às mulheres.

Expressiva porcentagem dos indivíduos foi re-estratificada para categoria de risco maior devido à presença de fator agravante. Dentre as 577 mulheres de risco intermediário pela V Diretriz Brasileira, 332 (58%) apresentavam escore de risco global de Framingham < 5% e antecedente familiar de doença coronária prematura. Dentre os homens, por outro lado, essa situação ocorreu em apenas 187 (5%) dos 3.775 estratificados como de risco intermediário.

Ainda, dentre as 500 mulheres de risco alto pela V Diretriz Brasileira, 366 (73%) apresentavam escore de risco global de Framingham entre 5% e 10% e foram re-estratificadas devido à presença de algum fator agravante. Dentre os 4.046 homens de risco alto, 3.221 (80%) apresentavam escore de risco global entre 5% e 20% e fator agravante. Isoladamente, o principal fator agravante responsável pela re-estratificação para risco alto, em ambos os gêneros, foi a síndrome metabólica (Figura 2).

### Risco cardiovascular pela V Diretriz Brasileira versus risco calculado pelas PCE

A distribuição de categorias de risco cardiovascular calculado pelas PCE, de acordo com o estrato de risco cardiovascular determinado pela V Diretriz Brasileira, é mostrada na Figura 3. Em ambos os gêneros, verificou-se uma alta proporção de indivíduos com risco pelas PCE < 5% em 10 anos, mesmo nas categorias de risco intermediário e alto, segundo a V Diretriz Brasileira. Por outro lado, apenas uma minoria dos indivíduos estratificados como de risco alto, pela V Diretriz Brasileira, apresentou risco  $\geq 7,5\%$  em 10 anos pelas PCE.

Entre as mulheres, a média  $\pm$  desvio-padrão do risco cardiovascular pelas PCE foi de  $0,8 \pm 0,6\%$  na categoria de baixo risco,  $1,8 \pm 1,6\%$  na de risco intermediário e  $4,3 \pm 3,4\%$  na de alto risco ( $p < 0,01$ ). Entre os homens, os respectivos valores foram  $1,2 \pm 0,4\%$ ,  $4,1 \pm 2,4\%$  e  $6,9 \pm 5,4\%$  ( $p < 0,01$ ).

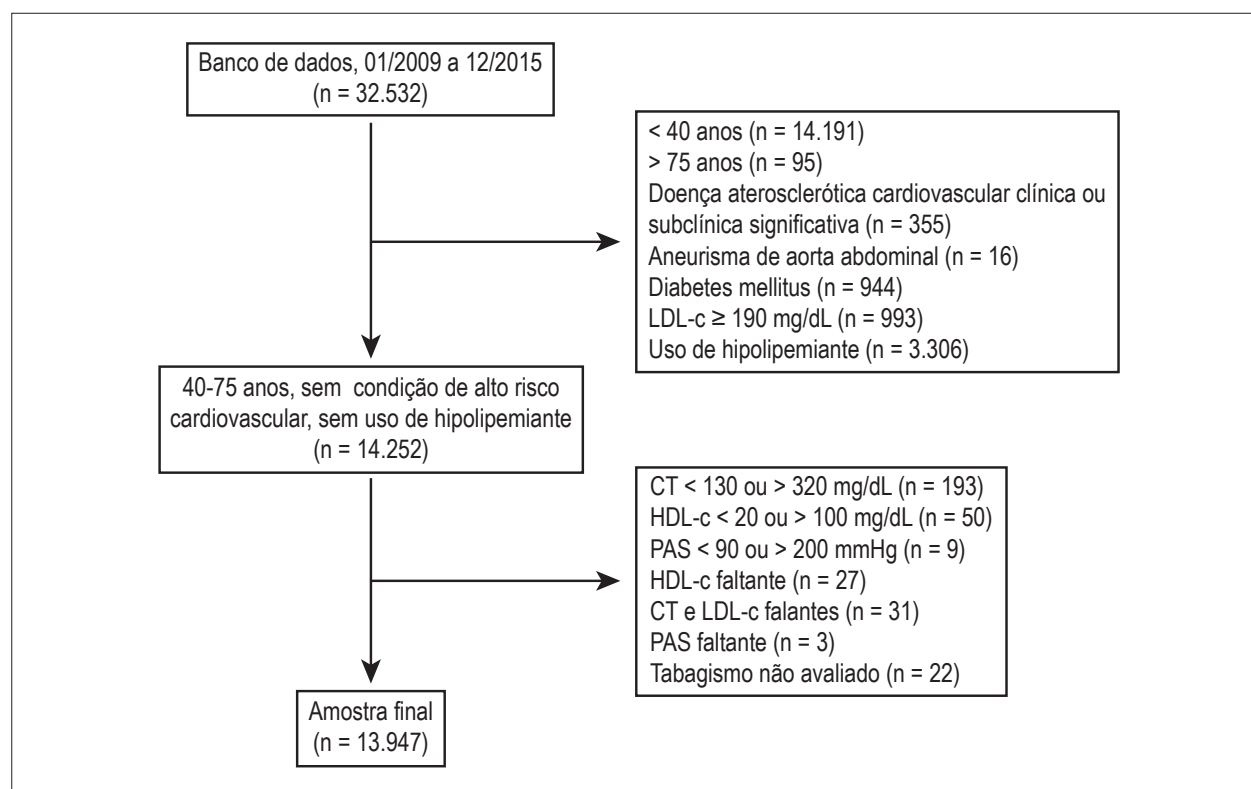
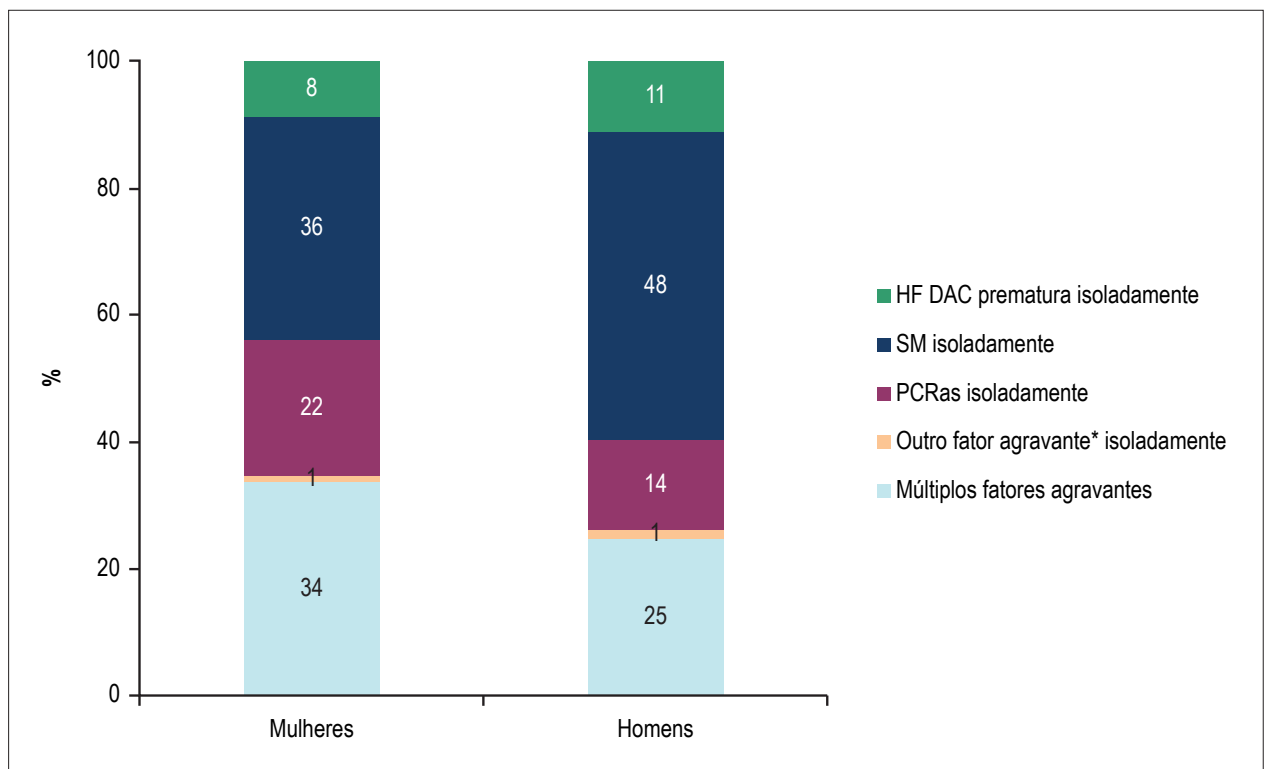


Figura 1 – Fluxograma detalhando indivíduos incluídos e excluídos no estudo. CT: colesterol total; PAS: pressão arterial sistólica.

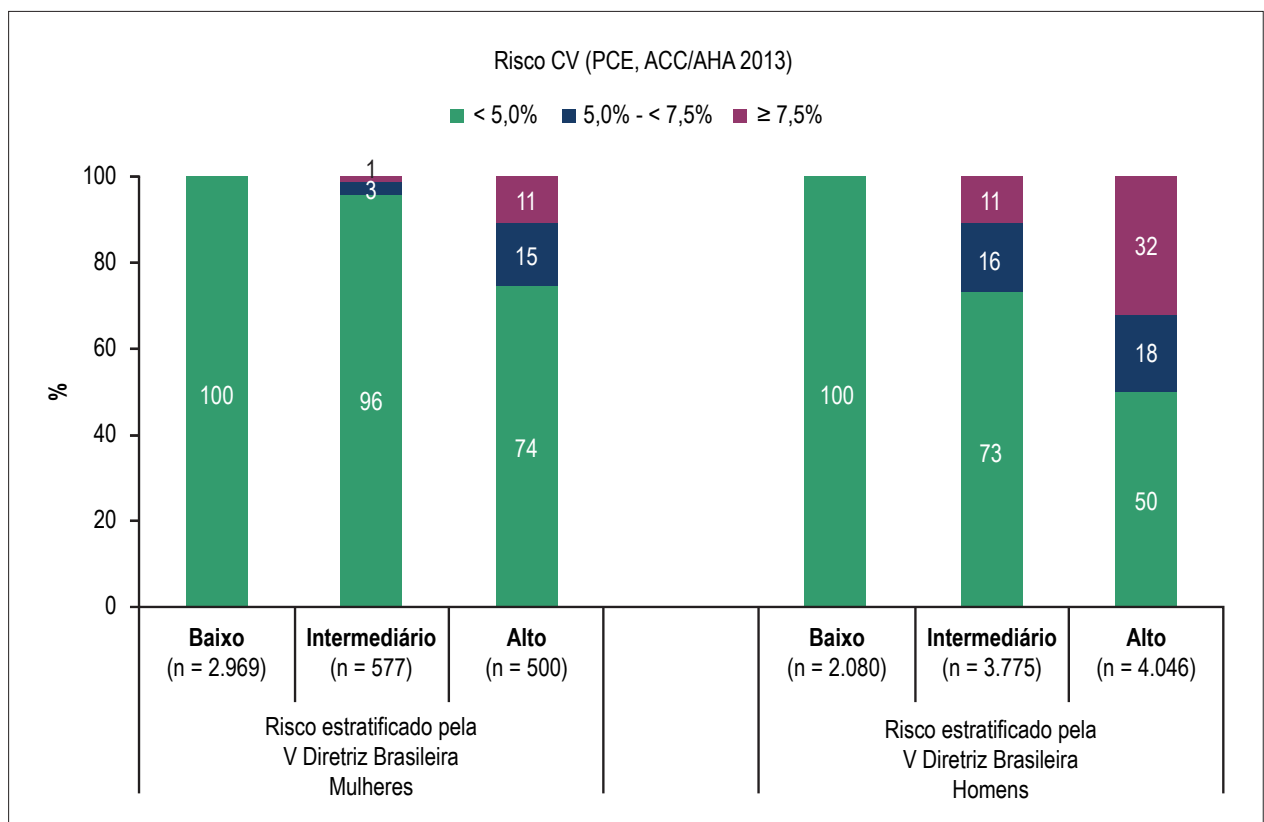
Tabela 1 – Características da população estudada.

|                                                          | Total (n = 13.947) | Mulheres (n = 4.046) | Homens (n = 9.901) | p (mulheres vs homens) |
|----------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|--------------------|------------------------|
| Idade (anos)                                             | 48 ± 6             | 48 ± 6               | 48 ± 7             | < 0,01                 |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> )                                 | 26,8 ± 4,2         | 25,3 ± 4,5           | 27,5 ± 3,9         | < 0,01                 |
| Colesterol total (mg/dL)                                 | 203 ± 31           | 198 ± 31             | 205 ± 31           | < 0,01                 |
| LDL-c (mg/dL)                                            | 127 ± 28           | 119 ± 28             | 130 ± 28           | < 0,01                 |
| HDL-c (mg/dL)                                            | 49 ± 13            | 58 ± 14              | 45 ± 11            | < 0,01                 |
| Triglicérides (mg/dL)                                    | 137 ± 85           | 106 ± 57             | 150 ± 91           | < 0,01                 |
| Glicemia de jejum (mg/dL)                                | 89 ± 11            | 85 ± 9               | 90 ± 11            | < 0,01                 |
| PCRas (mg/L)*                                            | 2,7 ± 5,5          | 3,1 ± 5,9            | 2,5 ± 5,3          | < 0,01                 |
| Hipertensão arterial                                     | 2.117 (15)         | 419 (10)             | 1.698 (17)         | < 0,01                 |
| Síndrome metabólica                                      | 3.557 (26)         | 613 (15)             | 2.944 (30)         | < 0,01                 |
| Tabagismo                                                | 1.268 (9)          | 335 (8)              | 933 (9)            | 0,04                   |
| Histórico familiar de doença coronária prematura         | 1.399 (10)         | 432 (11)             | 967 (10)           | < 0,11                 |
| Risco cardiovascular (V Diretriz Brasileira)             |                    |                      |                    |                        |
| Baixo                                                    | 5.049 (36)         | 2.969 (73)           | 2.080 (21)         |                        |
| Intermediário                                            | 4.352 (31)         | 577 (14)             | 3.775 (38)         | < 0,01                 |
| Alto                                                     | 4.546 (33)         | 500 (12)             | 4.046 (41)         |                        |
| Risco cardiovascular global de Framingham (% em 10 anos) | 8,0 ± 6,7          | 3,5 ± 2,8            | 9,8 ± 7,0          | < 0,01                 |
| Risco cardiovascular (PCE, ACC/AHA 2013, % em 10 anos)   | 3,7 ± 4,1          | 1,4 ± 1,8            | 4,6 ± 4,3          | < 0,01                 |

Valores expressos em média ± desvio-padrão ou n (%). ACC/AHA: American College of Cardiology/American Heart Association; IMC: índice de massa corpórea; PCE: pooled cohort equations; PCRas: proteína C-reativa de alta sensibilidade. \* O valor da PCRas esteve disponível em 96% dos participantes do estudo.



**Figura 2** – Fatores agravantes do risco cardiovascular responsáveis pela re-estratificação de risco intermediário para alto. DAC: doença arterial coronária; HF: histórico familiar; PCRas: proteína C-reativa de alta sensibilidade; SM: síndrome metabólica. \* Albuminúria, hipertrofia de ventrículo esquerdo, espessamento médio-intimal de carótida ou calcificação coronária.



**Figura 3** – Categorias de risco cardiovascular segundo as PCE (ACC/AHA 2013), de acordo com gênero e categoria de risco cardiovascular determinada pela V Diretriz Brasileira. CV: cardiovascular; PCE: pooled cohort equations.

## Elegibilidade para estatina

A elegibilidade para estatina mostrou-se significativamente maior segundo os critérios BR-1 e BR-2, em relação aos critérios EUA-1 e EUA-2, tanto em mulheres, como em homens. Seriam candidatas à estatina 975 (24%), 705 (17%), 156 (4%) e 63 (2%) mulheres pelos critérios BR-1, BR-2, EUA-1 e EUA-2, respectivamente ( $p < 0,01$ ). Os respectivos números para os homens foram 7.381 (75%), 5.704 (58%), 3.050 (31%) e 1.696 (17%,  $p < 0,01$ ).

A maior proporção de mulheres elegíveis para estatina segundo os critérios baseados na diretriz brasileira, em relação à norte-americana, foi observada em todas as faixas etárias analisadas e tanto naquelas consideradas de risco intermediário como nas de risco alto, segundo a V Diretriz Brasileira (Figuras 4 e 5). A proporção de candidatas à estatina foi 10 vezes maior segundo o critério BR-1, em relação ao EUA-1, nas mulheres com idade entre 50 e < 60 anos (Figura 4), 19 vezes maior naquelas classificadas como de risco intermediário pela V Diretriz Brasileira e 4 vezes maior nas de risco alto (Figura 5).

Nos homens, a maior taxa de elegibilidade para estatina segundo os critérios brasileiros também se fez presente tanto nos indivíduos de risco intermediário como nos de risco alto (Figura 5), ocorrendo naqueles com idade < 60 anos, porém não sendo observada no subgrupo com idade entre 60 e 75 anos (Figura 4). Em relação ao critério EUA-1, a elegibilidade para estatina segundo o critério BR-1 aumenta em 7 vezes nos homens com idade entre 40 e < 50 anos (Figura 4), triplica nos indivíduos de risco intermediário e dobra nos de risco alto (Figura 5).

## Concordância e discordância entre os critérios de elegibilidade para estatina

Os critérios BR-1 e EUA-1 foram utilizados para avaliar a concordância e a discordância de elegibilidade para estatina com base nas diretrizes brasileira e norte-americana.

Entre as mulheres, houve concordância entre os critérios em não indicar estatina em 76% da população, enquanto que ambos os critérios considerariam estatina em apenas 4% dos casos.

Entre os homens, observou-se concordância entre os critérios em 54% dos casos, sendo que em 24% estatina não seria considerada por nenhum dos critérios, enquanto que 30% dos indivíduos seriam candidatos à estatina por ambos os critérios.

Oitenta e cinco por cento das mulheres e 60% dos homens elegíveis para estatina pelo critério BR-1 não seriam candidatos à estatina pelo critério EUA-1 (Figura 6). Por outro lado, quase a totalidade dos indivíduos considerados para uso de estatina pelo critério norte-americano também seria elegível pelo critério brasileiro (Figura 6). Os raros casos elegíveis para estatina segundo o critério EUA-1, porém não pelo critério BR-1, ocorreram principalmente nos indivíduos idosos (Figura 7).

Analisando subgrupos definidos por faixa etária, observou-se que a taxa de discordância entre os critérios BR-1 e EUA-1 aumenta com a idade nas mulheres, porém diminui nos homens (Figura 7). Enquanto que na grande maioria (88%) das mulheres entre 40 e < 50 anos houve concordância quanto a não indicar estatina, nos homens da

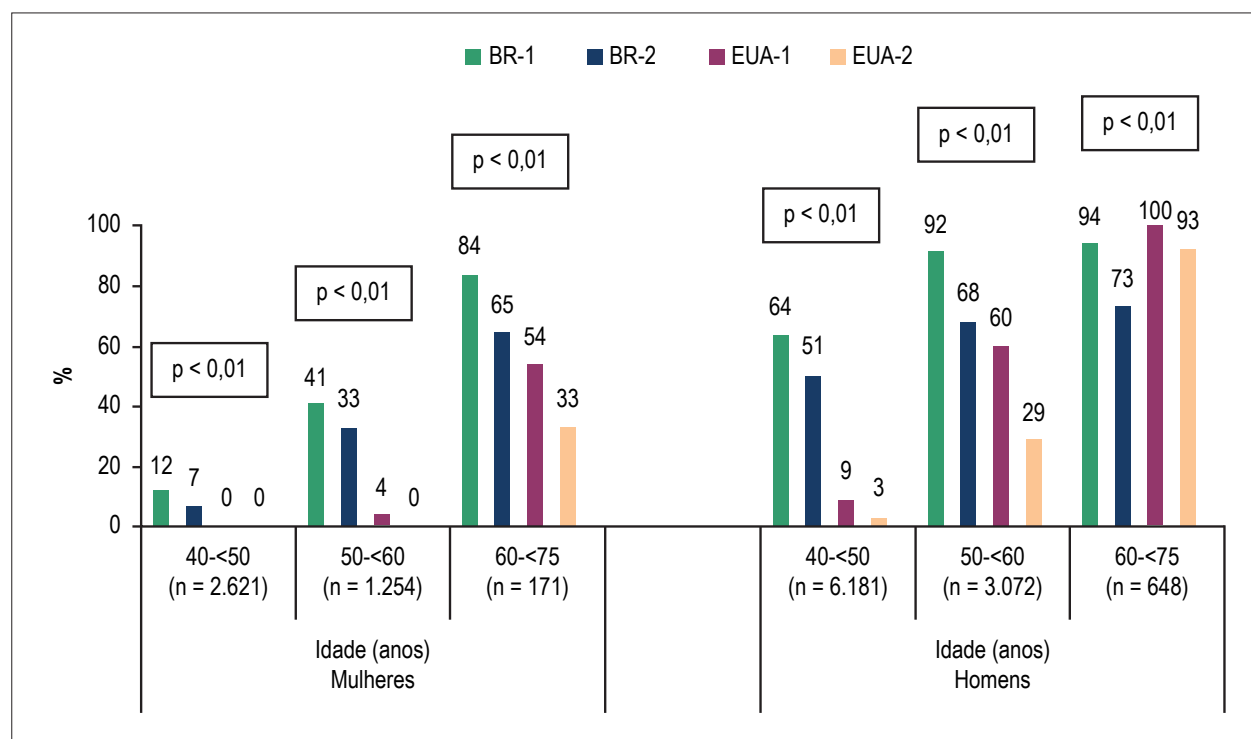


Figura 4 – Proporção de indivíduos elegíveis para estatina segundo diferentes critérios, de acordo com gênero e faixa etária.

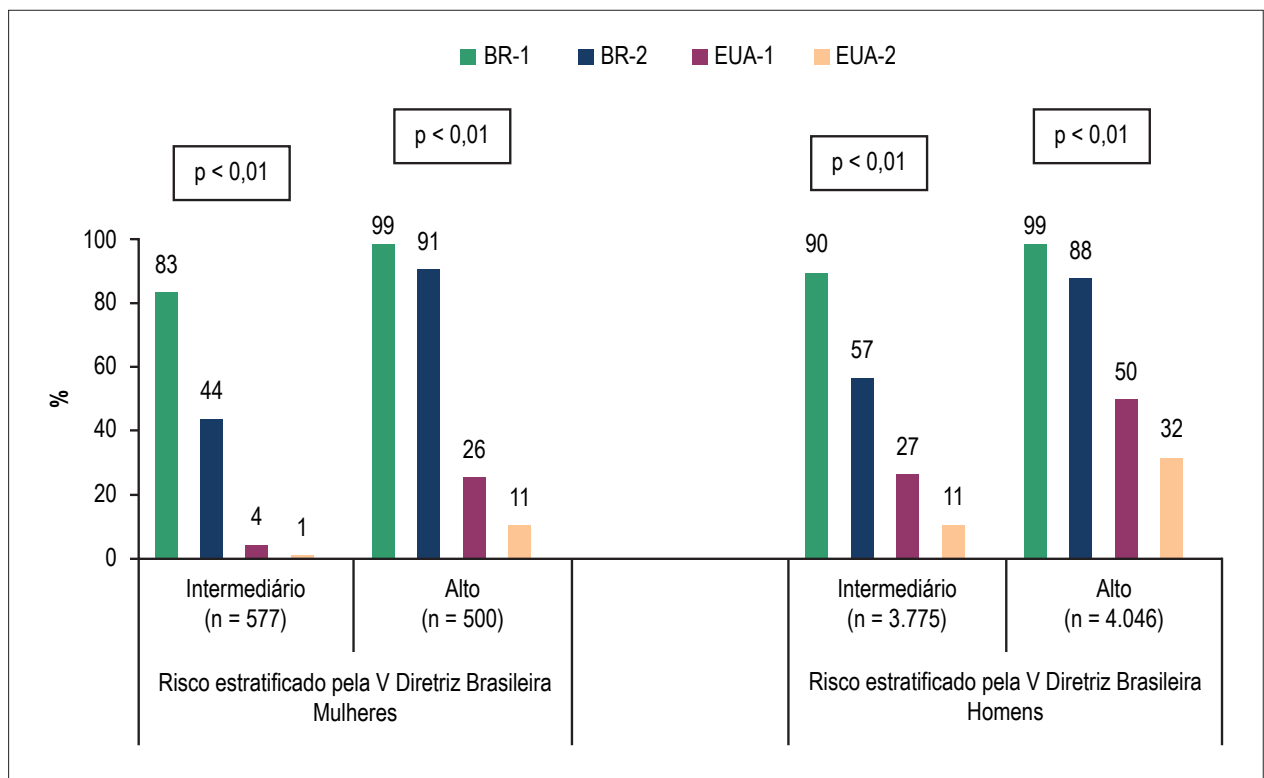


Figura 5 – Proporção de indivíduos elegíveis para estatina segundo diferentes critérios, de acordo com gênero e risco cardiovascular segundo a V Diretriz Brasileira.

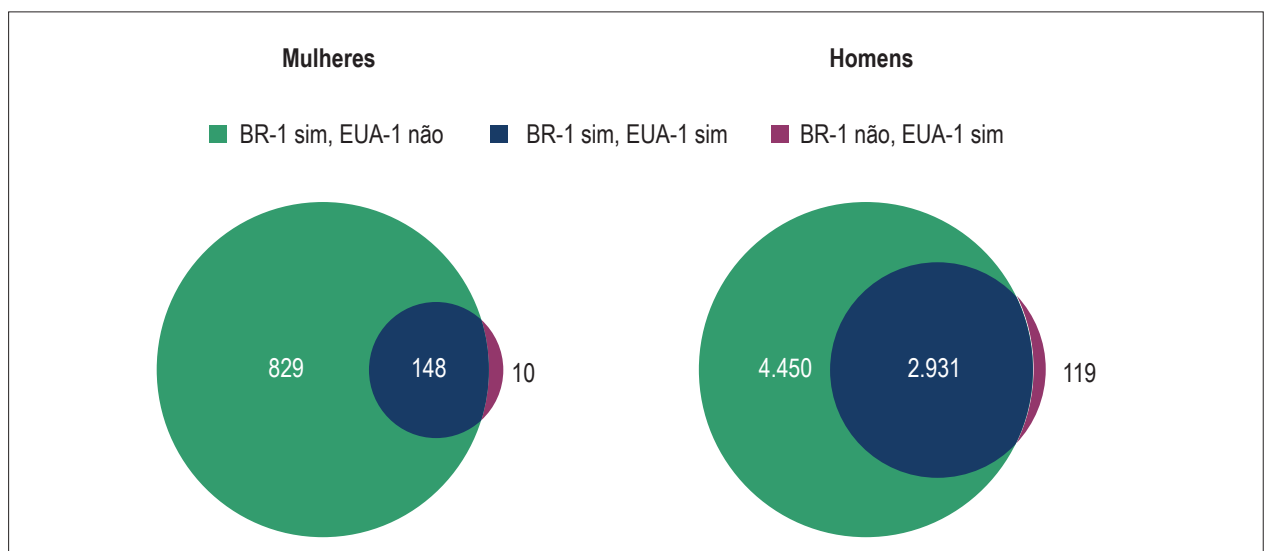
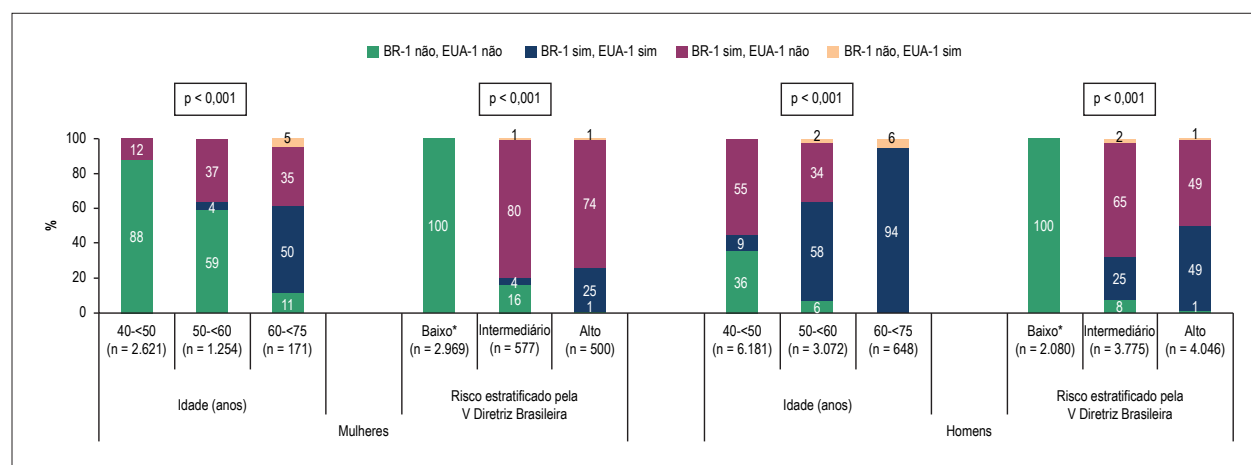


Figura 6 – Diagrama de Venn mostrando o número de indivíduos elegíveis ("sim") ou não-elegíveis ("não") para estatina com base nos critérios BR-1 e EUA-1, de acordo com gênero.

mesma faixa etária observou-se discordância entre os critérios em mais de 50% dos casos (Figura 7). Por outro lado, enquanto que nos homens de 60 a 75 anos os critérios concordaram em considerar estatina em 94% dos casos, nas mulheres da mesma faixa etária a discordância entre os critérios alcançou 40% dos casos (Figura 7).

Entre indivíduos classificados como de risco intermediário pela V Diretriz Brasileira e, em menor grau, de risco alto, a taxa de discordância entre os critérios BR-1 e EUA-1 foi alta, notando-se expressiva proporção de casos de elegibilidade para estatina pelo critério BR-1, porém não pelo critério EUA-1, principalmente entre as mulheres (Figura 7).



**Figura 7** – Proporção de indivíduos elegíveis (“sim”) ou não elegíveis (“não”) para estatina com base nos critérios BR-1 e EUA-1, de acordo com gênero, faixa etária e risco cardiovascular segundo a V Diretriz Brasileira. \* Indivíduos classificados como de risco baixo pela V Diretriz Brasileira foram considerados não elegíveis para estatina segundo o critério BR-1 (vide Métodos).

## Discussão

No presente estudo, observamos uma grande discrepância entre a elegibilidade para estatina com base na V Diretriz Brasileira ou na diretriz norte-americana da ACC/AHA vigente desde 2013, sendo expressivamente maior o número de candidatos à estatina seguindo-se as recomendações brasileiras.

Nos indivíduos estratificados como de risco intermediário ou alto, de acordo com a V Diretriz Brasileira, é alta a proporção de casos elegíveis para estatina com base na diretriz brasileira, porém não pelo critério norte-americano, principalmente entre as mulheres. Essa constatação tem relação direta com o fato de a maioria dos indivíduos considerados de risco intermediário ou alto pela V Diretriz Brasileira apresentar risco calculado pelas PCE baixo. Naqueles classificados de risco alto pela diretriz brasileira, por exemplo, o risco médio em 10 anos pelas PCE foi < 5% nas mulheres e < 7% nos homens, enquanto que documentos norte-americanos consideram indivíduos de alto risco aqueles com risco  $\geq 15\%$  ou  $\geq 20\%$  em 10 anos.<sup>4,12</sup>

Esse desalinhamento entre as estratificações de risco preconizadas pela V Diretriz Brasileira e pelas entidades norte-americanas, por sua vez, associa-se ao achado de que a maioria dos indivíduos classificados como de risco alto pela V Diretriz Brasileira apresenta escore de risco global de Framingham em níveis intermediários e é re-estratificada devido à presença de fator agravante, principalmente síndrome metabólica e elevação da PCRas.

É provável que a magnitude da reclassificação de risco observada neste estudo esteja superestimada em relação ao que ocorre na prática clínica. A dosagem de PCRas foi realizada como parte do protocolo de atendimento e esteve disponível em 96% dos participantes do estudo, proporção certamente maior do que no mundo real. Além disso, a PCRas foi dosada apenas uma vez. É possível que, dentre indivíduos reclassificados devido à elevação de PCRas, haja casos nos quais tal elevação não se repetiria, caso uma segunda dosagem fosse realizada, e casos nos quais o aumento de PCRas devia-se a condições inflamatórias

incipientes ou subclínicas, não diagnosticadas ou não relatadas pelo médico assistente.

A maior taxa de elegibilidade para estatina segundo critérios baseados na diretriz brasileira, em relação à diretriz norte-americana, também deve se relacionar a modificações instituídas na V Diretriz Brasileira,<sup>2</sup> em relação à precedente,<sup>13</sup> que a tornaram particularmente “agressiva”: redução das metas de LDL-c, redução dos limiares para a categorização de riscos intermediário e alto (principalmente em mulheres) e a adoção do escore de risco global de Framingham no lugar do escore de risco para desfechos coronários “duros”. A diretriz canadense, por exemplo, que também preconiza uma estratificação de risco baseada no mesmo escore de risco global, embora modificado (dobra-se o risco na presença de histórico familiar de doença cardiovascular prematura), utiliza pontos de corte maiores que a V Diretriz Brasileira para a separação entre as categorias de risco: indivíduos de risco baixo são aqueles com escore < 10%, intermediário os com risco  $\geq 10\%$  e < 20%, e alto os com risco  $\geq 20\%$  em 10 anos, sem distinção entre homens e mulheres.<sup>6</sup>

Os nossos resultados contrastam com recente publicação que descreve um maior número de candidatos para estatina segundo a diretriz norte-americana, comparada à IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias,<sup>13</sup> nos participantes do estudo ELSA-Brasil.<sup>14</sup> As recomendações norte-americanas também mostraram elevar a elegibilidade para estatina em relação às diretrizes europeias,<sup>15,16</sup> porém não em relação à diretriz canadense.<sup>17</sup>

O único subgrupo analisado neste estudo no qual foi alta a concordância entre os critérios brasileiros e norte-americanos foi o dos homens com idade entre 60 e 75 anos, onde a proporção de elegíveis para estatina foi bastante elevada, independentemente do critério utilizado. Outras análises também detectaram elevada taxa de consideração para estatina nos indivíduos idosos, ao aplicar a diretriz norte-americana.<sup>16</sup> Além disso, é possível que o achado tenha relação com a possibilidade das PCE superestimarem o risco cardiovascular nos subgrupos de maior risco, como nos idosos, o que foi descrito em algumas coortes.<sup>18,19</sup>

Uma maior proporção da população em uso de estatina significaria menor nível de LDL-c médio e maior benefício cardiovascular para a população, dada a relação incontestada entre esses dois fatores, mesmo em populações de menor risco cardiovascular.<sup>20</sup> Esse benefício, no entanto, seria proporcionado às custas de um custo maior, maior incidência de efeitos colaterais associados a estatina e, sobretudo, um maior número necessário para tratar (NNT) para a prevenção de um evento cardiovascular, o que alimenta discussões sobre o excesso de tratamento medicamentoso na população.<sup>21</sup> Análises de custo-efetividade podem ajudar a melhor definir as vantagens de se seguir uma ou outra diretriz.

### Limitações

Este estudo baseou-se em considerações teóricas que podem não refletir com exatidão o que ocorre no mundo real. Por exemplo, o estudo considerou não elegíveis para estatina aqueles estratificados como de risco cardiovascular baixo, segundo a V Diretriz Brasileira, sendo que uma parcela desses indivíduos poderia receber prescrição de medicamento na prática clínica. Por outro lado, o presente estudo não incluiu a recomendação da diretriz norte-americana de considerar o uso de estatina em indivíduos com risco cardiovascular calculado baixo, porém com algumas condições que sabidamente elevam o risco (exemplos: LDL-c  $\geq$  160 mg/dL, histórico familiar de doença aterosclerótica cardiovascular prematura, elevação de PCRs e calcificação coronária significativa à tomografia computadorizada).<sup>3</sup>

### Conclusões

Em indivíduos saudáveis, em prevenção primária, o manejo do colesterol plasmático com base na V Diretriz Brasileira de Dislipidemias ou na diretriz norte-americana do ACC/AHA de 2013 pode variar substancialmente. Naqueles classificados como de risco intermediário ou alto pela V Diretriz Brasileira, é alta a proporção de indivíduos elegíveis para estatina segundo critérios baseados na diretriz brasileira, mas não de acordo com critérios baseados no documento norte-americano. Esse achado associa-se ao fato de a maioria dos indivíduos de risco intermediário ou alto pela diretriz brasileira apresentar risco calculado pelas PCE baixo, bem como ao fato de a maioria dos indivíduos classificados como de risco alto o ser devido à presença de fator agravante.

Os resultados podem colaborar para uma reflexão crítica das atuais diretrizes e para um contínuo aperfeiçoamento das recomendações. Além disso, para o médico assistencialista, os achados podem auxiliar no julgamento clínico e na tomada de decisões terapêuticas.

### Agradecimentos

Os autores agradecem a contribuição inestimável de Nea Miwa Kashiwagi, Clariana Vitoria Ramos, do Núcleo de Apoio à Pesquisa Cardiovascular (NAPEC), do corpo clínico e da equipe multiprofissional do Serviço de Check Up do Hospital Israelita Albert Einstein.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: Cesena FHY; Análise estatística: Cesena FHY, Bittencourt MS; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Laurinavicius AG, Valente VA, Conceição RD, Bittencourt MS, Santos RD.

### Potencial conflito de interesses

Dr. Fernando Henpin Yue Cesena recebeu honorários pela participação em estudo clínico patrocinado pela Sanofi. Dr. Antonio Gabriele Laurinavicius é empregado da Sanofi. Dr. Raul D. Santos recebe honorários pelas atividades de consultor e palestrante das empresas: Amgen, Astra Zeneca, Biolab, Boehringer Ingelheim, Cerenis, Genzyme, Eli-Lilly, Kowa, Akcea, Pfizer, Praxis, Sanofi Regeneron, Merck e Unilever. Os outros autores declaram não apresentar conflito de interesse.

### 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

- Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. 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.
- Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. [V Brazilian Guidelines on Dyslipidemias and Prevention of Atherosclerosis]. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(4 Suppl 1):1-20.
- Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2889-934. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(24):2812. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):3024-5.
- Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, Orringer CE, Bays HE, Jones PH, et al. National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1--full report. *J Clin Lipidol*. 2015;9(2):129-69.
- Ray KK, Kastelein JJ, Boekholdt SM, Nicholls SJ, Khaw KT, Ballantyne CM, et al. The ACC/AHA 2013 guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: the good the bad and the uncertain: a comparison with ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias 2011. *Eur Heart J*. 2014;35(15):960-8.

6. Anderson TJ, Grégoire J, Hegele RA, Couture P, Mancini GB, Mcpherson R, et al. 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol*. 2013;29(2):151-67.
7. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al; Authors/Task Force Members. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-81.
8. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2935-59. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):3026.
9. Katz M, Laurinavicius AG, Franco FG, Conceicao RD, Carvalho JA, Pesaro AE, et al. Calculated and perceived cardiovascular risk in asymptomatic subjects submitted to a routine medical evaluation: the perception gap. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(8):1076-82.
10. 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.
11. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366(9491):1059-62.
12. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly DD, DePalma SM, et al. 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statins Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68(1):92-125.
13. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FA, Bertolami MC, Afíune Neto A, Souza AD, et al. [IV Brazilian Guideline for dyslipidemia and atherosclerosis prevention: Department of Atherosclerosis of Brazilian Society of Cardiology]. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88 Suppl 1:2-19.
14. Bittencourt MS, Staniak HL, Pereira AC, Santos IS, Duncan BB, Santos RD, et al. Implications of the New US Cholesterol Guidelines in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Clin Cardiol*. 2016;39(4):215-22.
15. Vaucher J, Marques-Vidal P, Preisig M, Waeber G, Vollenweider P. Population and economic impact of the 2013 ACC/AHA guidelines compared with European guidelines to prevent cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2014;35(15):958-9.
16. Kavousi M, Leening MJ, Nanchen D, Greenland P, Graham IM, Steyerberg EW, et al. Comparison of application of the ACC/AHA guidelines, Adult Treatment Panel III guidelines, and European Society of Cardiology guidelines for cardiovascular disease prevention in a European cohort. *JAMA*. 2014;311(14):1416-23.
17. Hennessy DA, Bushnik T, Manuel DG, Anderson TJ. Comparing guidelines for statin treatment in Canada and the United States. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(7):pii: e001758.
18. Ridker PM, Cook NR. Statins: new American guidelines for prevention of cardiovascular disease. *Lancet*. 2013;382(9907):1762-5.
19. Muntner P, Colantonio LD, Cushman M, Goff DC, Howard G, Howard VJ, et al. Validation of the atherosclerotic cardiovascular disease Pooled Cohort risk equations. *JAMA*. 2014;311(14):1406-15.
20. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, et al; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380(9841):581-90.
21. Morgan DJ, Brownlee S, Leppin AL, Kressin N, Dhruva SS, Levin L, et al. Setting a research agenda for medical overuse. *BMJ*. 2015;351:h4534.

# Benefício Cardiovascular Esperado pela Redução do Colesterol Plasmático com ou sem Metas de LDL-C em Indivíduos Saudáveis de Risco Cardiovascular mais Elevado

*The Expected Cardiovascular Benefit of Plasma Cholesterol Lowering with or Without LDL-C Targets in Healthy Individuals at Higher Cardiovascular Risk*

Fernando Henpin Yue Cesena,<sup>1</sup> Antonio Gabriele Laurinavicius,<sup>1</sup> Viviane A. Valente,<sup>1</sup> Raquel D. Conceição,<sup>1</sup> Raul D. Santos,<sup>1,2</sup> Marcio S. Bittencourt,<sup>1,3</sup>

Hospital Israelita Albert Einstein;<sup>1</sup> Instituto do Coração (InCor) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo;<sup>2</sup> Hospital Universitário da Universidade de São Paulo;<sup>3</sup> São Paulo, SP – Brasil

## Resumo

**Fundamentos:** Há controvérsias sobre se o controle do colesterol plasmático deve ou não se basear em metas de concentração de colesterol LDL (LDL-c).

**Objetivos:** Comparar o impacto estimado de diferentes estratégias hipolipemiantes, baseadas ou não em metas de LDL-c, sobre o risco de eventos cardiovasculares maiores em uma população de risco cardiovascular mais elevado.

**Métodos:** Foram incluídos indivíduos consecutivamente submetidos a uma avaliação rotineira de saúde em um único centro e que apresentavam um risco em 10 anos de doença cardiovascular aterosclerótica (DCVAS)  $\geq 7,5\%$  ("pooled cohort equations", ACC/AHA, 2013). Para cada indivíduo, foram simuladas duas estratégias baseadas em meta de LDL-c ( $\leq 100$  mg/dL [ $E_{\text{meta-100}}$ ] ou  $\leq 70$  mg/dL [ $E_{\text{meta-70}}$ ]) e duas estratégias baseadas em redução percentual do LDL-c (30% [ $E_{30\%}$ ] ou 50% [ $E_{50\%}$ ]).

**Resultados:** Em 1.897 indivíduos ( $57 \pm 7$  anos, 96% homens, risco em 10 anos de DCVAS  $13,7 \pm 7,1\%$ ), o LDL-c seria reduzido de  $141 \pm 33$  mg/dL para  $99 \pm 23$  mg/dL na  $E_{30\%}$ ,  $71 \pm 16$  mg/dL na  $E_{50\%}$ ,  $98 \pm 9$  mg/dL na  $E_{\text{meta-100}}$  e  $70 \pm 2$  mg/dL na  $E_{\text{meta-70}}$ . O risco em 10 anos de DCVAS seria reduzido para  $8,8 \pm 4,8\%$  na  $E_{50\%}$  e para  $8,9 \pm 5,2\%$  na  $E_{\text{meta-70}}$ . O número de eventos cardiovasculares maiores prevenidos em 10 anos por 1.000 indivíduos seria de 32 na  $E_{30\%}$ , 31 na  $E_{\text{meta-100}}$ , 49 na  $E_{50\%}$  e 48 na  $E_{\text{meta-70}}$ . Em comparação com a  $E_{\text{meta-70}}$ , a  $E_{50\%}$  evitaria mais eventos no tercil inferior de LDL-c e menos eventos no tercil superior de LDL-c.

**Conclusões:** As abordagens hipolipemiantes mais agressivas simuladas neste estudo, com base em meta de LDL-c ou redução percentual, podem potencialmente prevenir cerca de 50% mais eventos cardiovasculares graves na população em comparação com os tratamentos menos intensivos. Os níveis basais de LDL-c determinam qual estratégia (baseada ou não em meta de LDL-c) é mais apropriada para cada indivíduo. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(6):518-525)

**Palavras-chave:** Colesterol de HDL / sangue; Colesterol de LDL / sangue; Hipercolesterolemia / sangue; Fatores de Risco; Doença da Artéria Coronariana.

## Abstract

**Background:** There is controversy whether management of blood cholesterol should be based or not on LDL-cholesterol (LDL-c) target concentrations.

**Objectives:** To compare the estimated impact of different lipid-lowering strategies, based or not on LDL-c targets, on the risk of major cardiovascular events in a population with higher cardiovascular risk.

**Methods:** We included consecutive individuals undergoing a routine health screening in a single center who had a 10-year risk for atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD)  $\geq 7.5\%$  (pooled cohort equations, ACC/AHA, 2013). For each individual, we simulated two strategies based on LDL-c target ( $\leq 100$  mg/dL [ $S_{\text{target-100}}$ ] or  $\leq 70$  mg/dL [ $S_{\text{target-70}}$ ]) and two strategies based on percent LDL-c reduction (30% [ $S_{30\%}$ ] or 50% [ $S_{50\%}$ ]).

**Results:** In 1,897 subjects ( $57 \pm 7$  years, 96% men, 10-year ASCVD risk  $13.7 \pm 7.1\%$ ), LDL-c would be lowered from  $141 \pm 33$  mg/dL to  $99 \pm 23$  mg/dL in  $S_{30\%}$ ,  $71 \pm 16$  mg/dL in  $S_{50\%}$ ,  $98 \pm 9$  mg/dL in  $S_{\text{target-100}}$  and  $70 \pm 2$  mg/dL in  $S_{\text{target-70}}$ . Ten-year ASCVD risk would be reduced to  $8.8 \pm 4.8\%$  in  $S_{50\%}$  and  $8.9 \pm 5.2\%$  in  $S_{\text{target-70}}$ . The number of major cardiovascular events prevented in 10 years per 1,000 individuals would be 32 in  $S_{30\%}$ , 31 in  $S_{\text{target-100}}$ , 49 in  $S_{50\%}$  and 48 in  $S_{\text{target-70}}$ . Compared with  $S_{\text{target-70}}$ ,  $S_{50\%}$  would prevent more events in the lower LDL-c tertile and fewer events in the higher LDL-c tertile.

**Conclusions:** The more aggressive lipid-lowering approaches simulated in this study, based on LDL-c target or percent reduction, may potentially prevent approximately 50% more hard cardiovascular events in the population compared with the less intensive treatments. Baseline LDL-c determines which strategy (based or not on LDL-c target) is more appropriate at the individual level. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(6):518-525)

**Keywords:** Cholesterol, HDL / blood; Cholesterol, LDL / blood; Hypercholesterolemia / blood; Risk Factors; Coronary Artery Disease.

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

**Correspondência:** Fernando Henpin Yue Cesena •

Avenida Brasil, 953. CEP 01431-000, Jardim América, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: fernando.cesena@einstein.br, cesenaf@gmail.com

Artigo recebido em 16/08/2016, revisado em 19/01/2017, aceito em 19/01/2017

DOI: 10.5935/abc.20170089

## Introdução

Reduzir os níveis de colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) é uma forma bem estabelecida de diminuir o risco de eventos cardiovasculares,<sup>1</sup> sendo que estratégias mais agressivas de redução do LDL-c são recomendadas para indivíduos com maior risco.<sup>2-7</sup> Não obstante, tanto a estratificação de risco quanto as recomendações para o controle da colesterolemia variam entre as diferentes diretrizes.<sup>2-7</sup>

Documentos mais recentes da Sociedade Europeia de Cardiologia,<sup>3</sup> da Sociedade Europeia de Aterosclerose,<sup>4</sup> da Associação Nacional de Lípidos dos EUA,<sup>5</sup> da Sociedade Cardiovascular Canadense,<sup>6</sup> e do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia<sup>7</sup> mantêm o princípio antigo de estabelecer metas de concentração de LDL-c de acordo com o risco absoluto de eventos cardiovasculares.

Em 2013, no entanto, a diretriz para manejo do colesterol do *American College of Cardiology* (ACC – Colégio Americano de Cardiologia) /*American Heart Association* (AHA – Associação Americana do Coração) alterou este conceito, abolindo as metas históricas de LDL-c e recomendando a prescrição de estatinas em intensidade moderada ou alta, de acordo com o risco absoluto esperado de eventos.<sup>2</sup>

É discutível se devemos buscar atingir metas de LDL-c ou prescrever estatinas em doses fixas visando uma redução percentual de LDL-c. Ademais, não há consenso sobre quão agressivas devem ser as estratégias de redução lipídica nas diferentes faixas de risco, e o benefício adicional de abordagens mais agressivas deve ser contrabalanceado por um maior risco de eventos adversos e custos mais altos.

A fim de abordar essas questões, o objetivo deste estudo foi comparar o impacto estimado de diferentes estratégias de redução do colesterol sobre o risco de eventos cardiovasculares maiores em sujeitos saudáveis de risco cardiovascular mais elevado. Especificamente, simulamos estratégias de redução do colesterol em diferentes intensidades baseadas em metas de LDL-c ou em redução percentual fixa.

## Métodos

### População e estimativa do risco cardiovascular

Os participantes foram selecionados de um grande banco de dados de indivíduos submetidos a avaliação rotineira de saúde no Centro de Medicina Preventiva do Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, Brasil, de janeiro de 2006 a junho de 2013. Os dados foram coletados prospectivamente de indivíduos consecutivos, predominantemente hígidos, que foram submetidos a entrevista com um clínico, exame físico, teste de esforço e coleta de sangue, entre vários procedimentos, como descrito anteriormente.<sup>8</sup> Também foram pesquisados antecedentes de eventos cardiovasculares e uso corrente de medicação. Foram analisadas glicemia e lipidemia de jejum, entre outros exames. Calculou-se o LDL-c através da equação de Friedewald,<sup>9</sup> exceto para os casos em que o nível de triglicérides era maior que 400 mg/dL, situação na qual o LDL-c foi medido por método direto.

Foram incluídos indivíduos com risco calculado em 10 anos de doença cardiovascular aterosclerótica (DCVAS)  $\geq 7.5\%$ , conforme a calculadora de risco do ACC/AHA de 2013, derivado das “pooled cohort equations”.<sup>10</sup> Esse método de avaliação de risco quantitativo prevê o risco em 10 anos de desenvolvimento de um primeiro evento cardiovascular, definido como infarto do miocárdio não fatal, morte por doença cardíaca coronariana ou AVC fatal ou não fatal entre pessoas não portadoras de doença cardiovascular.<sup>10</sup>

Os critérios de exclusão foram os seguintes:

- Indivíduos em prevenção secundária, definida como antecedente de DCVAS clínica, DCVAS subclínica considerada significativa pelo médico assistente, ou aneurisma de aorta;
- Uso corrente de medicação hipolipemiante;
- Presença de variável (is) fora da faixa recomendada para uso das “pooled cohort equations”: idade  $< 40$  anos ou  $> 79$  anos, colesterol total  $< 130$  mg/dL ou  $> 320$  mg/dL, colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-c)  $< 20$  mg/dL ou  $> 100$  mg/dL, ou pressão arterial sistólica  $< 90$  mmHg ou  $> 200$  mmHg;
- Dados faltantes não permitindo os cálculos necessários para a estimativa de risco ou benefício cardiovascular esperado.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, Brasil (CAAE: 53641916.9.0000.0071).

### Estratégias simuladas e premissas

Foram simuladas, para cada indivíduo, duas estratégias baseadas em meta de LDL-c ( $E_{\text{meta-100}}$  e  $E_{\text{meta-70}}$ ) e duas baseadas em redução percentual fixa do LDL-c ( $E_{30\%}$  e  $E_{50\%}$ ). A Tabela 1 mostra os tratamentos simulados e o LDL-c final esperado após adoção de cada estratégia. Nas estratégias com meta de LDL-c, para refletir a prática clínica usual, assumiu-se que a medicação somente seria prescrita se o LDL-c estivesse pelo menos 20% acima da meta, e o tratamento medicamentoso reduziria o LDL-c em pelo menos 30%. Nas estratégias baseadas em redução percentual, só seria prescrita medicação se o LDL-c inicial fosse  $\geq 70$  mg/dL, conforme recomendação da diretriz do ACC/AHA de 2013.<sup>2</sup>

### Estimativa de redução do risco cardiovascular

A variação esperada do LDL-c nos permitiu estimar a redução absoluta do risco cardiovascular para cada indivíduo em cada uma das estratégias simuladas. Para tais cálculos, consideramos uma redução de 22% no risco relativo (razão de risco [RR] igual a 0,78) de eventos cardiovasculares maiores para cada 39 mg/dL (1 mmol/L) de LDL-c diminuído, com base na meta-análise da *Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration*.<sup>1</sup> Assim sendo, se o LDL-c diminui em 78 mg/dL (2 mmol/L), espera-se uma redução de 39% no risco relativo ( $RR = 0,78 \times 0,78 = 0,61$ ). Se o LDL-c reduz em 117 mg/dL (3 mmol/L), espera-se que o risco relativo diminua em 53% ( $RR = 0,78 \times 0,78 \times 0,78 = 0,47$ ).<sup>1</sup> Portanto, o risco cardiovascular final foi determinado pela seguinte fórmula:

**Tabela 1 – Tratamentos simulados e LDL-c final esperado, de acordo com as estratégias e LDL-c inicial**

| Estratégia     | LDL-c basal | Tratamento              | LDL-c final                       |
|----------------|-------------|-------------------------|-----------------------------------|
| $E_{30\%}$     | < 70 mg/dL  | Nenhum                  | = LDL-c basal                     |
|                | ≥ 70 mg/dL  | Redução de 30% do LDL-c | = LDL-c basal – 30%               |
| $E_{50\%}$     | < 70 mg/dL  | Nenhum                  | = LDL-c basal                     |
|                | ≥ 70 mg/dL  | Redução de 50% do LDL-c | = LDL-c basal – 50%               |
| $E_{meta-100}$ | < 120 mg/dL | Nenhum                  | = LDL-c basal                     |
|                | ≥ 120 mg/dL | Redução ≥ 30% do LDL-c  | = LDL-c basal – 30% ou 100 mg/dL* |
| $E_{meta-70}$  | < 84 mg/dL  | Nenhum                  | = LDL-c basal                     |
|                | ≥ 84 mg/dL  | Redução ≥ 30% do LDL-c  | = LDL-c basal – 30% ou 70 mg/dL*  |

\* Foi considerado o valor mais baixo.

$$\text{Risco cardiovascular final} = \text{risco cardiovascular inicial} \times 0,78^n,$$

onde  $n$  é a quantidade de redução de LDL-c expressa em mmol/L, e o risco cardiovascular inicial é o risco de DCVAS derivado das “pooled cohort equations”.<sup>10</sup> Calculadoras de risco contemporâneas e estudos de custo-benefício também utilizam os resultados do CTT para estimar os benefícios do tratamento hipolipemiante.<sup>11-14</sup>

O número de eventos prevenidos em 10 anos por 1.000 indivíduos designados para uma estratégia simulada foi calculado dividindo-se 1.000 pelo número necessário para tratar (NNT), que foi calculado diretamente como a recíproca da diferença absoluta entre os riscos cardiovasculares inicial e final. Os cálculos também foram realizados para subgrupos definidos pela concentração inicial de LDL-c.

## Análises estatísticas

As variáveis categóricas foram apresentadas como proporções, sendo utilizado o teste do qui quadrado para as comparações. Assumiu-se que as variáveis contínuas tinham distribuição normal devido ao grande tamanho amostral, sendo apresentadas como médias e desvios padrões. As diferentes estratégias para redução do colesterol foram comparadas através de modelos de efeitos mistos multiníveis com ajuste de Bonferroni para comparações múltiplas. As análises foram realizadas através do programa Stata versão 13.0. Valores de  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos.

## Resultados

### População do estudo

De uma população inicial de 24.874 indivíduos, foram primeiramente excluídos 171 (0,7%) sujeitos com antecedente clínico de DCVAS, DCVAS subclínica significativa ou aneurisma de aorta. Entre 24.712 indivíduos em prevenção primária para DCVAS, excluímos 22.156 (89,7%) que apresentavam risco em 10 anos para DCVAS < 7,5%. Dos 2.556 indivíduos restantes, todos com risco em 10 anos para DCVAS ≥ 7,5%,

foram excluídos 545 (21,3%) que estavam fazendo uso de drogas hipolipemiantes. A população final do estudo consistiu de 1.897 indivíduos (7,6% da população inicial, Figura 1).

### Característica basais

As características basais dos sujeitos do estudo são mostradas na Tabela 2. A idade média foi de  $57 \pm 7$  anos, 96% eram do sexo masculino, predominantemente brancos, e o risco médio em 10 anos para DCVAS foi de  $13,7 \pm 7,1\%$ .

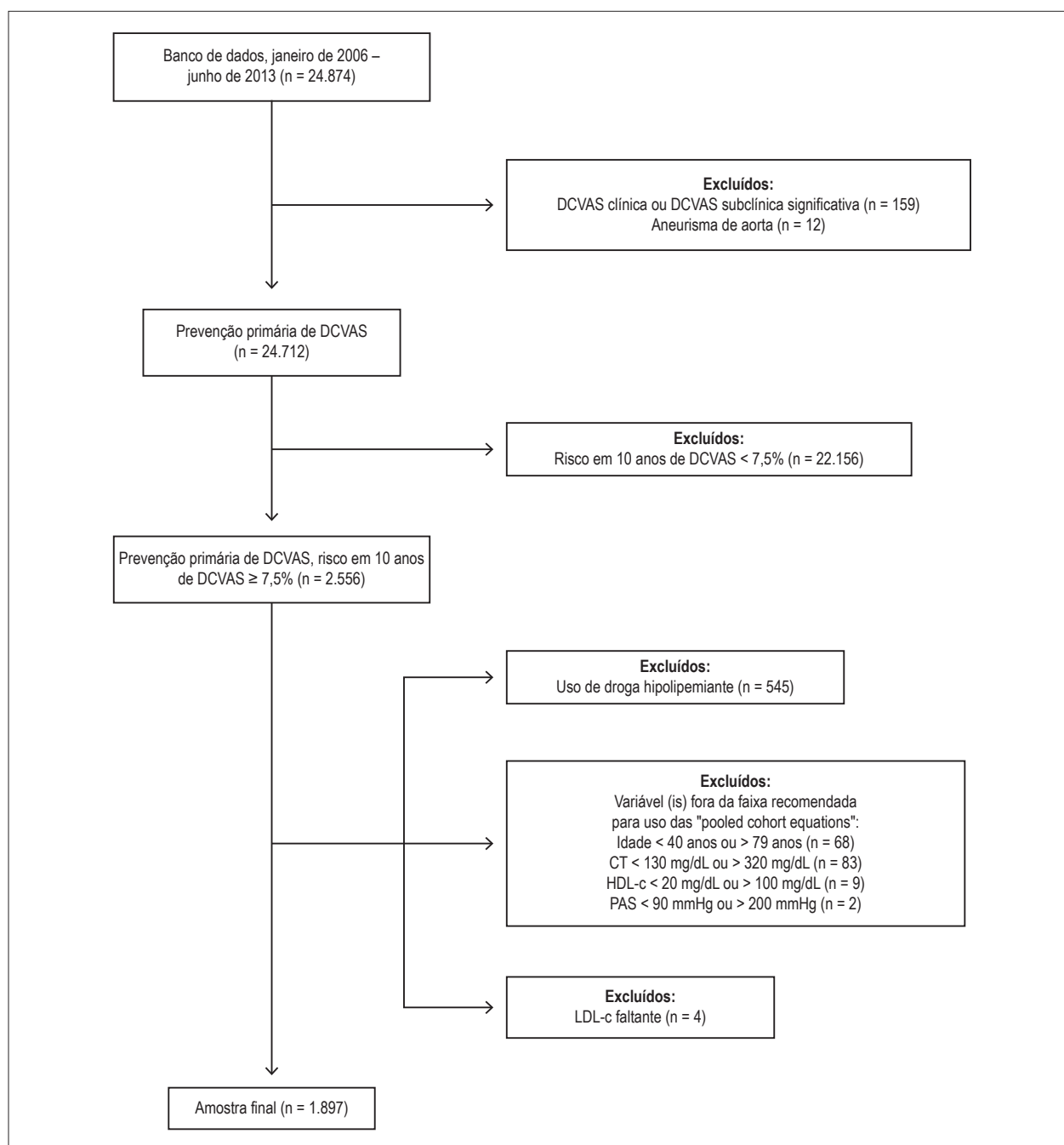
### Uso de medicação

De acordo com os limiares de LDL-c para prescrição de medicação mostrados na Tabela 1, a porcentagem de indivíduos recebendo drogas hipolipemiantes seria de 99% nas estratégias  $E_{30\%}$  e  $E_{50\%}$ , 74% na  $E_{meta-100}$  e 96% na  $E_{meta-70}$  ( $p < 0,001$ ).

### Reduções esperadas do LDL-c e do risco cardiovascular absoluto

O LDL-c médio atingido na população seria significativamente menor se os participantes fossem submetidos a qualquer das estratégias mais agressivas ( $E_{50\%}$  ou  $E_{meta-70}$ ), em comparação com as abordagens menos intensas ( $E_{30\%}$  e  $E_{meta-100}$ ) (Figura 2A). A adoção das estratégias  $E_{50\%}$  e  $E_{meta-70}$  resultaria em um LDL-c médio numericamente comparável na população ( $71 \pm 16$  mg/dL e  $70 \pm 2$  mg/dL, respectivamente,  $p = 0,039$ ). Além disso, o LDL-c médio final na população seria comparável entre as estratégias  $E_{30\%}$  e  $E_{meta-100}$  ( $99 \pm 23$  mg/dL e  $98 \pm 9$  mg/dL, respectivamente,  $p = 0,171$ ). É interessante notar que o padrão de distribuição do LDL-c na população seria muito diferente de acordo com a estratégia, com uma distribuição mais dispersa nas abordagens baseadas em redução percentual em comparação com as modalidades baseadas em meta de concentração (Figura 2A).

Paralelamente à redução do LDL-c, as estratégias  $E_{50\%}$  e  $E_{meta-70}$  diminuiriam de forma semelhante o risco cardiovascular médio da população (para  $8,8 \pm 4,8\%$  e  $8,9 \pm 5,2\%$ , respectivamente,  $p = 1,000$ ), ao passo que tanto a  $E_{30\%}$  quanto a  $E_{meta-100}$  reduziram o risco cardiovascular médio a um nível comparável ( $10,5 \pm 5,6\%$  e  $10,6 \pm 6,1\%$ , respectivamente,  $p = 0,090$ ). O risco cardiovascular final esperado nas estratégias mais agressivas seria significativamente menor que o risco previsto nas abordagens menos intensas (Figura 2B).



**Figura 1** – Fluxograma esquemático mostrando os indivíduos incluídos e excluídos. DCVAS: doença cardiovascular aterosclerótica; PAS: pressão arterial sistólica; CT: colesterol total.

O número de eventos cardiovasculares maiores prevenidos em 10 anos por 1.000 indivíduos designados para a estratégia seria de 32 na  $E_{30\%}$ , 31 na  $E_{meta-100}$ , 49 na  $E_{50\%}$  e 48 na  $E_{meta-70}$ .

Apesar de resultar em valores médios semelhantes de LDL-c e risco cardiovascular finais, as estratégias mais agressivas ( $E_{50\%}$  e  $E_{meta-70}$ ) seriam bastante diferentes em relação à forma como a colesterolemia é tratada na população. De fato, a porcentagem de indivíduos atingindo LDL-c  $\leq 70$  mg/dL seria de 98% na  $E_{meta-70}$ , mas de apenas 49% na  $E_{50\%}$  ( $p < 0,001$ ).

Por outro lado, enquanto 99% dos sujeitos reduziriam o LDL-c em 50% na  $E_{50\%}$ , esta proporção seria de apenas 52% na  $E_{meta-70}$  ( $p < 0,001$ ).

#### Influência do LDL-c basal sobre a redução prevista de risco absoluto

Espera-se que a superioridade de uma estratégia baseada em meta de LDL-c em relação à redução percentual ou vice-versa seja dependente dos níveis basais de LDL-c.

Tabela 2 – Características basais dos participantes

| Característica               | Valor      |
|------------------------------|------------|
| Sexo masculino               | 1.827 (96) |
| Idade, anos                  | 57 ± 7     |
| Colesterol total, mg/dL      | 221 ± 36   |
| LDL-c, mg/dL                 | 141 ± 33   |
| HDL-c, mg/dL                 | 43 ± 10    |
| Triglicérides, mg/dL         | 190 ± 120  |
| Glicemia, mg/dL              | 102 ± 29   |
| Diabetes mellitus            | 208 (11)   |
| Hipertensão arterial         | 749 (40)   |
| Tabagismo                    | 590 (31)   |
| IMC, kg/m <sup>2</sup>       | 28,4 ± 4,0 |
| Risco em 10 anos de DCVAS, % | 13,7 ± 7,1 |

Valores expressos como média ± DP ou n (%). IMC: índice de massa corporal; DCVAS: doença cardiovascular aterosclerótica.

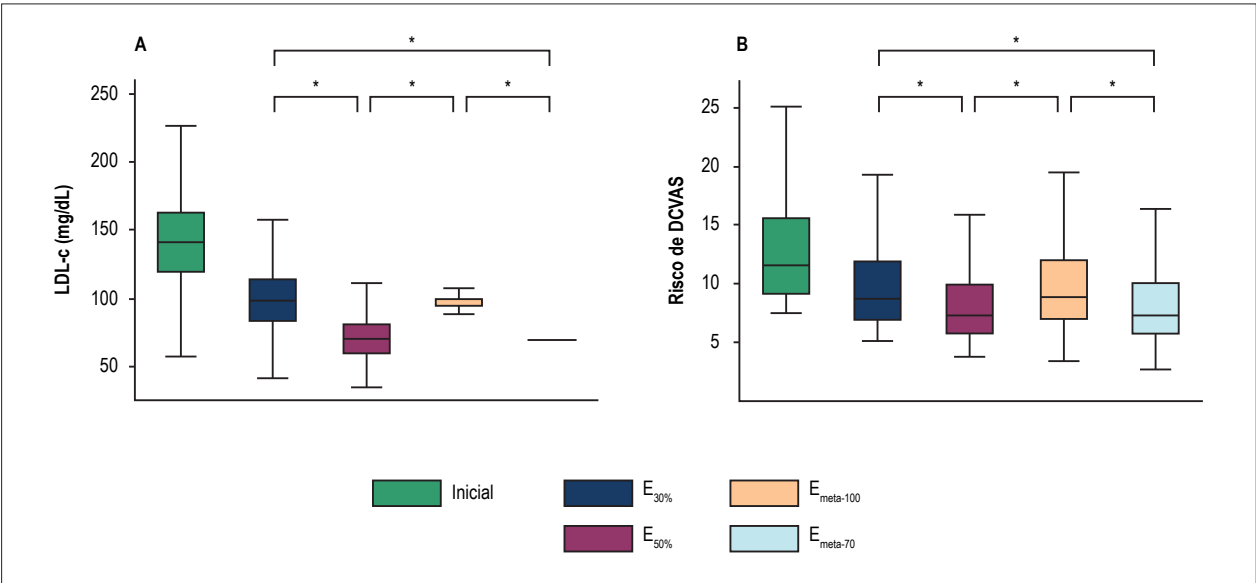


Figura 2 – Distribuição do LDL-c (A) e risco em 10 anos para doença cardiovascular aterosclerótica (B) na condição basal e de acordo com a estratégia simulada. DCVAS: doença cardiovascular aterosclerótica. \*  $p < 0,001$ .

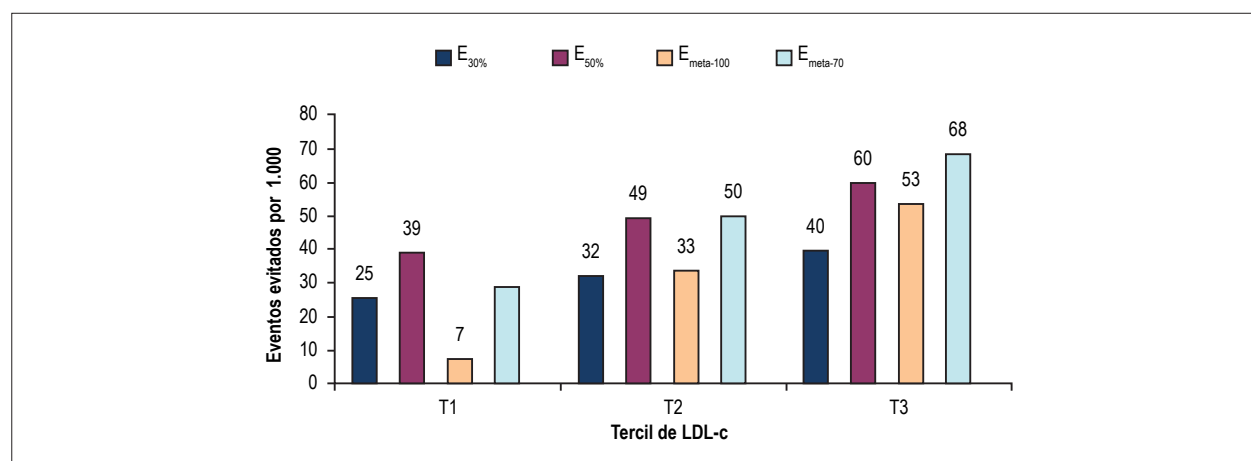
No tercil intermediário de LDL-c de nossa população, as estratégias E<sub>30%</sub> e E<sub>meta-100</sub> preveniriam um número comparável de eventos, enquanto que a E<sub>50%</sub> e a E<sub>meta-70</sub> também seriam igualmente eficazes na redução de eventos cardiovasculares (Figura 3). As estratégias mais agressivas preveniriam cerca de 50% mais eventos cardiovasculares graves do que as modalidades menos agressivas (Figura 3).

Indivíduos com menor LDL-c se beneficiariam mais da estratégia E<sub>30%</sub> do que da E<sub>meta-100</sub> e mais da estratégia E<sub>50%</sub> do que da E<sub>meta-70</sub>. No tercil inferior de LDL-c, em comparação com a E<sub>meta-70</sub> a E<sub>50%</sub> preveniria 39% mais eventos cardiovasculares graves (Figura 3).

Em indivíduos com níveis mais altos de LDL-c, a estratégia E<sub>meta-100</sub> preveniria mais eventos do que a E<sub>30%</sub> e a E<sub>meta-70</sub> preveniria 13% mais eventos cardiovasculares em comparação com a E<sub>50%</sub> (Figura 3).

### Discussão

O presente estudo enfatiza aspectos relevantes do controle da colesterolemia em indivíduos de risco cardiovascular mais alto: (1) o benefício cardiovascular na população seria semelhante para uma estratégia baseada em redução de 50% do LDL-c ou em uma meta de LDL-c  $\leq 70$  mg/dL;



**Figura 3** – Número estimado de eventos prevenidos em 10 anos por 1.000 indivíduos designados para a estratégia simulada, de acordo com o LDL-c basal (tercil inferior [T1]: <129 mg/dL; tercil intermediário [T2]: 129-155 mg/dL; tercil superior [T3]: >155 mg/dL).

(2) o benefício cardiovascular também seria semelhante para uma estratégia baseada em redução de 30% do LDL-c ou em uma meta de LDL-c  $\leq 100$  mg/dL; (3) as estratégias de redução do LDL-c baseadas em metas de concentração ou redução percentual podem promover benefícios cardiovasculares totais semelhantes, apesar de resultarem em diferentes padrões de distribuição de LDL-c na população; (4) as modalidades mais agressivas (baseadas em uma redução de 50% do LDL-c ou em uma meta de LDL-c  $\leq 70$  mg/dL) evitariam cerca de 50% mais eventos cardiovasculares graves do que os tratamentos menos agressivos; (5) os níveis iniciais de LDL-c determinam que tipo de tratamento (baseado na meta de concentração ou redução percentual) preveniria mais eventos cardiovasculares.

Desde a publicação das diretrizes para manejo do colesterol do ACC/AHA de 2013,<sup>2</sup> que recomendam uma mudança da estratégia de “tratar para a meta” para uma estratégia baseada na dose de estatina, um intenso debate tem ocorrido tanto dentro quanto fora dos EUA.<sup>15-17</sup> Na ausência de ensaios clínicos randomizados comparando diretamente os resultados de estratégias diferentes com ou sem metas de concentração de LDL-c, simulações podem ser úteis no fornecimento de informações que possam ajudar a orientar o tratamento e desenvolver diretrizes.

Ao recomendarem metas de concentração de LDL-c, as diretrizes divergem quanto à meta para indivíduos em prevenção primária com maior risco cardiovascular (< 70 mg/dL,<sup>3,4,7</sup> < 77 mg/dL<sup>6</sup> ou < 100 mg/dL<sup>5</sup>). Uma meta agressiva de LDL-c (< 70 mg/dL) para esses pacientes tem o respaldo da meta-análise CTT,<sup>1</sup> bem como da extrapolação de subanálises de ensaios clínicos randomizados em pacientes portadores de doença cardiovascular.<sup>18,19</sup> Assim sendo, nosso estudo, que é baseado em premissas derivadas do estudo CTT,<sup>1</sup> mostrou uma diferença robusta entre atingir LDL-c  $\leq 70$  mg/dL ou  $\leq 100$  mg/dL. Este achado, no entanto, contrasta com os de um estudo populacional recente que relatou não haver nenhum benefício adicional ao se atingir LDL-c 70 mg/dL ou menos em indivíduos com cardiopatia isquêmica estável em uso de estatinas.<sup>20</sup>

Uma das maiores críticas ao abandono de metas de níveis de LDL-c é a possibilidade de subtratar indivíduos com LDL-c basal mais alto. De fato, sujeitos com LDL-c > 140 mg/dL não atingirão 70 mg/dL mesmo se reduzirem o LDL-c em 50%, aproximadamente a redução média esperada com estatinas de alta potência. Em nossas simulações, este fenômeno não foi desprezível, uma vez que mais da metade da população do estudo simulada para uma redução de 50% do LDL-c não atingiria LDL-c  $\leq 70$  mg/dL. Este resultado se compara aos de uma meta-análise de estudos sobre estatinas que mostrou que mais de 40% dos sujeitos designados para tratamento com altas doses de estatina não atingiram a meta de LDL-c < 70 mg/dL.<sup>21</sup> Nesse sentido, vale observar que o consenso de especialistas publicado recentemente pelo ACC afirma que uma droga além da estatina (ezetimiba) pode ser considerada na prevenção primária de pacientes com risco em 10 anos de DCVAS  $\geq 7.5\%$  e marcadores de alto risco que não atingem LDL-c < 100 mg/dL com a dose máxima tolerada de estatina.<sup>22</sup>

Por outro lado, sob uma estratégia baseada em meta de LDL-c, muitos indivíduos com LDL-c basal na faixa mais baixa não necessitariam de estatinas em altas doses para atingir a meta lipídica. Esses indivíduos também podem ser considerados subtratados, uma vez que as estatinas em alta dose promoveriam uma maior queda absoluta de LDL-c e redução mais intensa do risco cardiovascular. Nossos dados demonstram que esta situação não deve ser subestimada. De fato, corroborando plenamente nossos resultados, as diretrizes europeias recentemente publicadas recomendam, para pacientes com risco muito alto, uma meta de LDL-c < 70 mg/dL ou uma redução de pelo menos 50% se o LDL-c estiver entre 70 e 135 mg/dL.<sup>3,4</sup>

A importância de uma redução percentual de LDL-c também tem o apoio de uma publicação recente de Bangalore et al.<sup>23</sup> Em uma grande coorte de pacientes incluídos em ensaios randomizados, os autores relataram que a redução percentual de LDL-c agregou valor prognóstico sobre a dose de estatina e níveis atingidos de LDL-c, mas o LDL-c alcançado não proporcionou valor prognóstico adicional sobre a dose de estatina e a redução percentual de LDL-c.<sup>23</sup>

Portanto, o presente estudo apoia o tratamento com metas agressivas de níveis de LDL-c para indivíduos com concentrações plasmáticas de LDL-C relativamente mais altas e a prescrição de altas doses de estatina, objetivando uma maior redução percentual de LDL-c para aqueles com um LDL-c relativamente mais baixo. Nossos dados sugerem que o debate “com ou sem meta” deve mudar para uma discussão mais ampla sobre como personalizar o controle da colesterolemia, a fim de minimizar o impacto da doença cardiovascular na população.

### Limitações

Este estudo possui várias limitações inerentes a análises de simulação. Tivemos que fazer algumas suposições arbitrariamente e não podemos excluir a possibilidade de resultados diferentes, caso fossem utilizadas outras premissas. Também simulamos reduções de 30% e 50% de LDL-c como estratégias aproximadamente representativas, respectivamente, de tratamento com estatinas de moderada e alta intensidades. É amplamente sabido, no entanto, que há uma variabilidade interindividual substancial na resposta ao tratamento com estatinas.<sup>21,24,25</sup>

A população estudada foi quase exclusivamente composta por indivíduos do sexo masculino devido às características intrínsecas do serviço preventivo onde os dados foram coletados, o qual é predominantemente frequentado por executivos. Resultados diferentes podem ser observados em populações com uma proporção mais equilibrada de homens/mulheres. Também há que se considerar aspectos étnicos, uma vez que estudamos uma população quase que exclusivamente branca. É importante observar que prevemos que os resultados podem variar significativamente de acordo com o LDL-c médio na população. Portanto, não podemos extrapolar nossos achados para outras comunidades.

### Conclusões

Num estudo de simulação baseado em indivíduos do mundo real considerados de risco mais elevado para eventos cardiovasculares, observamos que as estratégias para redução do LDL-c baseadas em meta de concentração ou redução percentual podem promover benefícios cardiovasculares globais semelhantes, apesar de resultarem em diferentes padrões de distribuição de LDL-c na população.

É importante salientar que ambas as abordagens agressivas simuladas ( $E_{50\%}$  e  $E_{meta-70}$ ) têm o potencial de prevenir cerca de

50% mais eventos cardiovasculares graves na população em comparação aos tratamentos menos intensivos ( $E_{30\%}$  e  $E_{meta-100}$ ).

No entanto, essas estratégias podem ser muito diferentes no nível individual, dependendo do LDL-c basal. Uma estratégia agressiva baseada em metas é a melhor opção quando o LDL-c é relativamente alto, ao passo que a redução percentual de LDL-c mostra-se superior quando o LDL-c é relativamente baixo.

### Agradecimentos

A assistência editorial foi apoiada pela Sanofi. Os autores agradecem a contribuição de Nea Miwa Kashiwagi, de Clariana Vitoria Ramos, de Marcelo Katz, de Rodrigo Ruscitto, dos médicos e da equipe multidisciplinar do Centro de Medicina Preventiva do Hospital Israelita Albert Einstein.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: Cesena FHY; Análise estatística: Cesena FHY, Bittencourt MS; Obtenção de financiamento: Laurinavicius AG; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Laurinavicius AG, Valente VA, Conceição RD, Bittencourt MS, Santos RD.

### Potencial conflito de interesses

Dr. Fernando Henpin Yue Cesena recebeu honorários por participar de estudo financiado pela Sanofi, Dr. Antonio Gabriele Laurinavicius é funcionário da Sanofi e Dr. Raul D. Santos recebeu honorários por atividades de consultoria e palestrante da Amgen, Astra Zeneca, Biobab, Boehringer Ingelheim, Cerenis, Genzyme, Eli-Lilly, Kowa, Akcea, Pfizer, Praxis, Sanofi Regeneron, Merck, e Unilever. Todos os outros autores declaram não haver conflito de interesse.

### Fontes de financiamento

A assistência editorial foi apoiada pela Sanofi.

### Vinculação acadêmica

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

### Referências

1. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. 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.
2. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA Guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on
- Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2889-934. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(24):2812. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):3024-5.
3. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al; Authors/Task Force Members. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-81.

## Artigo Original

4. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al; Authors/Task Force Members.; Additional Contributor. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999-3058.
5. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, Orringer CE, Bays HE, Jones PH, et al. National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1--full report. *J Clin Lipidol*. 2015;9(2):129-69.
6. Anderson TJ, Grégoire J, Pearson GJ, Barry AR, Couture P, Dawes M, et al. 2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. *Can J Cardiol*. 2016;32(11):1263-82.
7. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. [V Brazilian guidelines on dyslipidemias and prevention of atherosclerosis]. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(4 Suppl 1):1-20.
8. Katz M, Laurinavicius AG, Franco FG, Conceicao RD, Carvalho JA, Pesaro AE, et al. Calculated and perceived cardiovascular risk in asymptomatic subjects submitted to a routine medical evaluation: the perception gap. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(8):1076-82.
9. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18(6):499-502.
10. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2935-59. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):3026.
11. Lloyd-Jones DM, Huffman MD, Karmali KN, Sanghavi DM, Wright JS, Pelsler C, et al. Estimating longitudinal risks and benefits from cardiovascular preventive therapies among medicare patients: the Million Hearts Longitudinal ASCVD Risk Assessment Tool. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Oct 28 [Epub ahead of print].
12. Deanfield J, Sattar N, Simpson I, Wood D, Bradbury K, Fox K, et al; JBS3 Board. Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3). *Heart*. 2014;100 Suppl:ii1-ii67.
13. Pandya A, Sy S, Cho S, Weinstein MC, Gaziano TA. Cost-effectiveness of 10-year risk thresholds for initiation of statin therapy for primary prevention of cardiovascular disease. *JAMA*. 2015;314(2):142-50. Erratum in: *JAMA*. 2015;314(15):1647.
14. Galper BZ, Wang YC, Einstein AJ. Strategies for primary prevention of coronary heart disease based on risk stratification by the ACC/AHA Lipid Guidelines, ATP III Guidelines, Coronary Calcium Scoring, and C-Reactive Protein, and a Global Treat-All Strategy: a comparative--effectiveness modeling study. *PLoS One*. 2015;10(9):e0138092.
15. Martin SS, Abd TT, Jones SR, Michos ED, Blumenthal RS, Blaha MJ. 2013 ACC/AHA cholesterol treatment guideline: what was done well and what could be done better. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(24):2674-8.
16. Ray KK, Kastelein JJ, Boekholdt SM, Nicholls SJ, Khaw KT, Ballantyne CM, et al. The ACC/AHA 2013 guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: the good the bad and the uncertain: a comparison with ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias 2011. *Eur Heart J*. 2014;35(15):960-8.
17. Muller-Wieland D, Assmann G, Carmena R, Davignon J, von Eckardstein A, Farinero E, et al. Treat-to-target versus dose-adapted statin treatment of cholesterol to reduce cardiovascular risk. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(3):275-81.
18. LaRosa JC, Grundy SM, Kastelein JJ, Kostis JB, Greten H; Treating to New Targets (TNT) Steering Committee and Investigators. Safety and efficacy of Atorvastatin-induced very low-density lipoprotein cholesterol levels in Patients with coronary heart disease (a post hoc analysis of the treating to new targets [TNT] study). *Am J Cardiol*. 2007;100(5):747-52.
19. Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA, Ray KK, Pfeffer MA, Braunwald E. Can low-density lipoprotein be too low? The safety and efficacy of achieving very low low-density lipoprotein with intensive statin therapy: a PROVE IT-TIMI 22 substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(8):1411-6. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(2):472.
20. Leibowitz M, Karpati T, Cohen-Stavi CJ, Feldman BS, Hoshen M, Bitterman H, et al. Association between achieved low-density lipoprotein levels and major adverse cardiac events in patients with stable ischemic heart disease taking statin treatment. *JAMA Intern Med*. 2016;176(8):1105-13.
21. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarencio P, Pedersen TR, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(5):485-94.
22. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly DD, DePalma SM, et al; Writing Committee. 2016 ACC Expert Consensus decision pathway on the role of non-statin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(1):92-125.
23. Bangalore S, Fayyad R, Kastelein JJ, Laskey R, Amarencio P, DeMicco DA, et al. 2013 Cholesterol guidelines revisited: percent LDL cholesterol reduction or attained LDL cholesterol level or both for prognosis? *Am J Med*. 2016;129(4):384-91.
24. Postmus I, Trompet S, Deshmukh HA, Barnes MR, Li X, Warren HR, et al. Pharmacogenetic meta-analysis of genome-wide association studies of LDL cholesterol response to statins. *Nat Commun*. 2014;5:5068.
25. Ridker PM, Mora S, Rose L; JUPITER Trial Study Group. Percent reduction in LDL cholesterol following high-intensity statin therapy: potential implications for guidelines and for the prescription of emerging lipid-lowering agents. *Eur Heart J*. 2016;37(17):1373-9.

Lançamento

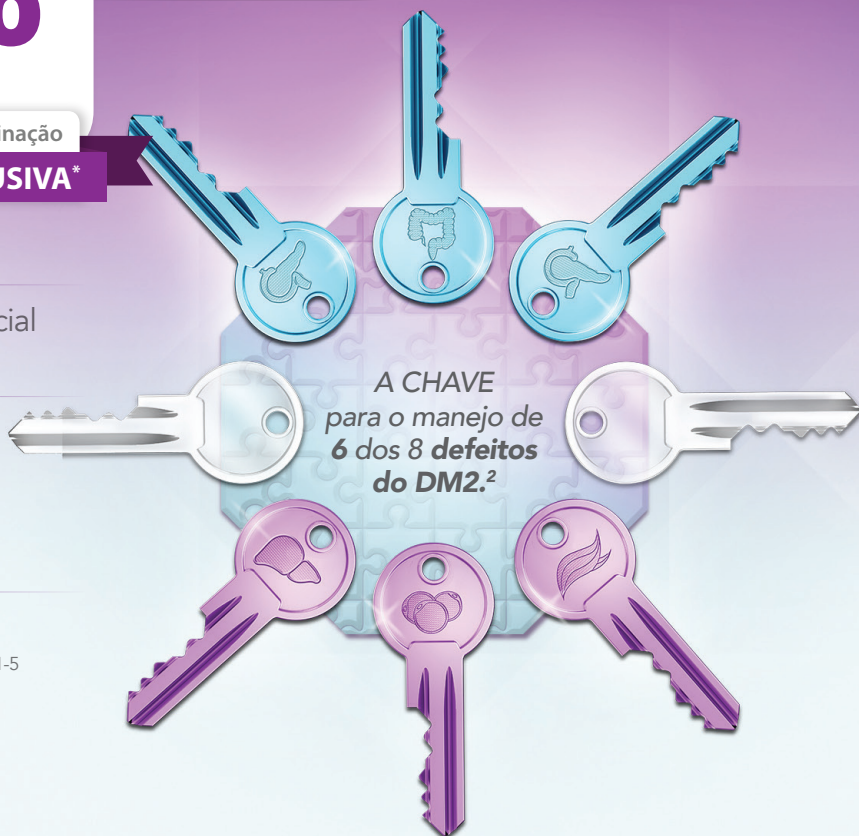
# Nesina Pio\*

alogliptina+pioglitazona

Combinação  
**EXCLUSIVA\***

Agora em  
combinação  
com Pioglitazona<sup>1</sup>

- \* **Redução rápida** e potente da HbA1c<sup>3\*\*</sup>
- \* **Eficácia** em terapia de combinação inicial ou em adição a metformina<sup>3-5\*\*\*</sup>
- \* **Mecanismo de ação complementar:**
  - Melhora a função das células  $\beta^4$
  - Melhora a resistência insulínica<sup>4</sup>
  - Retarda o uso da insulina<sup>5\*\*\*\*</sup>
- \* **Comodidade posológica:** Sinergia de ação com um único comprimido ao dia<sup>1-5</sup>



Sinergia de ação em  
um **ÚNICO** comprimido<sup>1-5</sup>



**POSOLOGIA CÔMODA<sup>1</sup>**  
1x ao dia



**PREÇO ACESSÍVEL**

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

**Caixas com  
30 comprimidos<sup>1</sup>**

\* 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<sup>®</sup> [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  $\beta$ -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



# Padrão Lipídico Discordante e Placa Aterosclerótica Carotídea. Importância do Colesterol Remanescente

*Discordant Lipid Pattern and Carotid Atherosclerotic Plaque. Importance of Remnant Cholesterol*

Walter Masson,<sup>1,2</sup> Martín Lobo,<sup>2</sup> Graciela Molinero,<sup>2</sup> Daniel Siniawski<sup>1,2</sup>

Hospital Italiano de Buenos Aires, Servicio de Cardiología;<sup>1</sup> Consejo de Epidemiología. Sociedad Argentina de Cardiología<sup>2</sup> - Argentina

## Resumo

**Fundamento:** Indivíduos com níveis de não HDL-C excedendo em 30 mg/dl aqueles de LDL-C (discordância lipídica) ou com altos níveis de colesterol remanescente poderiam ter maior risco cardiovascular residual.

**Objetivos:** 1) determinar a prevalência de discordância lipídica em uma população de prevenção primária e analisar as variáveis clínicas com ela associadas; 2) investigar a associação de discordância lipídica e colesterol remanescente calculado com a presença de placa carotídea.

**Métodos:** Pacientes de prevenção primária sem diabetes ou sem terapia hipolipemiante foram incluídos. Independentemente do nível de LDL-C, definiu-se “discordância lipídica” como um valor de não HDL-C excedendo em 30 mg/dl aquele de LDL-C. Calculou-se o colesterol remanescente como colesterol total menos HDL-C menos LDL-C na presença de triglicerídeos < 4,0 mmol/l. Usou-se ultrassom para avaliar a presença de placa carotídea. Modelos de regressão logística múltipla foram construídos.

**Resultados:** Este estudo incluiu 772 pacientes (idade média, 52 ± 11 anos; 66% mulheres). A prevalência de discordância lipídica foi de 34%. Sexo masculino e índice de massa corporal mostraram associação independente com padrão lipídico discordante. A prevalência de placa carotídea foi maior em indivíduos com discordância lipídica (40,2% vs. 29,2; p = 0,002). A análise multivariada mostrou associação do padrão lipídico discordante com maior probabilidade de placa carotídea (OR: 1,58; IC95%: 1,08-2,34; p = 0,02). Da mesma forma, identificou-se uma significativa associação entre colesterol remanescente calculado e placa carotídea.

**Conclusão:** Discordância lipídica e presença de nível mais alto de colesterol remanescente calculado acham-se associados com aterosclerose subclínica. Nossos achados podem ser usados para aprimorar a avaliação de risco cardiovascular residual. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(6):526-532)

**Palavras-chave:** Aterosclerose / complicações; Placa Aterosclerótica; Artérias Carótidas; LDL-Colesterol; Lipoproteínas LDL; VLDL-Colesterol.

## Abstract

**Background:** Subjects with levels of non-HDL-C 30 mg/dL above those of LDL-C (lipid discordance) or with high remnant cholesterol levels could have a greater residual cardiovascular risk.

**Objectives:** 1) To determine the prevalence of lipid discordance in a primary prevention population and analyze the clinical variables associated with it; 2) To investigate the association between lipid discordance and remnant cholesterol with the presence of carotid plaque.

**Methods:** Primary prevention patients without diabetes or lipid-lowering therapy were included. Regardless of the LDL-C level, we define “lipid discordance” if the non-HDL-C value exceeded 30 mg/dL that of LDL-C. Remnant cholesterol was calculated as total cholesterol minus HDL-C minus LDL-C when triglycerides were < 4.0 mmol/L. Ultrasound was used to assess carotid plaque occurrence. Multiple regression logistic models were performed.

**Results:** The study included 772 patients (mean age 52 ± 11 years, 66% women). The prevalence of lipid discordance was 34%. Male sex and body mass index were independently associated with discordant lipid pattern. The prevalence of carotid plaque was higher in subjects with lipid discordance (40.2% vs. 29.2, p = 0.002). The multivariate analysis showed that the discordant lipid pattern was associated with the greater probability of carotid plaque (OR 1.58, 95% CI 1.08-2.34, p = 0.02). Similarly, a significant association between calculated remnant cholesterol and carotid plaque was found.

**Conclusion:** Lipid discordance and presence of a higher level of calculated remnant cholesterol are associated with subclinical atherosclerosis. Our findings could be used to improve the residual cardiovascular risk evaluation. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(6):526-532)

**Keywords:** Atherosclerosis / complications; Plaque, Atherosclerotic; Carotid Arteries; Cholesterol, LDL; Lipoproteins, LDL; Cholesterol, VLDL.

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

Correspondência: Walter Masson •

Gascon, 450, 1416, Ciudad autónoma de Buenos Aires, Buenos Aires – Argentina

E-mail: [walter.masson@hospitalitaliano.org.ar](mailto:walter.masson@hospitalitaliano.org.ar)

Artigo recebido em 26/09/2016, revisado em 01/02/2017, aceito em 08/02/2017

DOI: 10.5935/abc.20170069

## Introdução

Elevações nas lipoproteínas ricas em triglicerídeos estão associadas com risco aumentado de eventos cardiovasculares ateroscleróticos mesmo em pacientes com bom controle dos níveis do colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) obtido por uso de estatinas.<sup>1,2</sup>

Embora o LDL-C tenha sido tipicamente o alvo da terapia, várias diretrizes reconhecem o não HDL-C como uma meta terapêutica secundária.<sup>3-6</sup> Em recente recomendação publicada, a *National Lipid Association* (NLA) dos Estados Unidos reconhece tanto o não HDL-C quanto o LDL-C como metas terapêuticas primárias.<sup>7</sup> Nesse cenário, as metas para não HDL-C foram 30 mg/dl mais altas do que as recomendadas para LDL-C.

O não HDL-C é constituído pelo colesterol transportado por todas as partículas potencialmente aterogênicas, que incluem LDL-C, lipoproteínas de densidade intermediária, lipoproteínas de densidade muito baixa, lipoproteínas remanescentes e lipoproteína(a). Além disso, várias meta-análises mostraram que o não HDL-C se correlacionou melhor com risco cardiovascular do que o LDL-C, tanto em condições basais quanto durante tratamento.<sup>8,9</sup>

Da mesma maneira, a “dislipidemia aterogênica” está associada com maior risco cardiovascular. Seus principais achados consistem em hipertrigliceridemia, baixos níveis de HDL-C, alterações qualitativas nas partículas de LDL, acúmulo de lipoproteínas remanescentes e hiperlipidemia pós-prandial.<sup>10</sup> O colesterol remanescente é aquele contido nas lipoproteínas remanescentes ricas em triglicerídeos, que, no jejum correspondem às lipoproteínas de densidade muito baixa e às lipoproteínas de densidade intermediária, e, no estado de não jejum, correspondem àquelas duas lipoproteínas somadas aos quilomícrons remanescentes. Da mesma maneira, as lipoproteínas remanescentes transportam grandes quantidades de colesterol e compartilham com o LDL o potencial de entrar na íntima da parede arterial e de ficar aí alojadas.<sup>11</sup>

Por outro lado, o diagnóstico de placa aterosclerótica carotídea é um objetivo substituto, sendo um preditor independente de eventos coronarianos.<sup>12</sup> Nosso grupo de trabalho já relatou a considerável prevalência de placa carotídea em pacientes em prevenção primária.<sup>13,14</sup>

Assim, levantamos a possibilidade de que indivíduos com níveis de não HDL-C 30 mg/dl acima daqueles de LDL (discordância lipídica) ou com colesterol remanescente calculado mais alto possam apresentar maior prevalência de aterosclerose carotídea.

Os objetivos do nosso estudo foram: 1) determinar a prevalência de discordância lipídica em uma população de prevenção primária e analisar as variáveis clínicas com ela associadas; 2) investigar a associação de discordância lipídica e colesterol remanescente calculado com a presença de placa carotídea.

## Métodos

Estudo transversal descritivo multicêntrico realizado em amostras consecutivas obtidas em ambulatórios de

prevenção cardiovascular de seis centros cardiológicos na cidade de Buenos Aires. Indivíduos em prevenção primária foram incluídos. Os critérios de exclusão foram: 1) doença cardiovascular prévia; 2) história de diabetes mellitus; e 3) terapia hipolipemiante anterior.

Ensaio colorimétrico e turbidimétrico foram usados para medir os níveis plasmáticos fora do jejum de triglicerídeos, HDL-C e colesterol total. A equação de Friedewald foi usada para calcular o LDL-C. O colesterol remanescente foi calculado como colesterol total menos HDL-C menos LDL-C quando os triglicerídeos fossem <4,0 mmol/l.

Independentemente do nível de LDL-C, “discordância lipídica” foi definida como nível de não HDL-C excedendo em 30 mg/dl o de LDL-C.

Registrou-se placa aterosclerótica carotídea na presença de placa aterosclerótica nas artérias carotídeas em ultrassonografia bidimensional não invasiva. Definiu-se a presença de placa como: a) espessura anormal da parede (definida como espessura médio-intimal >1,5 mm); b) estrutura anormal (protrusão no lúmen, perda de alinhamento com a parede adjacente); e c) ecogenicidade anormal da parede.

Os seguintes três escores de risco cardiovascular foram calculados: 1) escore de Framingham para eventos coronarianos usando o Terceiro Relatório do Painel de Especialistas sobre Detecção, Avaliação e Tratamento de Colesterol Sanguíneo Elevado em Adultos do Programa Nacional de Educação sobre Colesterol (NCEP-ATP III),<sup>15</sup> que define risco baixo, moderado e alto como níveis < 10%, entre 10% e 19%, e ≥ 20%, respectivamente; 2) o novo escore usado pela última diretriz da ACC/AHA de 2013 para manejo de colesterol;<sup>16</sup> 3) o SCORE Europeu para eventos fatais, usando o escore específico correspondente aos países de baixo risco.<sup>17</sup> A escolha do escore foi arbitrária, baseada no fato de que a maioria da população argentina imigrante vem desses países. Riscos < 1%, entre 1% e 4,9%, 5% e 9,9% ou ≥ 10% foram classificados como baixo, moderado, alto ou muito alto, respectivamente.

## Análise estatística

A normalidade das variáveis foi avaliada analisando média, desvio-padrão, mediana, assimetria, curtose e histograma, e usando o teste de Shapiro-Wilk. Variáveis contínuas foram comparadas entre os grupos com o teste t não pareado para distribuição normal ou o teste de Mann-Whitney-Wilcoxon para distribuição não normal. A análise das variáveis categóricas foi realizada com o teste do qui-quadrado. A correlação entre LDL-C e não HDL-C foi feita com o teste de Pearson.

Construiu-se um modelo de regressão logística múltipla para identificar características independentes associadas com padrão lipídico discordante, incluindo todas as variáveis com  $p < 0,05$  na análise univariada ou aquelas consideradas clinicamente relevantes (idade e tabagismo). Da mesma forma, construiu-se outro modelo de regressão logística múltipla para explorar a associação entre o padrão lipídico discordante e a presença de placa carotídea, incluindo todas as variáveis com  $p < 0,05$  na análise univariada ou aquelas consideradas clinicamente relevantes (sexo). Por fim, um terceiro modelo multivariado foi construído para analisar a associação entre quartis mais altos e mais baixos de colesterol

## Artigo Original

remanescente calculado e a presença de placa carotídea, ajustando para idade, sexo, índice de massa corporal, tabagismo e medicação anti-hipertensiva.

Variáveis contínuas foram expressas como média (desvio-padrão) se a distribuição fosse normal, e como mediana (intervalo interquartil) se a distribuição não fosse normal. Variáveis categóricas foram expressas como porcentagens. Considerou-se um valor de  $p$  bicaudal  $< 0,01$  como estatisticamente significativo. Os programas STATA 11.1 e 3.1 EPIDAT foram usados para a análise estatística.

Cálculo do tamanho da amostra: Para se obter poder de 80% e erro alfa de 0,05 para detectar uma diferença absoluta  $\geq 7\%$  na prevalência de placa carotídea em indivíduos com e sem discordância lipídica, estimamos ser necessária uma amostra de 513 indivíduos. Assumindo-se uma perda de 15%, chegou-se ao número de 604 pacientes.

### Considerações éticas

O estudo foi conduzido seguindo-se as recomendações para pesquisa médica de Declaração de Helsinki, Diretrizes de Boa Prática Clínica e regulamentos éticos válidos. As questões éticas foram avaliadas e aprovadas pela Seção de Investigação da Sociedade Argentina de Cardiologia.

### Resultados

Este estudo incluiu um total de 772 pacientes (idade média,  $52 \pm 11$  anos; 66% mulheres). Os valores médios dos seguintes parâmetros foram observados: índice de massa corporal,  $26,9 \pm 4,5$ ; colesterol, LDL-C e HDL-C,  $219 \pm 45$  mg/dl,  $142 \pm 43$  mg/dl e  $50 \pm 14$  mg/dl,

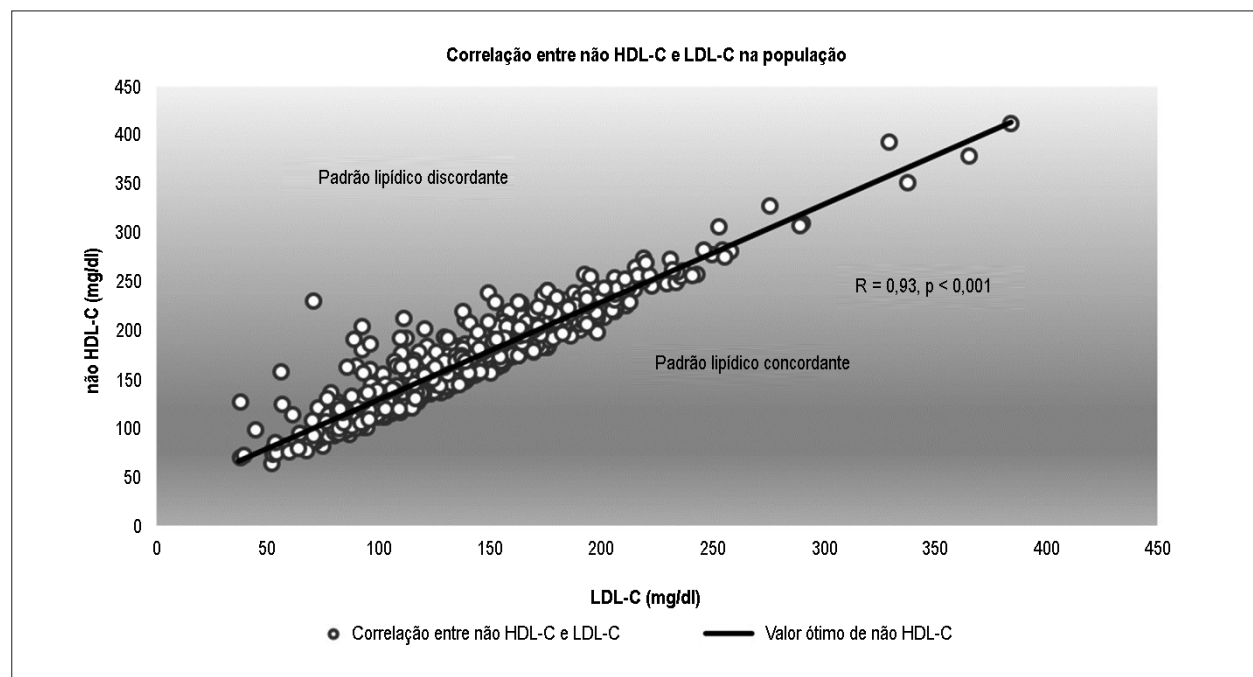
respectivamente. A mediana do nível de triglicerídeos foi 117 mg/dl (80-173). Tratamento anti-hipertensivo era administrado a 36% dos pacientes e 20,5% deles eram tabagistas ativos.

Discordância lipídica (não HDL-C  $>$  LDL-C + 30 mg/dl) foi observada em 34% da população estudada. A Figura 1 mostra a relação entre LDL-C e não HDL-C na população estudada.

Entre os pacientes com discordância lipídica, havia uma maior proporção de homens e indivíduos recebendo medicação anti-hipertensiva, e ainda mais alto índice de massa corporal em comparação aos indivíduos com concordância lipídica. Além disso, observou-se uma menor proporção de indivíduos de baixo risco conforme os diferentes escores cardiovasculares no grupo com discordância lipídica. A Tabela 1 apresenta as características da população de acordo com o padrão lipídico. A Tabela 2 apresenta os níveis lipídicos de acordo com o padrão lipídico.

Na análise multivariada, sexo masculino (OR: 1,50; IC95%: 1,07-2,11;  $p = 0,02$ ) e índice de massa corporal (OR: 1,12; IC95%: 1,08-1,17;  $p < 0,001$ ) apresentaram associação independente com maior probabilidade de padrão lipídico discordante.

A Tabela 3 apresenta as características da população (fatores de risco não lipídicos) de acordo com a presença ou ausência de placa carotídea. A prevalência de placa carotídea foi significativamente maior em indivíduos com discordância lipídica (40,2% vs. 29,2;  $p = 0,002$ ). Na análise univariada, observou-se uma associação significativa entre padrão lipídico discordante e a presença de placa carotídea (OR: 1,61; IC95%: 1,17-2,19;  $p = 0,003$ ). Da mesma forma, a análise multivariada mostrou associação independente do padrão



**Figura 1** – Relação entre LDL-C e não HDL-C na população. A linha negra representa o valor do não HDL-C (30 mg/dl acima) associado com cada valor de LDL-C.

**Tabela 1 – Associação entre diferentes fatores de risco não lipídicos e padrões lipídicos**

|                                                    | Concordante n = 510 | Discordante n = 262 | p       |
|----------------------------------------------------|---------------------|---------------------|---------|
| <b>Variáveis contínuas, média (DP)</b>             |                     |                     |         |
| Idade, anos                                        | 52,8 (10,8)         | 51,6 (11,3)         | 0,15    |
| Pressão arterial sistólica, mmHg                   | 127,5 (15,3)        | 129,1 (14,5)        | 0,16    |
| Índice de massa corporal, kg/m²                    | 26,0 (4,2)          | 28,6 (4,6)          | < 0,001 |
| <b>Variáveis categóricas, %</b>                    |                     |                     |         |
| Sexo masculino                                     | 39,0                | 54,6                | <0,001  |
| Medicação anti-hipertensiva                        | 33,1                | 42,8                | 0,01    |
| Tabagismo                                          | 20,2                | 21,0                | 0,79    |
| História familiar de doença cardiovascular precoce | 26,5                | 26,4                | 0,98    |
| <b>Escore de Framingham (ATP III)</b>              |                     |                     |         |
| Risco baixo                                        | 80,6                | 69,4                | 0,001   |
| Risco intermediário                                | 13,9                | 24,5                |         |
| Risco alto                                         | 5,5                 | 6,1                 |         |
| <b>Novo escore (ACC/AHA 2013)</b>                  |                     |                     |         |
| < 5%                                               | 55,1                | 40,8                | 0,001   |
| 5-7,5%                                             | 10,8                | 16,8                |         |
| > 7,5%                                             | 34,1                | 42,4                |         |
| <b>SCORE Europeu</b>                               |                     |                     |         |
| Risco baixo                                        | 53,3                | 46,2                | 0,04    |
| Risco intermediário                                | 36,9                | 47,0                |         |
| Risco alto/muito alto                              | 9,8                 | 6,8                 |         |

DP: desvio-padrão.

**Tabela 2 – Níveis lipídicos de acordo com o padrão lipídico**

| Variáveis (mg/dl)                                | Concordante n = 510 | Discordante n = 262 | p       |
|--------------------------------------------------|---------------------|---------------------|---------|
| Colesterol total, média (DP)                     | 213,3 (44,3)        | 232,2 (44,9)        | < 0,001 |
| LDL-C, média (DP)                                | 141,5 (41,8)        | 142,8 (44,1)        | 0,58    |
| Não HDL-C, média (DP)                            | 160,0 (42,9)        | 188,4 (43,1)        | < 0,001 |
| HDL-C, média (DP)                                | 53,3 (14,7)         | 43,8 (11,3)         | < 0,001 |
| Triglicerídeos, mediana (intervalo interquartil) | 89,0 (72,0-116,0)   | 199,0 (172,0-252,0) | < 0,001 |
| Colesterol remanescente calculado, média (DP)    | 18,5 (5,8)          | 45,1 (16,3)         | < 0,001 |

DP: desvio-padrão.

lipídico discordante com a maior probabilidade de exibir placa carotídea (OR: 1,58; IC95%: 1,08-2,34; p = 0,02). Isso ocorreu após ajuste por idade, sexo, índice de massa corporal, pressão arterial sistólica, tratamento anti-hipertensivo, tabagismo ativo e história familiar de doença coronariana precoce.

Da mesma forma, observou-se associação significativa entre o colesterol remanescente calculado e a presença de placa carotídea na análise univariada (quartil superior vs. inferior: OR: 1,82; IC95%: 1,19-2,79; p = 0,006). Essa associação permaneceu após ajuste para outros fatores de risco (quartil

superior vs. inferior: OR: 1,84; IC95%: 1,11-3,05; p = 0,02). A Figura 2 mostra a associação entre os quartis do colesterol remanescente calculado e a presença de placa carotídea.

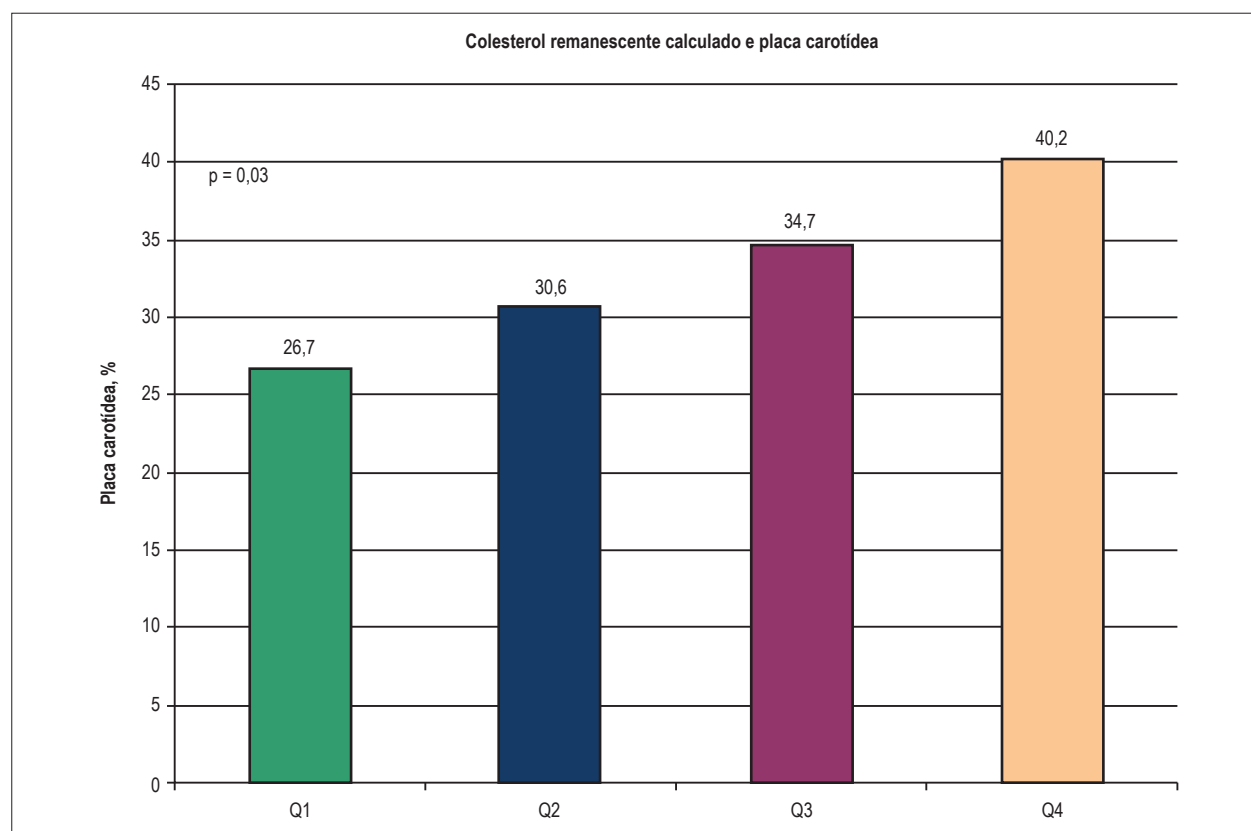
## Discussão

A análise de discordância é uma técnica analítica na qual variáveis biologicamente ligadas são analisadas por grupos de concordância ou discordância entre suas distribuições relativas.<sup>18</sup> No nosso estudo, definimos "discordância lipídica" arbitrariamente, mas de modo original. Para cada paciente,

**Tabela 3 – Associação entre fatores de risco não lipídicos e placa carotídea**

|                                                    | Sem placa n = 517 | Com placa n = 254 | p       |
|----------------------------------------------------|-------------------|-------------------|---------|
| Variáveis contínuas, média (DP)                    |                   |                   |         |
| Idade, anos                                        | 49,8 (11,3)       | 57,7 (11,3)       | < 0,001 |
| Pressão arterial sistólica, mmHg                   | 125,2 (13,8)      | 133,8 (15,9)      | < 0,001 |
| Índice de massa corporal, kg/m <sup>2</sup>        | 26,3 (4,5)        | 27,9 (4,4)        | < 0,001 |
| Variáveis categóricas, %                           |                   |                   |         |
| Sexo masculino                                     | 42,0              | 48,9              | 0,07    |
| Medicação anti-hipertensiva                        | 28,4              | 52,8              | < 0,001 |
| Tabagismo                                          | 15,1              | 31,1              | < 0,001 |
| História familiar de doença cardiovascular precoce | 23,8              | 32,0              | 0,016   |

DP: desvio-padrão.



**Figura 2 – Associação entre quartis do colesterol remanescente calculado e a presença de placa carotídea. Q: quartil.**

categorizamos o padrão lipídico como discordante caso o nível de não HDL-C nível excedesse em 30 mg/dl aquele de LDL-C. Assim, o valor clínico dessa análise acha-se mais intimamente relacionado ao número de partículas aterogênicas do que à massa total de colesterol.

Neste estudo, os pacientes do sexo masculino ou aqueles com índice de massa corporal mais alto apresentaram maior probabilidade de discordância lipídica. Como no nosso estudo, um outro conduzido na população de Barcelona relatou prevalência de dislipidemia aterogênica maior em homens

do que em mulheres, usando o ponto de corte de HDL-C recomendado pelas diretrizes europeias.<sup>19</sup> Além disso, um estudo realizado com usuários de atenção primária de saúde de Portugal mostrou maior prevalência de hipertrigliceridemia e de baixos níveis de HDL-C em homens.<sup>20</sup> Em outro estudo, Williams et al. demonstraram em homens não diabéticos níveis mais altos de apolipoproteína B, não HDL-C e pequenas partículas de LDL do que em mulheres não diabéticas.<sup>21</sup> Por outro lado, a associação entre sobrepeso ou obesidade e altos níveis de não HDL-C foi amplamente demonstrada.<sup>22,23</sup>

Nossa análise mostrou uma associação entre padrão lipídico discordante e maior prevalência de placa carotídea. Da mesma forma, Holewijn et al. relataram que indivíduos com altos níveis de não HDL-C tinham índice tornozelo-braquial mais baixo, maior espessura médio-intimal média e mais placas ateroscleróticas do que aqueles com baixos níveis de não HDL-C.<sup>23</sup> Além disso, a discordância 'alto não HDL-C'/'baixo LDL-C' foi associada com mais alto escore de cálcio coronário medido por tomografia computadorizada.<sup>24</sup> Há vários fatores para explicar a associação entre padrão lipídico discordante e maior prevalência de aterosclerose subclínica. Primeiro, alguns remanescentes de lipoproteína rica em triglicerídeos entram na parede arterial à semelhança do LDL-C, contribuindo para o início e progressão da aterosclerose. Segundo, o não HDL-C se correlaciona mais intimamente com a carga total de todas as partículas aterogênicas. Por fim, níveis elevados de triglicerídeos e de colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade poderiam refletir produção hepática excessiva de partículas aterogênicas e densas caracterizadas por uma depuração da circulação mais lenta.

Outro achado do nosso estudo foi a associação entre colesterol remanescente calculado e a presença de placa carotídea. Tal associação permaneceu mesmo após ajuste para fatores de risco não lipídicos.

Colesterol remanescente elevado acha-se associado com cardiopatia isquêmica.<sup>25</sup> Da mesma forma, concentrações aumentadas do colesterol remanescente tanto calculado quanto medido estão associadas com aumento da mortalidade por todas as causas em pacientes com cardiopatia isquêmica.<sup>26</sup> A principal explicação para o efeito causal da elevação do colesterol remanescente no risco de cardiopatia isquêmica seria que os remanescentes entram na camada íntima da parede arterial e ficam aí presos.<sup>27</sup> Além disso, os remanescentes podem prescindir de oxidação para serem englobados por macrófagos para causar a formação de células espumosas e aterosclerose.<sup>28</sup> Logo, nossos achados são consistentes com os dados fisiopatológicos e clínicos já relatados.

Nosso achado da associação de padrão lipídico discordante e de altos níveis de colesterol remanescente com placa aterosclerótica enfatiza o papel do não HDL-C na prática clínica. No mundo real, pacientes com risco cardiovascular muito alto têm uma significativa prevalência de dislipidemia aterogênica a despeito de terem atingido as metas de LDL-C.<sup>29</sup>

Entretanto, as recomendações das diretrizes são confusas e nem sempre consistentes.<sup>30</sup> As diretrizes da ACC/AHA de 2013 para manejo de colesterol não consideram HDL-C e triglicerídeos na prevenção cardiovascular. Contudo, a NLA

ênfata a relevância da dislipidemia aterogênica e as diretrizes canadenses introduziram o não HDL-C e a apolipoproteína B como metas alternativas. As diretrizes da Sociedade Internacional de Aterosclerose e do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) promovem a importância do não HDL-C. As diretrizes europeias enfatizam o papel de HDL-C e triglicerídeos, mas com a limitação de que a principal evidência tem origem em subanálise de estudos clínicos.

Nosso estudo tem algumas limitações. Primeiro, como em qualquer estudo transversal, não se pode descartar a possibilidade de viés, em especial de seleção, influenciando os resultados. Acreditamos que possa existir um viés de seleção na nossa amostra, pois os pacientes atendidos em clínica de prevenção cardiovascular não necessariamente representam a população geral. Segundo, não medimos o colesterol remanescente diretamente. Contudo, o uso do colesterol remanescente calculado já foi relatado em vários estudos. Por fim, no nosso estudo, a placa carotídea foi definida conforme os critérios do estudo *Atherosclerosis Risk in Communities*. A mudança da definição de placa poderia modificar nossos resultados.

## Conclusão

Na nossa análise, a discordância lipídica e a presença de um nível mais alto de colesterol remanescente calculado acham-se associadas com aterosclerose subclínica. Nossos resultados expandem as estratégias na prevenção primária para avaliação do risco cardiovascular residual.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Masson W, Lobo M, Molinero G, Siniawski D; Análise estatística: Masson W, Lobo M.

## 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. Le NA, Walter ME. The role of hypertriglyceridemia in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2007;9(2):110-5.
2. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencio P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL, et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J*. 2011;32(11):1345-61.
3. Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, Goldberg RB, Howard BV, Stein JH, et al; American Diabetes Association; American College of Cardiology Foundation. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *Diabetes Care*. 2008;31(4):811-22.
4. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al; Authors/Task Force Members; Additional Contributor. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999-3058.
5. Expert Dyslipidemia Panel of the International Atherosclerosis Society Panel members. An International Atherosclerosis Society Position Paper: global recommendations for the management of dyslipidemia - Full report. *J Clin Lipidol*. 2014;8(1):29-60.
6. Rabar S, Harker M, O'Flynn N, Wierzbicki AS, Wierzbicki A, Ahmad R, et al; Guideline Development Group. Lipid modification and cardiovascular risk assessment for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2014;349:g4356.
7. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, Orringer CE, Bays HE, Jones PH, et al. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1-executive summary. *J Clin Lipidol*. 2014;8(5):473-88.
8. Robinson JG, Wang S, Smith BJ, Jacobson TA. Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(4):316-22.
9. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, Nestel PJ, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA* 2012;307(12):1302-9.
10. Alibasic E, Ramic E, Bajraktarevic A, Ljuca F, Batic-Mujanovic O, Zildzic M. Atherogenic dyslipidemia and residual vascular risk in practice of family doctor. *Med Arch*. 2015;69(5):339-41.
11. Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, West AS, Grande P, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Genetically elevated non-fasting triglycerides and calculated remnant cholesterol as causal risk factors for myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2013;34(24):1826-33.
12. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: The ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(15):1600-7.
13. Masson W, Lobo M, Huerín M, Molinero G, Manente D, Pángaro M, et al. Use of different scores for cardiovascular risk stratification in primary prevention and their implications in statin indication. *Rev Argent Cardiol*. 2014;82(6):473-5.
14. Masson W, Huerín M, Vitagliano L, Zeballos C, Lobo M, Rostan M, et al. Estimation of cardiovascular risk and detection of subclinical carotid atheromatosis in middle-aged postmenopausal women. *Rev Argent Cardiol*. 2013;81(4):322-8.
15. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486-97.
16. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2889-934. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(24):2812. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):3024-5.
17. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(11):NP1-NP96.
18. Sniderman AD, Lamarche B, Contois JH, de Graaf J. Discordance analysis and the Gordian Knot of LDL and non-HDL cholesterol versus apoB. *Curr Opin Lipidol*. 2014;25(6):461-7.
19. Caballero Sarmiento R. [Epidemiology of atherogenic dyslipidemia in an urban area of the city of Barcelona]. *Clin Investig Arterioscler*. 2014;26(1):17-9.
20. Cortez-Dias N, Robalo Martins S, Belo A, Fiúza M. [Characterization of lipid profile in primary health care users in Portugal]. *Rev Port Cardiol*. 2013;32(12):987-96.
21. Williams K, Tchernof A, Hunt KJ, Wagenknecht LE, Haffner SM, Sniderman AD. Diabetes, abdominal adiposity, and atherogenic dyslipoproteinemia in women compared with men. *Diabetes*. 2008;57(12):3289-96.
22. Bosomworth NJ. Approach to identifying and managing atherogenic dyslipidemia: a metabolic consequence of obesity and diabetes. *Can Fam Physician*. 2013;59(11):1169-80.
23. Holewijn S, den Heijer M, Swinkels DW, Stalenhoef AF, de Graaf J. Apolipoprotein B, non-HDL cholesterol and LDL cholesterol for identifying individuals at increased cardiovascular risk. *J Intern Med*. 2010;268(6):567-77.
24. Wilkins JT, Li RC, Sniderman A, Chan C, Lloyd-Jones DM. Discordance between apolipoprotein B and LDL-Cholesterol in young adults predicts coronary artery calcification. The CARDIA Study. *J Am Coll Cardiol* 2016;67(2):193-201.
25. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):427-36.
26. Jepsen AM, Langsted A, Varbo A, Bang LE, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Increased remnant cholesterol explains part of residual risk of all-cause mortality in 5414 patients with ischemic heart disease. *Clin Chem*. 2016;62(4):593-604.
27. Nordestgaard BG, Wootton R, Lewis B. Selective retention of VLDL, IDL, and LDL in the arterial intima of genetically hyperlipidemic rabbits in vivo. Molecular size as a determinant of fractional loss from the intima-inner media. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15(4):534-42.
28. Nakajima K, Nakano T, Tanaka A. The oxidative modification hypothesis of atherosclerosis: the comparison of atherogenic effects on oxidized LDL and remnant lipoproteins in plasma. *Clin Chim Acta* 2006;367(1-2):36-47.
29. Plana N, Ibarretxe D, Cabré A, Ruiz E, Masana L. Prevalence of atherogenic dyslipidemia in primary care patients at moderate-very high risk of cardiovascular disease. Cardiovascular risk perception. *Clin Investig Arterioscler*. 2014;26(6):274-84.
30. Pedro-Botet J, Mantilla-Morató T, Díaz-Rodríguez Á, Brea-Hernando Á, González-Santos P, Hernández-Mijares A, et al. [The role of atherogenic dyslipidaemia in clinical practice guidelines]. *Clin Investig Arterioscler*. 2016;28(2):65-70.

# Hipertensão Arterial Sistêmica em Pacientes Expostos ao Césio-137 em Goiânia-GO: Estudo de Prevalência

*Systemic Arterial Hypertension in Patients Exposed to Cesium-137 in Goiânia-GO: Prevalence Study*

José Victor Rabelo Rodrigues,<sup>1</sup> Murillo Macêdo Pinto,<sup>1</sup> Roberto Miller Pires Figueredo,<sup>1</sup> Helen de Lima,<sup>1</sup> Rafael Souto,<sup>2</sup> Sylvana de Castro Sacchetim<sup>1</sup>

Centro Universitário de Anápolis – UniEVANGÉLICA,<sup>1</sup> Secretaria da Saúde do Estado de Goiás,<sup>2</sup> GO – Brasil

## Resumo

**Fundamentos:** A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) na população brasileira, em populações não expostas ao Césio-137, apresenta prevalência de 28% em âmbito nacional. Porém, no grupo de radioacidentados, esses valores são desconhecidos.

**Objetivo:** Analisar a prevalência da HAS em pacientes expostos ao Césio-137 ocorrido em Goiânia, cadastrados no Sistema de Monitoramento dos Radioacidentados (SISRAD) do Centro de Assistência aos Radioacidentados (C.A.R.A.).

**Métodos:** Estudo epidemiológico do tipo descritivo, observacional de caráter transversal realizado em Goiânia-Goiás, no período de agosto de 2013 a outubro de 2014, com grupo de pacientes cadastrados no Sistema de Monitoramento dos Radioacidentados (SISRAD) do Centro de Assistência aos Radioacidentados (C.A.R.A.). Participaram da pesquisa 48 radioacidentados de um total de 102 que foram subdivididos em dois grupos: grupo 1 com 40 e o grupo 2 com 62 participantes. Realizou-se uma pesquisa de campo com questionário fechado e semi-estruturado em que foram abordados os seguintes contextos: perfil sociodemográfico, hábitos de vida e antecedentes pessoais. Criou-se um banco de dados utilizando-se o aplicativo *Google Forms*, da empresa de tecnologias na *Web Google*. Os dados devidamente coletados e armazenados foram importados e analisados no *software* estatístico SPSS, versão 21.

**Resultados:** Dos 48 entrevistados a prevalência de HAS atingiu um total 25% deles (12 indivíduos), sendo 50% de mulheres (24) e 50% de homens (24), dentre estes, 22,9% (11) dos radioacidentados revelaram ser tabagistas.

**Conclusão:** A prevalência de HAS na população de radioacidentados se manifesta de forma semelhante ao da população em geral. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(6):533-538)

**Palavras-Chave:** Hipertensão; Césio; Radioisótopos de Césio; Doenças Cardiovasculares.

## Abstract

**Background:** Systemic Arterial Hypertension (SAH) in the Brazilian population, in populations not exposed to Cesium-137, presents a prevalence of 28% nationwide. However, in the group of radioactivity victims, these values are unknown.

**Objective:** To analyze the prevalence of hypertension in patients exposed to Cesium-137 in Goiânia, enrolled in the Sistema de Monitoramento dos Radioacidentados (SISRAD) (Radioactivity Victims Monitoring System) of the Centro de Assistência aos Radioacidentados (C.A.R.A.) (Assistance Center for Radioactivity Victims).

**Methods:** This is a descriptive, observational cross-sectional epidemiological study carried out in Goiânia-Goiás, from August 2013 to October 2014, with a group of patients enrolled in the Sistema de Monitoramento dos Radioacidentados (SISRAD) of the Centro de Assistência aos Radioacidentados (C.A.R.A.). A total of 102 radioactive patients were divided into two groups: group 1 with 40 and group 2 with 62 participants. A field survey was conducted with a closed and semi-structured questionnaire in which the following contexts were addressed: sociodemographic profile, life habits and personal background. A database was created using the *Google Forms* application from the *Google Web technologies* company. The duly collected and stored data were imported and analyzed in the statistical software SPSS, version 21.

**Results:** The prevalence of SAH reached a total of 25% (12 individuals) of the 48 interviewees, 50% of women (24) and 50% of men (24), of which 22.9% (11) of the radioactivity victims revealed to be smokers.

**Conclusion:** The prevalence of SAH in the radioactivity victims population is similar to that of the population in general. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(6):533-538)

**Keywords:** Hypertension; Cesium; Cesium, Radioisotopes; Cardiovascular Diseases.

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

Correspondência: Murillo Macêdo Pinto •

Rua Dayse Fanstone, s/n, Cidade Universitária. CEP 75083-450, Anápolis, GO – Brasil

E-mail: murillo\_bb@hotmail.com

Artigo recebido em 29/02/2016, revisado em 22/12/2016, aceito em 24/02/2017

DOI: 10.5935/abc.20170062

### Introdução

Em setembro de 1987 ocorreu, no estado de Goiás, na cidade de Goiânia, o acidente radiológico envolvendo o célio-137. Foi provocado pela ruptura de um aparelho radioterápico contendo célio-137 (isótopo radioativo), manuseado incorretamente por pessoas leigas e que estava abandonado em uma clínica médica desativada.<sup>1</sup>

Aproximadamente 112 mil pessoas foram envolvidas neste acidente, sendo que 249 foram contaminadas externa ou internamente.<sup>1</sup> O governo do Estado de Goiás, por meio da Secretaria Municipal de Saúde, constituiu um serviço dedicado à atenção a essa população contaminada.

Assim, foram categorizados nos grupos I, II e III, conforme normas da *International Atomic Energy Agency* (IAEA), levando-se em conta critérios de classificação de acordo com a gravidade das lesões cutâneas e da intensidade de contaminação interna e externa.<sup>2,3</sup> O Centro de Atendimento aos Radioacidentados (C.A.R.A.), através das normas da IAEA, classifica os radioacidentados em três grupos conforme a seguir:

- **Grupo I (agendamento de 6/6 meses):** 40 pacientes com radiodermite e/ou dosimetria citogenética acima de 0,20 Gy (20 rad) e/ou atividade corporal  $\geq \frac{1}{2}$  LIA, correspondente a 1,85 GBq (50 mCi);
- **Grupo II (agendamento anual):** 62 pacientes com dosimetria citogenética entre 0,05 e 0,20 Gy (5 e 20 rad) e ou atividade corporal inferior a  $\frac{1}{2}$  LIA; e
- **Grupo III:** 880 profissionais que lidaram e lidam com material contaminado ou com pacientes irradiados ou contaminados pelo célio-137 e população vizinha dos focos de contaminação.

O C.A.R.A. é o sucessor de parte das atribuições da extinta SuLeide (Superintendência Leide das Neves).<sup>2</sup> Este coordena o sistema de referência e contra-referência dos radioacidentados e também realiza o monitoramento da saúde das vítimas. Além disso, atua na produção de dados epidemiológicos sobre exposição à radiação ionizante pelo Célio-137.<sup>3</sup>

A radiação causa no organismo humano uma série de alterações, sendo de características físicas, físico-químicas, químicas e biológicas.<sup>4</sup> A compreensão das respostas celulares à radiação ionizante é essencial para o desenvolvimento de marcadores, preditivos úteis para avaliar a exposição humana, escassos na literatura.<sup>5</sup>

O limiar de dose para doenças circulatórias corresponde a 0,5 Gy, para morbidade e mortalidade.<sup>4</sup> As lesões cardiovasculares são variadas e incluem aterosclerose acelerada, fibrose do pericárdio e do miocárdio, anormalidades de condução e lesões nas válvulas cardíacas.<sup>6</sup> O risco de doenças cardiovasculares relacionadas com a radiação podem ter relação com os riscos de hipertensão e outras desordens secundárias, como o risco de distúrbios ateroscleróticos.<sup>6-8</sup>

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) é considerada uma doença crônica degenerativa, multifatorial, cujos valores tensionais nas paredes dos vasos sanguíneos é  $> 140$  mmHg para pressão sistólica e  $> 90$  mmHg para diastólica.<sup>9</sup>

Como síndrome poligênica, compreende aspectos genéticos, ambientais, vasculares, hormonais, renais e neurais.<sup>10</sup> O controle da HAS inicia-se com a detecção e

observação contínua da pressão arterial, prevenção aos fatores de risco modificáveis e maior facilidade de acesso aos medicamentos, especialmente, pelo Sistema Único de Saúde (SUS).<sup>11,12</sup>

A importância de conhecer a HAS para a comunidade científica e para o grupo estudado, é determinante no acompanhamento sistemático das vítimas do acidente com célio para prevenção e monitoramento de agravos, visto que esses pacientes são únicos no mundo.

É relevante também aprofundar no estudo porque a relação entre a hipertensão e os pacientes radioacidentados foi pouco explorada na literatura médica. Outros estudos realizados com os radioacidentados, como o reflexo dos aspectos psicossociais sobre as vítimas do acidente foram muito explorados. No entanto, até o momento há poucas publicações que relacionem HAS com radioacidentados. Este estudo visa a contribuir com estudos que abordam a prevenção primária e o diagnóstico precoce para a HAS.

O estudo objetivou conhecer a prevalência da HAS em pacientes expostos ao Célio 137 em acidente ocorrido em Goiânia-Goiás, cadastrados no SISRAD do C.A.R.A.

### Métodos

Trata-se de um estudo epidemiológico de delineamento descritivo, tipo observacional, de caráter transversal, realizado em Goiânia-Goiás, no período de agosto de 2013 a novembro de 2014, com grupos de pacientes cadastrados no SISRAD do C.A.R.A., unidade da Secretaria de Estado da Saúde de Goiás.

Após aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa, iniciou-se a coleta de dados, orientado pelo SISRAD, constando 102 pacientes cadastrados referentes aos grupos I e II, respectivamente 40 e 62 pacientes. Destes 9 faleceram, 8 migraram para outros estados, 4 migraram para fora do país, 2 com o endereço sem localização e 2 residem em outras cidades do estado de Goiás e não foram encontrados, totalizando 25 vítimas.

Entretanto, durante a coleta de dados em visitas domiciliares na capital e região metropolitana de Goiânia, 23 pacientes se recusaram a participar do estudo, sendo que não foi possível localizar o endereço de 3 e outros 3 não foram encontrados após duas visitas.

Dentro desse contexto, o estudo foi realizado com 48 vítimas cujas informações do SISRAD utilizadas foram: nome, endereço e data de nascimento.

Já o instrumento de coleta de dados compôs-se do perfil sociodemográfico, hábitos de vida e antecedentes pessoais com questões estruturadas e semiestruturadas, contendo 41 perguntas.

Para o perfil sociodemográfico utilizou-se 18 perguntas para caracterização do paciente radioacidentado. As demais 23 questões distribuíram-se em hábitos de vida e antecedentes pessoais. Em relação aos hábitos de vida houve perguntas relativas ao tabagismo (teste de Fagerstrom), etilismo, atividade física e alimentação. Já para os antecedentes pessoais, houve questões, identificando pacientes com diagnóstico prévio de hipertensão arterial sistêmica e o seu controle com o uso de anti-hipertensivos.

As variáveis foram representadas por meio de estatística descritiva com análise de frequência (absoluta e relativa) para o conjunto dos participantes. Foi realizado, também, o cruzamento entre essas variáveis se utilizando o software estatístico SPSS versão 21.

Os dados foram transportados para o *Google Forms* e armazenados, realizando-se sua exportação para o software estatístico SPSS, versão 21.

## Resultados

O estudo compõe-se de 48 indivíduos pertencentes aos grupos I e II, conforme classificação anteriormente citada. Destes, 24 (50%) são mulheres e 24 (50%) são homens, com idade mínima de 18 e máxima de 89 anos, sendo o maior número de pacientes na faixa etária entre 30 e 59 anos. Os filhos dos indivíduos referentes aos grupos I e II foram cadastrados nestes grupos e são acompanhados pelo C.A.R.A.

Acerca da renda mensal, 26 pacientes (54,2%) recebem até 2 salários mínimos; 13 pacientes (27,1%) têm renda de 4 a 10 salários mínimos tendo como referência o valor do salário mínimo de R\$ 724,00. Desses, 25 (64,1%) declararam

como atividade econômica serem pensionistas, conforme explicitado na Tabela 1.

Em se tratando de hábitos de vida, 27 pacientes afirmaram fazer uso de álcool com frequência, sendo que 12 (44,4%) declaram consumo de 1 a 2 vezes por semana; 11 (22,9%) pacientes afirmam serem fumantes; 42 (87,5%) relatam não considerar sua alimentação rica em sal; e 39 (81,2%) declararam nunca ou raramente praticar atividade física. Quando perguntados se já haviam sido diagnosticados com alguma doença antes do acidente com o Césio-137, 44 (91,6%) afirmam que não.

Do total de entrevistados, quando questionados sobre ter diagnóstico clínico de HAS, 36 (75%) afirmaram que não possuíam o diagnóstico e 12 (25%) sabiam que eram hipertensos, sendo destes 7 (29,2%) indivíduos do sexo feminino e 5 (20,8%) do sexo masculino, conforme apresentado na Tabela 2.

Ainda na Tabela 2, é evidenciada a distribuição de frequência de acordo com o gênero dos pacientes que declaram ter diagnóstico médico de HAS com renda mensal estimada. Assim, pelos dados apresentados, demonstra-se que

**Tabela 1 – Características sociodemográfico dos 48 participantes investigados para Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), radioacidentados com Césio 137, residentes em Goiânia-Goiás, Brasil**

| Características                       | HIPERTENSOS | NÃO HIPERTENSOS |
|---------------------------------------|-------------|-----------------|
| Média de idade (anos): 49 (18 a 89)   | 61          | 45              |
| <b>Faixa Etária</b>                   |             |                 |
| 18-29                                 | 01          | 04              |
| 30-39                                 | 00          | 11              |
| 40-49                                 | 03          | 05              |
| 50-59                                 | 03          | 11              |
| 60-69                                 | 01          | 03              |
| 70-79                                 | 01          | 02              |
| 80-89                                 | 03          | 00              |
| <b>Sexo</b>                           |             |                 |
| Masculino                             | 05          | 19              |
| Feminino                              | 07          | 17              |
| <b>Conhece valores normais da HAS</b> |             |                 |
| Sim                                   | 46          | ---             |
| Não                                   | 2           | ---             |
| <b>Estado civil</b>                   |             |                 |
| Solteiro                              | 06          | ----            |
| Casado/união consensual               | 31          | ---             |
| Separado/viúvo                        | 10          | ----            |
| <b>Renda familiar</b>                 |             |                 |
| ≤ 2 salários mínimos                  | 26          |                 |
| 2 a 4 salários mínimos                | 08          |                 |
| 4 a 10 salários mínimos               | 13          |                 |
| > 10 salários mínimos                 | 01          |                 |

**Tabela 2 – Distribuição de frequência dos entrevistados de acordo com sexo, renda mensal estimada e o diagnóstico médico de HAS**

|                               | Você tem o diagnóstico médico de HAS |             | Total       |
|-------------------------------|--------------------------------------|-------------|-------------|
|                               | Não                                  | Sim         |             |
| <b>Sexo</b>                   |                                      |             |             |
| Feminino                      | 17<br>70,8%                          | 7<br>29,2%  | 24<br>50%   |
| Masculino                     | 19<br>79,2%                          | 5<br>20,8%  | 24<br>50%   |
| Total                         | 36<br>75,0%                          | 12<br>25,0% | 48<br>100%  |
| <b>Até 2 salários mínimos</b> | 19<br>52,8%                          | 7<br>58,3%  | 26<br>54,2% |
| <b>De 2 a 4 salários</b>      | 7<br>19,4%                           | 1<br>8,3%   | 8<br>16,7%  |
| <b>De 4 a 10 salários</b>     | 9<br>25,0%                           | 4<br>33,3%  | 13<br>27,1% |
| <b>De 10 a 20 salários</b>    | 1<br>2,8%                            | 0<br>0%     | 1<br>2,1%   |
| Total                         | 36<br>75,0%                          | 12<br>25,0% | 48<br>100%  |

a renda de até 2 salários mínimos corresponde a 7 (58,3%) entrevistados, de 2 a 4 salários mínimos é igual a 1 (8,3%) e de 4 a 10 salários mínimos é igual a 4 (33,3%).

A Tabela 3 exibe a pressão arterial sistólica e diastólica, na primeira e segunda medidas, aferidos de acordo com a classificação da VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão (DBH).<sup>9</sup>

Na primeira medida, a classificação ótima representa 23 (47,91%) entrevistados; a classificação normal é igual a 1 (2,08%); a classificação limítrofe é igual a 7 (14,58%). Já a classificação hipertensão estágio 1 representa 10 (20,83%) entrevistados; a estágio 2 é igual a 6 (12,5%) e a estágio 3 é igual a 1 (2,08%).

Na segunda medida, a classificação ótima representa 24 (50%) entrevistados; a classificação normal é igual a 4 (8,3%); a classificação limítrofe é igual a 5 (10,4%). Já a classificação hipertensão estágio 1 corresponde a 9 (18,7%); a estágio 2 corresponde a 5 (10,4%) e a estágio 3 corresponde a 1 (2,08%).

Considerando o diagnóstico clínico de HAS, 15 (31,25 %) indivíduos foram identificados como hipertensos na segunda medição e 5 (10,42 %) apresentaram resultados limítrofes.

A Tabela 4 representa a frequência de pacientes tabagistas por faixa etária com predomínio da idade entre 50 e 59 anos com 5 (45,5%) fumantes.

Dos que não fumam, há predomínio na faixa etária de 30 a 39 com 11 (29,7%) fumantes, seguido das faixas etárias de 50 a 59 anos com 9 (24,3%).

## Discussão

Os resultados apontaram que a maior parte dos radioacidentados não possui diagnóstico médico de HAS. Entretanto, houve uma prevalência de HAS identificada nesses sujeitos de 25%, ou seja, similar à de hipertensos no Brasil.

Diante disso, torna-se relevante estudos de doenças crônicas como a HAS, visto que, sua prevalência em populações não expostas ao Césio-137 é de 28% em se tratando do Brasil.<sup>12</sup>

É possível inferir que a baixa renda é um fator socioeconômico que interfere no diagnóstico precoce e controle da HAS, pois aqueles com renda inferior a 2 salários mínimos têm menor acesso a consultas e menor condição financeira para a compra de medicamentos.<sup>13,14</sup> Vários são os determinantes para a não-adesão ao tratamento, tal como a falta de conhecimento por parte do paciente sobre a doença, baixo nível socioeconômico e custo elevado dos medicamentos.<sup>9</sup>

Outro fator de risco relevante para a HAS nos radioacidentados foi o tabagismo, por que fumar provoca um aumento agudo da pressão arterial e da frequência cardíaca, que persiste por mais de 15 minutos depois de fumar um cigarro, como consequência da estimulação do sistema nervoso simpático, a nível central e nas terminações nervosas.<sup>15</sup>

“A prevalência de fumantes era de 17,2% da população com 15 anos ou mais em 2008, demonstrando a queda ocorrida ao longo desses 20 anos.”<sup>16”</sup>

**Tabela 3 – Distribuição de frequência dos entrevistados de acordo com a aferição da pressão arterial na primeira e segunda medida segundo a classificação da VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão<sup>9</sup>**

| Níveis de Pressão Arterial | 1ª Medida |            | 2ª Medida |            |
|----------------------------|-----------|------------|-----------|------------|
|                            | Freq.     | Percentual | Freq.     | Percentual |
| Ótima                      | 23        | 47.92%     | 24        | 50.00%     |
| Normal                     | 1         | 2.08%      | 4         | 8.33%      |
| Limitrofe                  | 7         | 14.58%     | 5         | 10.42%     |
| Hipertensão estágio 1      | 10        | 20.83%     | 9         | 18.75%     |
| Hipertensão estágio 2      | 6         | 12.50%     | 5         | 10.42%     |
| Hipertensão estágio 3      | 1         | 2.08%      | 1         | 2.08%      |
| Total                      | 48        | 100.00%    | 48        | 100.00%    |

**Tabela 4 – Distribuição de frequência dos entrevistados de acordo com a faixa etária e o uso de tabaco**

|              | Você fuma |              | Total        |
|--------------|-----------|--------------|--------------|
|              | Não       | Sim          |              |
| Faixa Etária | 18 a 29   | 5<br>13,5%   | 6<br>12,5%   |
|              | 30 a 39   | 11<br>29,7%  | 12<br>25,0%  |
|              | 40 a 49   | 5<br>13,5%   | 7<br>14,6%   |
|              | 50 a 59   | 9<br>24,3%   | 14<br>29,2%  |
|              | 60 a 69   | 3<br>8,1%    | 4<br>8,3%    |
|              | 70 e mais | 4<br>10,8%   | 5<br>10,4%   |
|              | Total     | 37<br>100,0% | 48<br>100,0% |
|              |           |              |              |
|              |           |              |              |
|              |           |              |              |
|              |           |              |              |
|              |           |              |              |
|              |           |              |              |
|              |           |              |              |

Estudo realizado no estado do Rio Grande do Sul afirma que os homens ainda fumam mais que as mulheres, 38% para 29,6% e, os fumantes com mais de 20 cigarros/dia, constituem a maioria: 17,8% dos 33,9%.<sup>11</sup> Tais dados corroboram com o estudo aqui apresentado, pois revela que a quantidade de fumantes é mais elevada nos pacientes com mais de 50 anos e pode estar influenciando no aumento do índice de hipertensos nos radioacidentados.

Pesquisadores do município de Goiânia recomendam o prosseguimento dos estudos, tendo em vista os efeitos tardios decorrentes do acidente radiológico.<sup>1</sup> Isso por que, até os dias de hoje, os relatórios de monitoramento não apontam dados estatisticamente significantes para morbimortalidade associadas aos efeitos da radiação

ionizante, sendo que os efeitos somáticos podem ser divididos em agudos ou em curto prazo e tardios ou em longo prazo, dependendo do tempo de manifestação dos efeitos, que é função da dose absorvida.<sup>1,4</sup>

O estudo realizado apresentou limitações quanto à sua população e amostra. A perda de indivíduos cadastrados como grupo III no SISRAD, diminuiu o impacto deste estudo identificado como um potencial viés de seleção de amostragem entre os grupos I e II incluídos na amostra utilizada. Outra limitação foi impossibilidade de atingir indivíduos dos grupos II e III, que teriam amostras maiores. Também não foi possível definir a causalidade da hipertensão nos pacientes radioacidentados.

Logo, a carência de informações acerca do césio-137 quanto ao risco de causar HAS, nos permite afirmar que as complicações dessa doença são irreversíveis e possivelmente o nível de radiação ionizante tenha causado alterações a longo prazo associando-se a comorbidades como a hipertensão.<sup>17</sup>

### Considerações finais

A difusão de informações acerca do césio-137, quanto ao risco de causar hipertensão, nos permite afirmar que as complicações dessa doença são significativas. Baseado neste estudo exploratório não foi possível identificar que o nível de radiação ionizante seja causador de alterações a longo prazo associando a comorbidades como a HAS.

A carência de estudos acerca da situação de saúde desta população, não só em relação a hipertensão arterial sistêmica, como também de outras patologias, especialmente relacionadas a saúde mental, fomenta o desenvolvimento de novas pesquisas. Tal constatação se deu pelos autores quando do momento da aplicação do instrumento de coleta de dados, podendo-se inferir a essa condição a dificuldade encontrada para adesão a esse estudo.

Dessa forma, o estudo conclui que na população de radioacidentados a HAS ocorre de forma semelhante à da população em geral.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Lima H, Pinto MM, Figueiredo RMP, Rodrigues JVR. Obtenção de dados: Pinto MM, Figueiredo RMP. Análise e interpretação dos dados: Pinto MM. Obtenção de financiamento: Pinto MM, Figueiredo RMP, Rodrigues JVR. Redação do manuscrito: Lima H, Pinto MM. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Lima H, Sacchetim SC, Pinto MM, Rodrigues JVR. Supervisão / como investigador principal: Lima H, Sacchetim SC, Souto R.

### 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 originado do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) de Medicina pelos pesquisadores e respectivos orientadores do Centro Universitário de Anápolis - UniEVANGÉLICA.

### Referências

1. Fuini SC, Souto R, Amaral GF, Amaral RG. Qualidade de vida dos indivíduos expostos ao césio-137, em Goiânia, Goiás, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2013;29(7):1301-10.
2. Superintendência Leide das Neves Ferreira. Monitoramento dos radioacidentados. [Citado em 2016 dez 17]. Disponível em: <http://www.cesio137goiania.go.gov.br/index.php?idEditoria=3801>
3. International Atomic Energy Agency. The radiological accident in Goiânia. Vienna: International Atomic Energy Agency; 1988.
4. Okuno E. Efeitos biológicos das radiações ionizantes. Acidente radiológico de Goiânia. *Estud av*. 2013;27(77):185-200.
5. Chaudhry MA. Biomarkers for human radiation exposure. *J Biomed Sci*. 2008;15(5):557-63.
6. Boerma M, Hauer-Jensen M. Preclinical research into basic mechanisms of radiation-induced heart disease. *Cardiol Res Pract*. 2011 Oct 4;pii:85-262.
7. Ozasa K, Takahashi I, Grant EJ. Radiation-related risks of non-cancer outcomes in the atomic bomb survivors. *Ann ICRP* 2016;45(1 Suppl):253-61.
8. Annett LS, Anderson RP, Li W, Hafermann MD. Coronary artery disease following mediastinal radiation therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1983;85(2):257-63.
9. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Sociedade Brasileira de Hipertensão. Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão arterial sistêmica. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(1supl):1-51.
10. Nobre F, Coelho EB, Lopes PC, Geleilate TJM. Hipertensão arterial sistêmica primária. *Medicina(Ribeirão Preto)*. 2013;46(3):259-60.
11. Gus I, Fischmann A, Medina C. Prevalência dos fatores de risco da doença arterial coronariana no Estado do Rio Grande do Sul. *Arq Bras Cardiol*. 2002;78(5):478-83.
12. World Health Organization (WHO). Surveillance, control and prevention of NCDs in the context of the Brazilian Public Health System-current situation and challenges, 2004. [Cited in 2014 Apr 14] Available from: <http://www.who.int/infobase/report.aspx>.
13. Manfroí A, Oliveira FA. Dificuldades de adesão ao tratamento na hipertensão arterial sistêmica: considerações a partir de um estudo qualitativo em uma unidade de Atenção Primária à Saúde. *Rev Bras Med Fam e Com*. 2006 out-dez;2(7):
14. Santa-Helena ET, Nemes MIB, Neto JE. Fatores associados à não-adesão ao tratamento com anti-hipertensivos em pessoas atendidas em unidades de saúde da família. *Cad Saúde Pública*. 2010;26(12):2389-98.
15. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zandretti A, Böhm M, et al. European Society Hypertension (ESH) and ESC. Guidelines de 2013 da ESH/ESC para o Tratamento da Hipertensão arterial sistêmica (tradução revista pela Sociedade Portuguesa de Hipertensão). *J Hypertens*. 2013;31(39):1281-357.
16. Simão AF, Precoma DB, Andrade JP, Correa Filho H, Saraiva JFK, Oliveira GMM, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz brasileira de prevenção cardiovascular. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(6 Suppl):2-63.
17. Sowers JR. Recommendations for special populations: diabetes mellitus and the metabolic syndrome. *Am J Hypertens*. 2003;16(11Pt 2):41-5.

# Efeito do Treinamento Físico Resistido na Sensibilidade Barorreflexa de Ratos Hipertensos

*The Effect of Physical Resistance Training on Baroreflex Sensitivity of Hypertensive Rats*

Moisés Felipe Pereira Gomes,\* Mariana Eiras Borges,\* Vitor de Almeida Rossi, Elizabeth de Orleans C. de Moura, Alessandra Medeiros

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP – Brasil

\*Os autores contribuíram igualmente para o artigo

## Resumo

**Fundamento:** Os barorreceptores atuam como reguladores da pressão arterial (PA); no entanto, sua sensibilidade encontra-se prejudicada em pacientes hipertensos. Dentre as recomendações para a redução da PA, o treinamento físico tem se tornado um importante adjunto na terapia dessa população. Porém, ainda há diversos questionamentos sobre os efeitos de treinamento físico resistido nessa população.

**Objetivo:** Avaliar o efeito do treinamento físico resistido na PA e na sensibilidade de barorreceptores em ratos espontaneamente hipertensos (SHR).

**Método:** Ratos SHR (n = 16) e Wistar (n = 16) com 08 semanas de idade foram aleatoriamente divididos em 4 grupos: controle sedentário (CS, n = 8); controle treinado (CT, n = 8); SHR sedentário (HS, n = 8) e SHR treinado (HT, n = 8). O treinamento físico foi realizado em aparato com degraus (1,1 × 0,18 m, 2 cm entre os degraus, 80° inclinação) com peso fixado na cauda, (5 vezes por semana durante 8 semanas). O controle barorreflexo da frequência cardíaca (FC) foi testado com estímulos de fenilefrina e nitroprussiato de sódio.

**Resultados:** O treinamento resistido foi capaz de aumentar a massa muscular do sóleo em ratos SHR (HS 0,027 ± 0,002 g/mm e HT 0,056 ± 0,003 g/mm). Não houve alteração da PA com o treinamento. Por outro lado, houve melhora na resposta bradicárdica da sensibilidade barorreflexa no grupo HT (HS -1,3 ± 0,1 bpm/mmHg e HT -2,6 ± 0,2 bpm/mmHg), no entanto, a resposta taquicárdica não foi alterada pelo exercício resistido (CS -3,3 ± 0,2 bpm/mmHg, CT -3,3 ± 0,1 bpm/mmHg, HS -1,47 ± 0,06 e HT -1,6 ± 0,1).

**Conclusão:** O exercício físico resistido foi capaz de otimizar a sensibilidade barorreflexa dos ratos SHR por meio da melhora à resposta bradicárdica, apesar de não alterar a PA. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(6):539-545)

**Palavras-chave:** Hipertensão; Exercício; Frequência Cardíaca; Barorreflexo; Treino Hipertrofia Muscular.

## Abstract

**Background:** Baroreceptors act as regulators of blood pressure (BP); however, its sensitivity is impaired in hypertensive patients. Among the recommendations for BP reduction, exercise training has become an important adjuvant therapy in this population. However, there are many doubts about the effects of resistance exercise training in this population.

**Objective:** To evaluate the effect of resistance exercise training on BP and baroreceptor sensitivity in spontaneously hypertensive rats (SHR).

**Method:** Rats SHR (n = 16) and Wistar (n = 16) at 8 weeks of age, at the beginning of the experiment, were randomly divided into 4 groups: sedentary control (CS, n = 8); trained control (CT, n = 8); sedentary SHR (HS, n = 8) and trained SHR (HT, n = 8). Resistance exercise training was performed in a stairmaster-type equipment (1.1 × 0.18 m, 2 cm between the steps, 80° incline) with weights attached to their tails, (5 days/week, 8 weeks). Baroreceptor reflex control of heart rate (HR) was tested by loading/unloading of baroreceptors with phenylephrine and sodium nitroprusside.

**Results:** Resistance exercise training increased the soleus muscle mass in SHR when compared to HS (HS 0.027 ± 0.002 g/mm and HT 0.056 ± 0.003 g/mm). Resistance exercise training did not alter BP. On the other hand, in relation to baroreflex sensitivity, bradycardic response was improved in the TH group when compared to HS (HS -1.3 ± 0.1 bpm/mmHg and HT -2.6 ± 0.2 bpm/mmHg) although tachycardia response was not altered by resistance exercise (CS -3.3 ± 0.2 bpm/mmHg, CT -3.3 ± 0.1 bpm/mmHg, HS -1.47 ± 0.06 bpm/mmHg and HT -1.6 ± 0.1 bpm/mmHg).

**Conclusion:** Resistance exercise training was able to promote improvements on baroreflex sensitivity of SHR rats, through the improvement of bradycardic response, despite not having reduced BP. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(6):539-545)

**Keywords:** Hypertension; Exercise; Heart Rate; Baroreflex; Muscle Hypertrophy.

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

Correspondência: Moisés Felipe Pereira Gomes •

Av. Ana Costa, 95. CEP 11060-001, Vl. Mathias, Santos, SP – Brasil

Email: moisesunifesp@gmail.com, moisesippg@hotmail.com

Artigo recebido em 15/06/2016, revisado em 16/01/2017, aceito em 24/01/2017

DOI: 10.5935/abc.20170065

## Introdução

Segundo a Organização Mundial de Saúde, a hipertensão é o maior fator de risco relacionado a mortes e invalidez no mundo todo, acometendo bilhões de pessoas e matando aproximadamente 9,4 milhões de indivíduos todos os anos.<sup>1</sup> No Brasil, aproximadamente 31 milhões de pessoas sofrem de hipertensão, doença responsável por 1.683 mortes intra-hospitalares.<sup>2</sup>

A hipertensão ocorre quando o corpo perde sua habilidade de manter a homeostase da pressão arterial (PA). O corpo humano tem diversos mecanismos para o controle da PA, entre eles: a resposta isquêmica do sistema nervoso central, o sistema renina-angiotensina-aldosterona e o sistema barorreflexo.<sup>3,4</sup> O sistema barorreflexo consiste em receptores localizados nas artérias carótidas e na aorta, sensíveis a mudanças na PA.<sup>5</sup> Quando há elevação na PA, o barorreceptor envia um sinal para o núcleo do trato solitário que, por sua vez, aciona o bulbo caudal ventrolateral inibindo os neurônios pré-motores do bulbo rostral ventrolateral diminuindo, assim, a contratilidade cardíaca e, conseqüentemente, a PA. Contudo, quando há diminuição da PA, os barorreceptores aumentam a atividade simpática diminuindo a transmissão de sinais inibidores ao centro regulador de pressão. Porém, quando a PA é mantida alta, ocorre uma resposta adaptativa desses receptores, o que eleva o limiar normal da PA, tornando esse sistema regulatório ineficaz para lidar com pressões anormais.<sup>6,7</sup>

Para reduzir os níveis de PA e problemas de saúde, as principais diretrizes sugerem mudanças de estilo de vida, por meio de educação nutricional e atividade física como recomendações para todos, enquanto terapias medicamentosas devem ser usadas apenas por pacientes já diagnosticados com hipertensão ou aqueles considerados borderline com alto risco cardiovascular global.<sup>8</sup>

Diversos estudos já mostraram que exercícios aeróbicos leves e moderados são efetivos na redução da PA, pois melhoram significativamente o controle barorreflexo da FC de ratos hipertensos, além de controlarem fatores de risco associados à hipertensão.<sup>9-11</sup> Apesar de não haver consenso na literatura sobre os efeitos de treinamento físico resistido na PA,<sup>12-14</sup> a prática desse tipo de treinamento pode ser benéfico para pacientes hipertensos, especialmente os mais idosos, já que a força muscular diminui com a idade, piorando assim a qualidade de vida.<sup>15</sup> Portanto, o objetivo desse estudo foi avaliar o efeito de treinamento físico resistido na PA e na sensibilidade de barorreceptores em ratos espontaneamente hipertensos (SHR).

## Métodos

### Reagentes

Epinefrina (Sigma-Aldrich Co., EUA), nitroprussiato de sódio (Sigma-Aldrich Co., EUA) e cloreto de potássio (Synth).

### Animais

Ratos SHR (n = 16) e Wistar (n = 16) foram obtidos no Centro de Desenvolvimento de Modelos Experimentais para

Biologia e Medicina da Unifesp. Todos os ratos eram macho e tinham 8 semanas de idade no início do experimento. Os animais foram mantidos em gaiolas; quatro animais em cada uma, e os animais eram alimentados com uma dieta padrão para ratos de laboratório (Nuvilab) e água *ad libitum*. A temperatura ambiente foi mantida entre 22-23°C e adotou-se um ciclo luz/escurecimento de 12:12 horas, com o ciclo de luz iniciando às 8 h. Todos os experimentos foram realizados de acordo com o Guia Brasileiro de Criação e Utilização de Animais para Atividades de Ensino e Pesquisa e conduzidos, após aprovação, pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNIFESP (CEP #0233/12). Os animais foram randomicamente divididos em quatro grupos: controle sedentário (CS, n = 8), controle treinado (CT, n = 8), SHR sedentário (HS, n = 8) e SHR treinado (HT, n = 8).

### Medidas murinas e sinais vitais avaliados

A massa corporal em todos os grupos foi avaliada em balança semi-analítica (Gehaka), no último dia do protocolo experimental, antes de os animais serem anestesiados para eutanásia. A PA foi avaliada por pletismografia de cauda (1 dia/semana, durante 8 semanas) com um sistema específico para ratos (Visitech Systems: BP-2000 – Series II – Blood Pressure Analysis System) em dias em que os ratos não eram submetidos a sessões de treinamento.

### Protocolo de treinamento

Após adaptação, todos os animais foram habituados ao ato de subir degraus por cinco dias consecutivos antes do teste de carga máxima. O teste consistia em uma carga inicial de 75% da massa corporal, acoplado à base da cauda. A carga foi aumentada progressivamente em incrementos de 50 g em escaladas subsequentes.<sup>16</sup> O treinamento de exercício resistido foi realizado usando-se o valor normalizado da carga máxima individual (carga da última escalada completa/peso corporal) para cada rato, e o exercício foi ajustado na quarta semana de acordo com a nova carga máxima de teste. O exercício resistido foi feito 5 dias/semana, durante 8 semanas em intensidade moderada (40-60% da carga máxima). Os ratos realizaram 15 escaladas por sessão com intervalo de 1 minuto entre escaladas.<sup>16</sup>

### Sensibilidade barorreflexa

48 horas após a última sessão de exercícios, os animais foram anestesiados com xilazina (20 mg/kg, ip) e cetamina (40 mg/kg, ip) e cateteres feitos de tubos de polietileno PE-10 e PE-50 (Clay Adams, Parsippany, NJ, EUA) foram introduzidos na artéria e veia carótida. A pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) foram registradas online, 48 horas depois da última sessão de treinamento, por meio da placa análoga-digital PowerLab (ADInstruments, Austrália). O controle barorreflexo da FC foi avaliado por respostas bradicárdicas (componente vagal) comparadas ao estímulo pressórico e taquicárdico (componente simpático) após um estímulo depressivo. Para tal, foi feita a administração de doses bolus de epinefrina (3, 5 e 10 µg – ev) e dose depressora de nitroprussiato de sódio (5, 15 e 20 µg – ev), respectivamente, com 10 minutos de intervalo entre as doses.

O ganho no barorreflexo cardíaco foi determinado pela razão  $\Delta FC/\Delta PAM$  induzida por drogas vasoativas, e assim expressas em batidas por milímetro de mercúrio (bpm/mmHg).

### Eutanásia

Os animais foram anestesiados profundamente com uretano (1,7 g/kg – ev) seguido de administração de 5% KCl (ev.). O sóleo e o extensor digitário longo (EDL) foram removidos para pesagem das massas e tiveram seus valores corrigidos por comprimento tibial.

### Análise estatística

A análise estatística foi feita no GraphPad Prism 5.0. A distribuição dos dados obtidos neste estudo foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk. Os dados apresentaram distribuição gaussiana e foram apresentados como média  $\pm$  erro padrão da média e comparados pela análise de variância. PAM, massa corporal, massa muscular e FC foram analisadas pela análise de variância (ANOVA), seguida do teste post-hoc de Tukey. A pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e testes de carga máxima foram analisados por ANOVA de duas vias, seguida dos testes post-hoc de Bonferroni. Em todas as análises, significância estatística foi considerada quando  $p < 0,05$ .

## Resultados

### Medidas murinas e sinais vitais avaliados

Ao final do protocolo experimental, os animais hipertensos (HS e HT) mostraram uma diminuição do peso corporal em comparação aos grupos controles (CS e CT). Porém, não houve mudança significativa entre HS e HT (Figura 1).

Ao final de oito semanas do protocolo de exercícios, foi possível observar um aumento significativo na força máxima em todos os grupos. Além disso, vimos que a tolerância ao peso, ao final do protocolo experimental, mostrava-se mais baixa no grupo HS em comparação aos outros grupos (Figura 2).

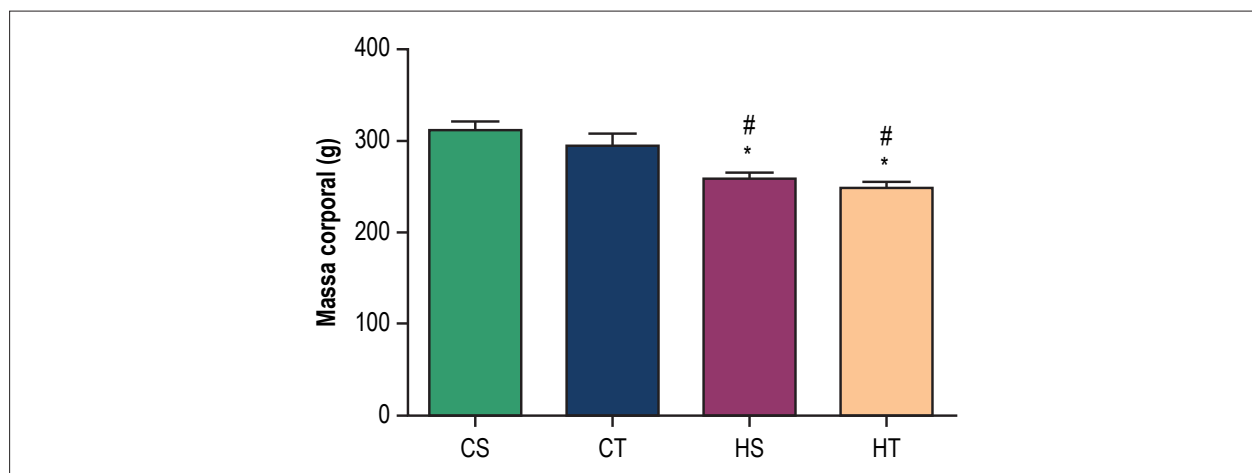
A massa do músculo sóleo no grupo HS ( $0,027 \pm 0,002$  g/mm) mostrava-se mais baixa em comparação ao grupo CS ( $0,046 \pm 0,005$  g/mm), Figura 3A). Embora o exercício tenha promovido aumento de massa muscular nos grupos treinados, apenas o grupo HT mostrou aumento significativo em relação a seu grupo controle ( $0,056 \pm 0,003$  g/mm HT). Com relação ao músculo EDL, não houve diferenças significativas entre os grupos (Figura 3B).

A Figura 4 mostra as medições indiretas da PAS e PAD ao longo de oito semanas de protocolo experimental, e demonstra a PAM e FC dos animais diretamente no final no protocolo. A figura 4A demonstra que os grupos hipertensivos (HS e HT) mostraram aumento significativo na PAS a partir da quarta semana em comparação ao grupo CS. Embora a pressão arterial do grupo CT estivesse mais alto do que a do grupo CS na terceira e quarta semana, níveis pressóricos não mostraram diferenças significativas a partir da quinta semana. Observou-se que o grupo HT mostrou reduções significativas na PAS por duas semanas (5<sup>o</sup> e 6<sup>o</sup> semana), mas a diminuição na PAS não foi sustentada.

Não houve diferenças significativas na PAD (Figura 4B). A Figura 5A mostra que a PAM do grupo HS ( $188 \pm 14$  mmHg) e do grupo HT ( $174 \pm 29$  mmHg) apresentou valores significativamente mais altos em comparação ao grupo CS ( $106 \pm 3$  mmHg). O treinamento de exercício resistido não teve efeito sobre a PAM nos grupos CT e HT. Não foram encontradas diferenças significativas na FC avaliada diretamente nos animais (CT =  $336 \pm 20$  bpm, HS =  $362 \pm 17$  bpm, CT =  $328 \pm 60$  bpm and HT =  $342 \pm 27$  bpm), (Figura 5B).

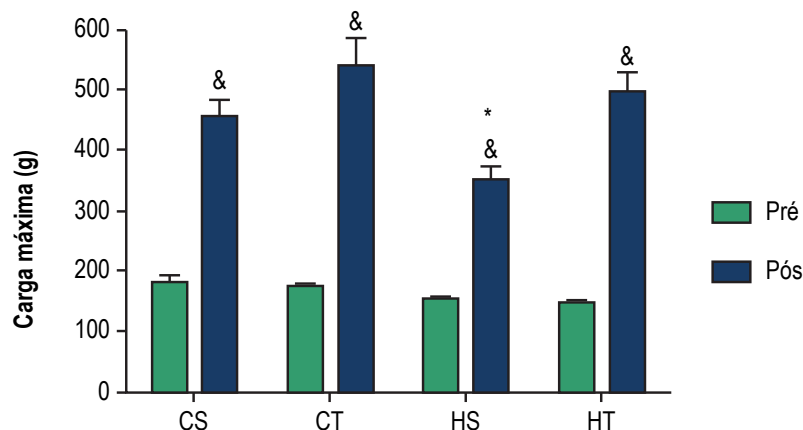
### Sensibilidade barorreflexa

Foi visto que os exercícios não foram eficazes em promover melhorias na sensibilidade taucárdica nos grupos hipertensos (CS  $-3,3 \pm 0,2$  bpm/mmHg, CT  $-3,3 \pm 0,1$  bpm/mmHg, HS  $-1,47 \pm 0,06$  bpm/mmHg, HT  $-1,6 \pm 0,1$  bpm/mmHg) (Figura 6A). Com relação à resposta bradicárdica, foi observada uma diminuição do grupo HS ( $-1,3 \pm 0,1$  bpm/mmHg) em comparação ao grupo CS ( $-2,67 \pm 0,06$  bpm/mmHg).

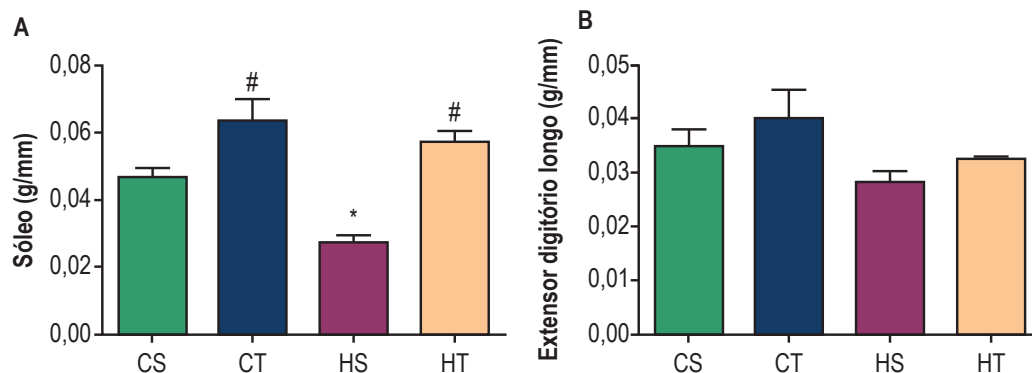


**Figura 1** – Massa corporal em gramas (g) no controle sedentário (CS), controle treinado (CT), SHR sedentário (HS) e SHR treinado (HT) após 8 semanas de protocolo sedentário ou de exercício físico resistido. \*  $p < 0,05$  vs. CS; #  $p < 0,05$  vs. CT.

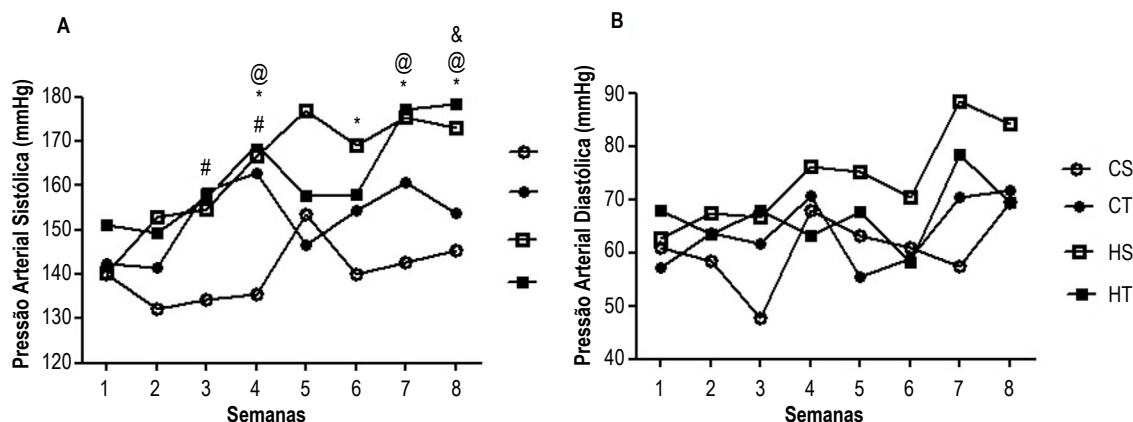
## Artigo Original



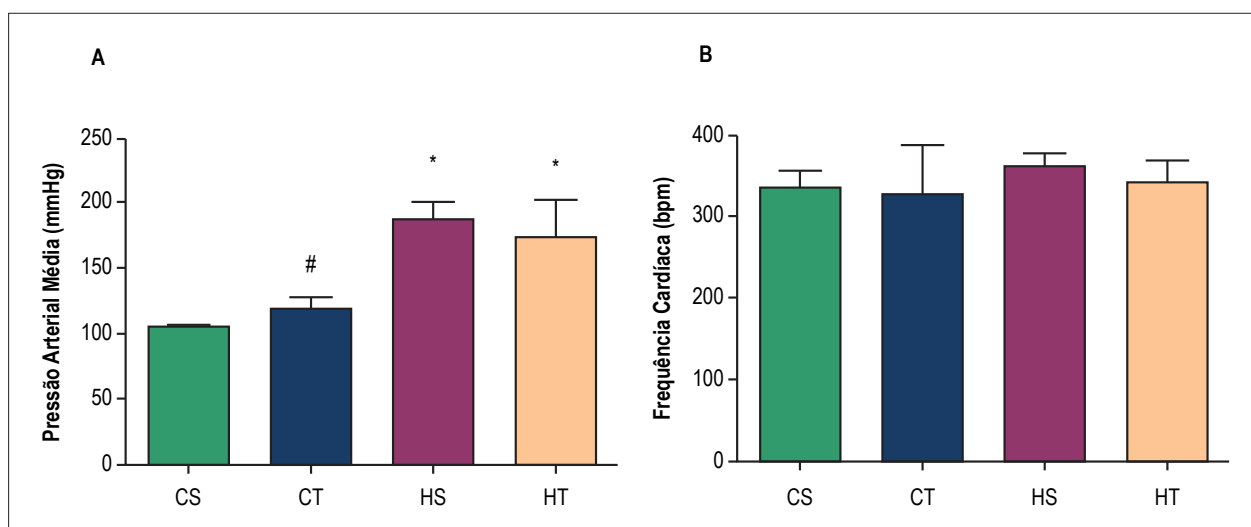
**Figura 2** – Teste de carga máxima em gramas (g) no controle sedentário (CS), controle treinado (CT), SHR sedentário (HS) e SHR treinado (HT) pré e pós 8 semanas de protocolo sedentário ou de exercício físico resistido. &  $p < 0,05$  vs. mesmo grupo pré momento; \*  $p < 0,05$  vs. todos os grupos pós momento.



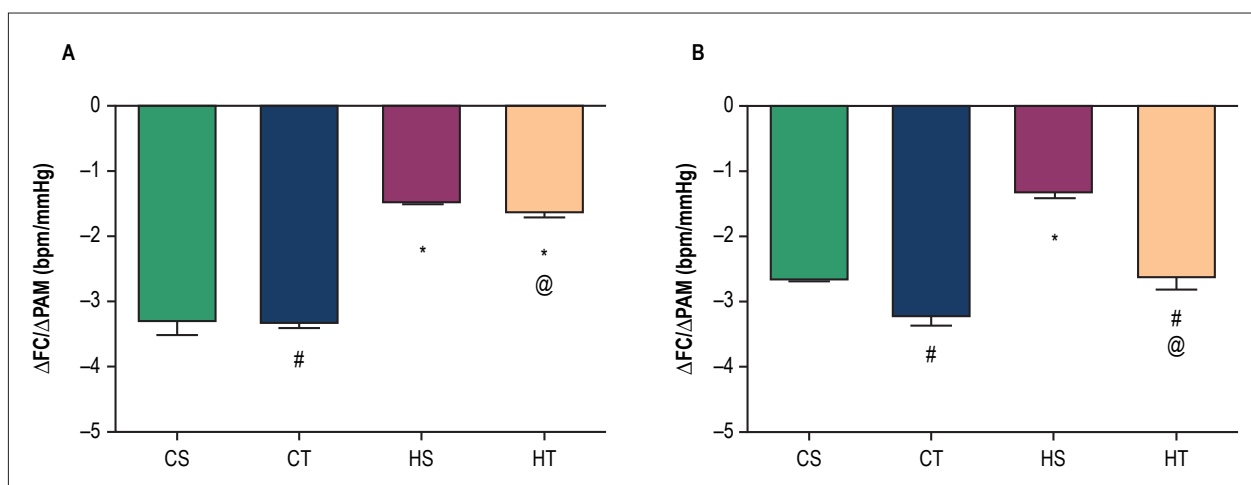
**Figura 3** – Massa muscular em gramas corrigida por comprimento tibial (g/mm) no controle sedentário (CS), controle treinado (CT), SHR sedentário (HS) e SHR treinado (HT) após 8 semanas de protocolo sedentário ou de exercício físico resistido. A) Massa do sóleo; B) Massa do Extensor digitorius longo. \*  $p < 0,05$  vs. CS; #  $p < 0,05$  vs. HS.



**Figura 4** – Medições das pressões arteriais no controle sedentário (CS), controle treinado (CT), SHR sedentário (HS) e SHR treinado (HT) durante ou após 8 semanas de protocolo sedentário ou de exercício físico resistido. A) Pressão arterial sistólica em mmHg avaliada por pletismografia de cauda; B) Pressão arterial diastólica em mmHg avaliada por pletismografia de cauda. (\*) Houve diferença significativa entre os grupos HS vs. CS ( $p < 0,05$ ); (#) Houve diferença significativa entre os grupos CT vs. CS ( $p < 0,05$ ); (@) Houve diferença significativa entre os grupos HT vs. CS ( $p < 0,05$ ); (&) Houve diferença significativa entre os grupos CT vs. HT ( $p < 0,05$ ). Significância baseada em ANOVA de duas vias com teste post-hoc de Bonferroni.



**Figura 5** – Pressão arterial média e frequência cardíaca avaliadas diretamente após o protocolo experimental. A) Pressão arterial média (\*  $p < 0,05$  vs. CS. (#)  $p < 0,05$  vs. CT. B) Frequência cardíaca. Significância baseada em ANOVA de duas vias com teste post-hoc de Tukey. Não houve diferença significativa.



**Figura 6** – Sensibilidade barorreflexa (diferença entre  $\Delta FC$  e  $\Delta PAM$ ) no controle sedentário (CS), controle treinado (CT), SHR sedentário (HS) e SHR treinado (HT) após 8 semanas de protocolo sedentário ou de exercício físico resistido. A) sensibilidade taquicárdica; B) sensibilidade bradicárdica. \*  $p < 0,05$  vs. CS; #  $p < 0,05$  vs. grupo controle respectivo; @  $p < 0,05$  vs. CT. FC: frequência cardíaca; PAM: pressão arterial média.

Além disso, os valores médios de  $\Delta FC/\Delta PAM$  e sensibilidade bradicárdica também se mostraram mais altos no grupo HT ( $-2,6 \pm 0,2$  bpm/mmHg) em relação ao grupo HS (Figura 6B).

## Discussão

Foi visto que animais hipertensos apresentaram uma redução na massa corporal em comparação aos grupos controle, e que exercícios resistidos não promoveram mudanças. O grupo HS também apresentou a massa do músculo sóleo reduzida em comparação ao grupo CS. Apesar de não ter tido efeito na massa corporal, o treinamento de exercício resistido promoveu um aumento na massa do músculo sóleo no grupo HT em comparação ao grupo HS. Portanto, podemos presumir que a

massa corporal mais baixa observada nos ratos do grupo HT foi devida à provável redução de tecido adiposo, já que o exercício resistido promove maior expressão de genes relacionados ao catabolismo lipídico.<sup>17,18</sup>

O grupo HS mostrou menor força em comparação aos outros grupos no teste de carga máxima; porém, o treinamento de exercício resistido promoveu um aumento de força muscular após o período de treinamento físico em ambos os grupos. Estudos recentes em humanos mostraram que há uma forte correlação entre força de preensão manual reduzida e hipertensão.<sup>19-21</sup> Estudos prévios relacionaram a alteração funcional do músculo esquelético com a redução da biodisponibilidade do óxido nítrico causada por um aumento de espécies reativas de oxigênio (ERO), receptor de endotelina

tipo A e aumento na ativação do catabolismo proteico devido a um aumento de angiotensina II (ANG II).<sup>22-25</sup> Tais mudanças podem explicar a diminuição de força observada no grupo HS. Com relação ao aumento de força observado em todos os grupos, quando comparados os dados pós e pré-experimentais, o crescimento dos animais pode ser citado como fator responsável por tal aumento, assim como a adaptação dos animais ao teste.

De fato, o exercício físico resistido consegue promover um aumento da massa muscular, especialmente no sóleo.<sup>26</sup> Contudo, não houve mudanças significativas no EDL, conforme observado em outros estudos.<sup>27,28</sup> De acordo com Neves et al.,<sup>28</sup> o tipo de treinamento pode justificar esses resultados, já que os exercícios de escalada com degraus promovem pouca ação no músculo EDL, e maior ação no sóleo devido a maior necessidade de força empregada pelo rato para realizar a flexão plantar enquanto sobre os degraus. Um fato que contribui para essa hipótese é que o treinamento com estimulação elétrica para contração muscular promove aumento significativo na massa do EDL, enquanto o sóleo apresenta atrofia com esse tipo de estímulo.<sup>29</sup>

Com relação aos parâmetros hemodinâmicos, viu-se que os animais do grupo SHR desenvolveram hipertensão espontânea, com aumento significativo da PAS, a partir da quarta semana do protocolo experimental e décima-semana de vida, o que era esperado para o modelo, conforme relatado por outros autores.<sup>30-32</sup> A elevação da PAS observada no grupo CT na 3ª e 4ª semana de treinamento está possivelmente relacionada ao estresse da carga que foi aumentada na metade do protocolo de treinamento e, também, devido ao início da fase reprodutiva dos animais, entre a 10ª e 12ª semana de vida, já que a testosterona aumenta a sensibilidade à ANG II.<sup>33,34</sup>

Ao final do protocolo experimental, o exercício físico resistido não promoveu alterações na PAM medida diretamente. Estudos prévios também não encontraram efeitos significativos de exercício resistido na PA.<sup>35-37</sup>

Com relação à sensibilidade barorreflexa, foi visto que o grupo HS apresentou redução nas respostas bradicárdica e taquicárdica, o que era esperado, conforme notado anteriormente em modelos experimentais<sup>38,39</sup> e em humanos.<sup>40</sup> O treinamento de exercício resistido conseguiu promover melhora significativa na resposta bradicárdica.

Ao analisar o efeito de treinamento físico em ratos com síndrome metabólica induzida por dieta hipercalórica, Valenti et al.<sup>41</sup> obtiveram resultados similares aos nossos, demonstrando que esse tipo de exercício não é efetivo na melhoria da resposta taquicárdica, independentemente do modelo experimental. Portanto, o treinamento de exercício resistido parece funcionar basicamente com a melhora da sensibilidade de barorreceptores cardíacos, já que a resposta bradicárdica demonstra forte correlação com a integridade do seio carotídeo.<sup>38-40</sup> Além disso, o aumento da resposta bradicárdica colabora com a diminuição da atividade simpática, levando à redução da FC em repouso, diminuindo o débito cardíaco e a PA.<sup>42</sup>

## Conclusão

Com os dados obtidos neste estudo, podemos concluir que o exercício físico resistido, embora não promova diminuição significativa na PA em SHR, melhora a resposta bradicárdica. Porém, são necessários mais estudos para entendermos os mecanismos que levam a essa melhora.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Borges ME, Medeiros A; Obtenção de dados: Borges ME, Rossi VA, Moura EOC; Análise e interpretação dos dados: Gomes MFP; Análise estatística e Redação do manuscrito: Gomes MFP; Obtenção de financiamento: Medeiros A; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Gomes MFP, Medeiros A.

## Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo CNPq.

## Vinculação acadêmica

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

## Referências

1. World Health Organization. (WHO). International Society of Hypertension. A global brief on hypertension. Geneva; 2013.
2. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (SUS). Brasília; 2016.
3. Miyakawa, K. Mechanisms of blood pressure oscillation caused by central nervous system ischemic response. *Jpn J Physiol.* 1988;38(4):399-425.
4. Irigoyen MC, Consolim-Colombo FM, Krieger EM. Controle cardiovascular: regulação reflexa e papel do sistema nervoso simpático. *Rev Bras Hipertens.* 2001;8(1):55-62.
5. Pramme L, Schächinger H, Frings C. Baroreceptor activity impacts upon controlled but not automatic distractor processing. *Biol Psychol.* 2015;110:75-84.
6. Laterza MC, Amaro G, Negrão CE, Rondon MU. Regular physical exercise and autonomic control in hypertension. *Rev SOCERJ.* 2008;21(5):320-8.
7. Laterza MC, de Matos LD, Trombetta IC, Braga AM, Roveda F, Alves MJ, et al. Exercise training restores baroreflex sensitivity in never-treated hypertensive patients. *Hypertension.* 2007;49(6):1298-306.

8. 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.
9. Slentz CA, Duscha BD, Johnson JL, Ketchum K, Aiken LB, Samsa GP, et al. Effects of the amount of exercise on body weight, body composition, and measures of central obesity: STRRIDE--a randomized controlled study. *Arch Intern Med.* 2004;164(1):31-9.
10. Sato K, Iemitsu M, Aizawa K, Mesaki N, Ajisaka R, Fujita S. DHEA administration and exercise training improves insulin resistance in obese rats. *Nutr Metab (Lond).* 2012;9:47.
11. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med.* 2002;136(7):493-503.
12. Cardoso GA, Silva AS, de Souza AA, Dos Santos MA, da Silva RS, de Lacerda LM, et al. Influence of resistance training on blood pressure in patients with metabolic syndrome and menopause. *J Hum Kinet.* 2014;43:87-95.
13. Araujo AJ, Santos AC, Souza Kdos S, Aires MB, Santana-Filho VJ, Fioretto ET, et al. Resistance training controls arterial blood pressure in rats with L-NAME-induced hypertension. *Arq Bras Cardiol.* 2013;100(4):339-46.
14. Krieger EM, Da Silva CJ, Negrão CE. Effects of exercise training on baroreflex control of the cardiovascular system. *Ann NY Acad Sci.* 2001;940:338-47.
15. Acree LS, Longfors J, Fjeldstad AS, Fjeldstad C, Schank B, Nickel KJ, et al. Physical activity is related to quality of life in older adults. *Health Qual Life Outcomes.* 2006;4:37.
16. Sanches IC, Conti FF, Sartori M, Irigoyen MC, De Angelis K. Standardization of resistance exercise training: effects in diabetic ovariectomized rats. *Int J Sports Med.* 2014;35(4):323-9.
17. Souza MV, Leite RD, Souza Lino AD, Marqueti Rde C, Bernardes CF, Araújo HS, et al. Resistance training improves body composition and increases matrix metalloproteinase 2 activity in biceps and gastrocnemius muscles of diet-induced obese rats. *Clinics (Sao Paulo).* 2014;69(4):265-70.
18. Tunstall RJ, Mehan KA, Wadley GD, Collier GR, Bonen A, Hargreaves M, et al. Exercise training increases lipid metabolism gene expression in human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002;283(1):E66-72.
19. Amaral CD, Portela MC, Muniz PT, Farias Edos S, Araújo TS, Souza OF. Association of handgrip strength with self-reported diseases in adults in Rio Branco, Acre State, Brazil: a population-based study. *Cad Saude Publica.* 2015;31(6):1313-25.
20. Millar PJ, Levy AS, McGowan CL, McCartney N, MacDonald MJ. Isometric handgrip training lowers blood pressure and increases heart rate complexity in medicated hypertensive patients. *Scand J Med Sci Sports.* 2013;23(5):620-6.
21. Kawamoto R, Ninomiya D, Kasai Y, Kusunoki T, Ohtsuka N, Kumagi T, et al. Handgrip strength is associated with metabolic syndrome among middle-aged and elderly community-dwelling persons. *Clin Exp Hypertens.* 2016;38(2):245-51.
22. Viridis A, Bacca A, Colucci R, Duranti E, Fornai M, Materazzi G, et al. Endothelial dysfunction in small arteries of essential hypertensive patients: role of cyclooxygenase-2 in oxidative stress generation. *Hypertension.* 2013;62(2):337-44.
23. McEniery CM, Wilkinson IB, Jenkins DG, Webb DJ. Endogenous endothelin-1 limits exercise-induced vasodilation in hypertensive humans. *Hypertension.* 2002;40(2):202-6.
24. Sanders P, Russell S, Tisdale M. Angiotensin II directly induces muscle protein catabolism through the ubiquitin-proteasome proteolytic pathway and may play a role in cancer cachexia. *Brit J Cancer.* 2005;93(4):425-34.
25. Rezk BM, Yoshida T, Semprun-Prieto L, Higashi Y, Sukhanov S, Delafontaine P. Angiotensin II infusion induces marked diaphragmatic skeletal muscle atrophy. *PLoS One.* 2012;7(1):e30276.
26. Lee S, Farrar RP. Resistance training induces muscle-specific changes in muscle mass and function in rat. *J Exercise Physiol Online.* 2003;6(2):80-7.
27. Duncan ND, Williams DA, Lynch GS. Adaptations in rat skeletal muscle following long-term resistance exercise training. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1998;77(4):372-8.
28. Neves RV, Souza MK, Passos CS, Bacurau RF, Simoes HG, Prestes J, et al. Resistance training in spontaneously hypertensive rats with severe hypertension. *Arq Bras Cardiol.* 2016;106(3):201-9.
29. Baar K, Esser K. Phosphorylation of p70(S6k) correlates with increased skeletal muscle mass following resistance exercise. *Am J Physiol.* 1999;276(1 Pt 1):C120-7.
30. Yamori Y. Development of the Spontaneously Rat (SHR) and of various spontaneous rat models, their implications. In: De Jong (editor). *Experimental and genetic models of hypertension.* Amsterdam: Elsevier; 1984. p. 224-39.
31. Jia H, Liu JW, Ufur H, He GS, Liqian H, Chen P. The antihypertensive effect of ethyl acetate extract from red raspberry fruit in hypertensive rats. *Pharmacogn Mag.* 2011;7(25):19-24.
32. Park S, Shin J, Hong Y, Kim S, Lee S, Park K, et al. Forced exercise enhances functional recovery after focal cerebral ischemia in spontaneously hypertensive rats. *Brain Sci.* 2012;2(4):483-503.
33. Davis DD, Ruiz AL, Yanes LL, Iliescu R, Yuan K, Moulana M, et al. Testosterone supplementation in male obese Zucker rats reduces body weight and improves insulin sensitivity but increases blood pressure. *Hypertension.* 2012;59(3):726-31.
34. Ojeda NB, Royals TP, Black JT, Dasinger JH, Johnson JM, Alexander BT. Enhanced sensitivity to acute angiotensin II is testosterone dependent in adult male growth-restricted offspring. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2010;298(5):R1421-7.
35. Roltsch MH, Mendez T, Wilund KR, Hagberg JM. Acute resistive exercise does not affect ambulatory blood pressure in young men and women. *Med Sci Sports Exerc.* 2001;33(6):881-6.
36. Van Hoof R, Macor F, Lijnen P, Staessen J, Thijs L, Vanhees L, et al. Effect of strength training on blood pressure measured in various conditions in sedentary men. *Int J Sports Med.* 1996;17(6):415-22.
37. Cardoso CG Jr, Gomides RS, Queiroz AC, Pinto LG, da Silveira Lobo F, Tinucci T, et al. Acute and chronic effects of aerobic and resistance exercise on ambulatory blood pressure. *Clinics (Sao Paulo).* 2010;65(3):317-25.
38. Ferguson DW, Abboud FM, Mark AL. Relative contribution of aortic and carotid baroreflexes to heart rate control in man during steady state and dynamic increases in arterial pressure. *J Clin Invest.* 1985;76(6):2265-74.
39. Burstyn PG, Horrobin DF, Lloyd LJ. Chronic hypertension in rabbits induced by bilateral placement of rigid casts around the carotid sinus regions. *Cardiovasc Res.* 1972;6(1):54-6.
40. Lenard Z, Studinger P, Kováts Z, Reneman R, Kollai M. Comparison of aortic arch and carotid sinus distensibility in humans--relation to baroreflex sensitivity. *Auton Neurosci.* 2001;92(1-2):92-9.
41. Valenti VE, Ferreira C, Meneghini A, Ferreira M, Murad N, Ferreira Filho C, et al. Evaluation of baroreflex function in young spontaneously hypertensive rats. *Arq Bras Cardiol.* 2009;92(3):205-15.
42. Negrão CE, Rondon MU. Exercício físico, hipertensão e controle barorreflexo da pressão arterial. *Rev Bras Hipertens.* 2001;8(1):89-95.

## Implante de Marca-Passos em Crianças e Adolescentes Chagásicos no Brasil: Incidência Histórica em 18 Anos

*Pacemaker Implants in Children and Adolescents with Chagas Disease in Brazil: 18-Year Incidence*

Carolina Christianini Mizzaci, Thiago Gonçalves Schroder e Souza, Gabriel Pelegrineti Targueta, Ana Paula Frederico Tótora, Juan Carlos Pachón Mateos, José Carlos Pachon Mateos

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP – Brasil

### Resumo

**Fundamento:** A doença de Chagas mantém-se como sério problema de saúde pública e tem sido responsável por aproximadamente 25% a 30% das indicações de estimulação cardíaca no Brasil.

**Objetivo:** Estudar as características clínicas e epidemiológicas dos pacientes menores de 18 anos portadores de doença de Chagas submetidos a implante de marca-passo no território brasileiro entre 1994 e 2011, e sua tendência temporal.

**Métodos:** Trata-se de um estudo retrospectivo que utilizou informações coletadas pelo Registro Brasileiro de Marca-passo. As variáveis analisadas foram: ano do implante, localidade, idade, sexo, grupo étnico dos pacientes; classificação funcional e os principais achados eletrocardiográficos de base.

**Resultados:** Em um total de 183 123 implantes realizados entre 1994 e 2011, foram identificados 214 implantes de dispositivos de estimulação cardíaca em portadores de doença de Chagas com idade inferior a 18 anos. A média de idade no momento do implante foi de  $5,6 \pm 6,2$  anos. Bloqueios atrioventriculares de 2º e 3º graus foram responsáveis por 71% das indicações. Dos procedimentos, 55,6% foram realizados na região sudeste. Em relação ao total de implantes de marca-passo por ano, observamos um aumento importante e significativo de implante por todas as causas. Entretanto, quando avaliamos a série temporal de implantes em pacientes com doença de Chagas menores que 18 anos, observamos uma redução expressiva e significativa no número anual de implantes.

**Conclusão:** Observa-se uma redução importante do número de implantes de marca-passo em crianças e adolescente chagásicos, o que sugere uma redução da transmissão vertical do parasita. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(6):546-551)

**Palavras-chave:** Estudos Retrospectivos; Marca-Passo Artificial; Criança; Adolescentes; Doença de Chagas; Cardiomiopatia Chagásica; Epidemiologia.

### Abstract

**Background:** Chagas disease continues to be a serious public health problem, and accounts for 25-30% of the indications for cardiac stimulation in Brazil.

**Objective:** to assess clinical and epidemiological characteristics of patients with Chagas disease, younger than 18 years, who had undergone pacemaker implantation in Brazil between 1994 and 2011, and its temporal trend.

**Methods:** this was a cross-sectional analysis of data from the Brazilian Pacemaker Registry database. The following variables were analyzed: year when pacemaker was implanted, location, age, sex, ethnic group, functional class and the main electrocardiographic findings at baseline.

**Results:** In a total of 183,123 implants performed between 1994 and 2011, 214 implants of cardiac stimulation device in Chagas disease patients aged younger than 18 years were identified. Mean age at implantation was  $5.6 \pm 6.2$  years. Second- and third-degree atrioventricular blocks corresponded to 71% of indications for pacemaker implantation. Fifty-six percent of the procedures were performed in the southeast region. Regarding the total number of pacemaker implants per year, there was a remarkable increase in the implants for all causes. However, time series analysis of the implants in Chagas disease patients younger than 18 years revealed a significant reduction in the annual number of implants.

**Conclusion:** There has been an important reduction in the number of pacemaker implantations among children and adolescents with Chagas disease, suggesting a reduction in the vertical transmission of the parasite. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(6):546-551)

**Keywords:** Retrospective Studies; Pacemaker, Artificial; Child; Adolescents; Chagas Disease; Chagas Cardiomyopathy; Epidemiology.

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

Correspondência: Thiago Gonçalves Schroder e Souza •

Av. Dr. Dante Pazzanese, 500. CEP 04012-909, Ibirapuera, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: thiagojfx@gmail.com, thiago.schroder@usp.br

Artigo recebido em 15/06/2016, revisado em 13/10/2016, aceito em 30/12/2016

DOI: 10.5935/abc.20170074

## Introdução

Endêmica na América do Sul e emergente na Europa e nos Estados Unidos, a doença de Chagas mantém-se como sério problema de saúde pública. Somente no Brasil, estima-se que existam entre 2,9 e 7,2 milhões de pessoas com doença de Chagas,<sup>1</sup> e que essa é responsável por cerca de seis mil mortes anualmente.<sup>2,3</sup> Conforme dados do Registro Brasileiro de Marca-passos (RBM), a doença de Chagas historicamente tem sido responsável por 25% a 30% de todas as indicações de estimulação cardíaca no país.<sup>4</sup>

Além do contágio por meio das fezes infectadas dos triatomíneos hematófagos, o *Trypanosoma cruzi* pode ser transmitido por transfusão de sangue, transplante de órgãos, consumo de alimentos ou bebidas contaminados e de mãe para filho.<sup>5</sup> Com a melhora do controle do inseto vetor e da transmissão por via transfusional, a transmissão congênita se tornou a mais importante forma de contágio na maioria das áreas endêmicas.<sup>6,7</sup>

A prevalência da infecção pelo *T. cruzi* em gestantes pode variar entre 1% e 40%<sup>8-12</sup> e a taxa de transmissão congênita alcança até 28,6%.<sup>7</sup> Estimativas recentes indicam que, anualmente, mais de quatorze mil recém-nascidos apresentam doença de Chagas congênita na América Latina. Em uma pesquisa realizada em áreas rurais do Brasil entre 2001 e 2008, incluindo 105 mil crianças de zero a cinco anos, foi observado uma prevalência de infecção pelo *T. cruzi* de 0,03%, sendo 0,02% por provável transmissão congênita e apenas 0,01% atribuídos à transmissão vetorial.<sup>13</sup>

A maioria dos casos de infecção congênita pelo *T. cruzi* são assintomáticos, entretanto ela pode resultar em parto prematuro, baixo peso ao nascer, natimortos e manifestações clínicas da doença de Chagas ao nascimento.<sup>14,15</sup> Como a transmissão congênita não pode ser evitada, o diagnóstico precoce e o tratamento dos casos congênitos são prioridades nos programas de controle da doença de Chagas.<sup>16,17</sup>

Diante das alterações demográficas e mudanças nas principais formas de transmissão, com destaque ao aumento da importância da transmissão vertical, ainda são escassas as informações sobre como essas alterações poderiam influenciar na evolução ou tratamento dos pacientes. Desta forma, com intuito de aumentar as informações que permeiam o tema, objetivamos estudar as características clínicas e epidemiológicas dos pacientes menores de 18 anos portadores de doença de Chagas submetidos à implante de marca-passos cardíaco permanente no território brasileiro entre 1994 e 2011.

## Método

Trata-se de um estudo que utilizou informações do sistema de banco de dados do RBM, oficializado pelo Ministério da Saúde (portaria MS/SAS nº 41, 17 de dezembro de 1994), e organizado pelo Departamento de Estimulação Cardíaca Artificial da Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular (DECA-SBCCV). Trata-se de uma base de dados que tem como objetivo o cadastramento dos procedimentos relacionados à estimulação cardíaca artificial permanente no território brasileiro. Para tanto, exige o preenchimento de formulário próprio padronizado em todos os implantes de geradores

realizados no Brasil. Os formulários preenchidos são encaminhados para um centro regulador onde as informações são cadastradas no sistema.

As variáveis analisadas foram: ano em que o implante foi realizado, a localidade de origem, a idade, o sexo e o grupo étnico dos pacientes, classificação funcional para insuficiência cardíaca, utilizando os critérios da NYHA (New York Heart Association) e o principal achado eletrocardiográfico que justificou a indicação do marca-passos.

As variáveis categóricas foram representadas por frequências absolutas e relativas, e as variáveis contínuas por média e desvio padrão. Para análise estatística utilizou-se o programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences).

Para avaliação da variação temporal do número de implantes de marca-passos nas séries estudadas, foi empregado o teste de Jonckheere-Terpstra para tendência. O erro alfa admitido, que preenche o critério de significância, foi de 5%.

## Resultados

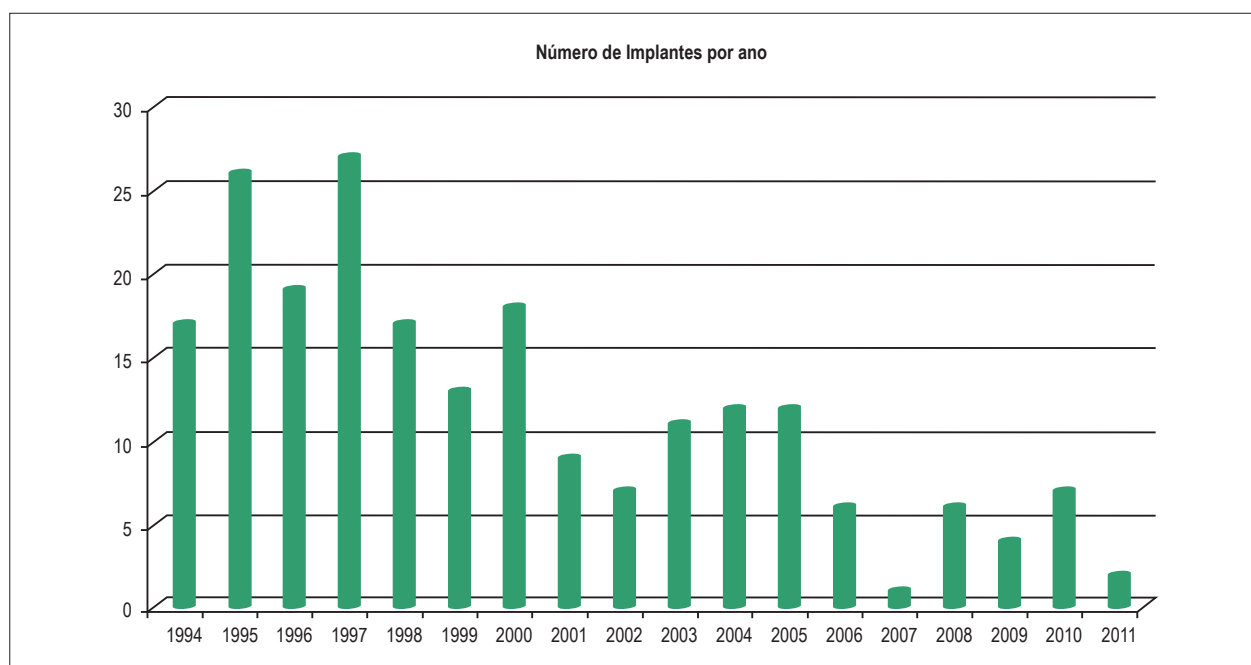
Entre 1994 e 2011, foram identificados 183 123 pacientes submetidos a primeiro implante de marca-passos no Brasil. Desse total, 35 204 foram realizados em indivíduos com diagnóstico de doença de Chagas, sendo 214 procedimentos cirúrgicos referentes a implantes de dispositivos de estimulação cardíaca em pacientes com idade menor ou igual a 17 anos.

No grupo dos pacientes com doença de Chagas menores de 18 anos submetidos a implante de marca-passos, a média de idade foi de  $5,62 \pm 6,2$  anos à época dos implantes. Desses pacientes, 44,8% eram do sexo feminino, com média de idade de  $5,2 \pm 5,8$  anos, e 55,2% eram do sexo masculino com média de idade de  $6,1 (\pm 6,5)$  anos. A Figura 1 mostra a frequência absoluta anual dos implantes realizados nesse grupo no decorrer dos 18 anos avaliados, com uma redução importante no número de implantes. A média de implantes no primeiro triênio avaliado (1994 a 1996) foi de 20,6 implantes/ano, e a média do último triênio (2009 a 2011) foi de 4,3 implantes/anos, indicando uma redução de 79,1% entre os referidos períodos.

A distribuição dos procedimentos de acordo com a origem geográfica dos pacientes mostrou grande diversidade regional. A maioria dos pacientes submetidos a implantes é oriunda da região Sudeste (55,6% dos casos), seguida pela região centro-oeste (25,7% dos casos).

O grupo étnico branco representou a maioria dos pacientes, 49,5% dos implantes, seguido dos mestiços e negros, 20,1% e 14%, respectivamente. Em relação à sintomatologia, os pacientes apresentaram predomínio de insuficiência cardíaca nas classes funcionais (CF) III e IV de NYHA. No total, 100 (46,7%) pacientes apresentavam sintomas aos médios ou pequenos esforços e 68 (31,8%) pacientes tinham sintomas ao repouso (Tabela 1).

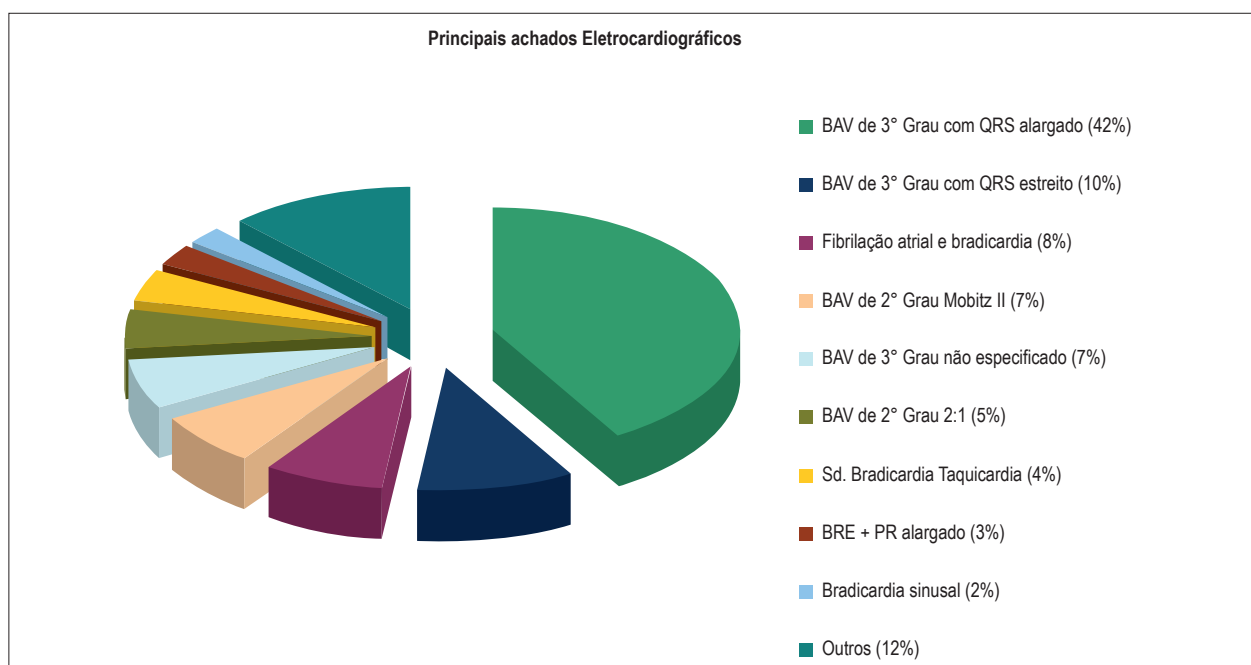
O principal achado eletrocardiográfico que indicou o implante do sistema de estimulação foi bloqueio atrioventricular (BAV) de 2º e 3º grau, totalizando 71% dos casos. A maioria desses eram BAV totais com QRS largo, com 42% de incidência, enquanto os BAV totais com QRS estreito foram informados em 10% dos pacientes (Figura 2).



**Figura 1** – Distribuição anual dos implantes de marca-passos em pacientes menores de 18 anos portadores de doença de Chagas. Fonte: Registro Brasileiro de Marca-passos.

**Tabela 1** – Características basais dos pacientes menores de 18 anos com doença de Chagas submetidos a implante de dispositivo de estimulação cardíaca artificial entre 1994 e 2011

| Pacientes (n)         |                                          | 214         |
|-----------------------|------------------------------------------|-------------|
| Idade (anos)          |                                          | 5,62 ± 6,2  |
| Sexo                  | Masculino                                | 118 (55,2%) |
|                       | Feminino                                 | 96 (44,8%)  |
| Estado (UF) de origem | São Paulo                                | 59 (27,6%)  |
|                       | Minas Gerais                             | 59 (27,6%)  |
|                       | Goiás                                    | 36 (16,8%)  |
|                       | Distrito Federal                         | 19 (8,9%)   |
|                       | Paraná                                   | 13 (6,1%)   |
|                       | Bahia                                    | 8 (3,7%)    |
|                       | Alagoas                                  | 5 (2,3%)    |
| Etnia                 | Pernambuco                               | 5 (2,3%)    |
|                       | Outros                                   | 10 (4,7%)   |
|                       | Branca                                   | 106 (49,5%) |
|                       | Mestiço                                  | 43 (20,1%)  |
|                       | Negro                                    | 30 (14,0%)  |
| Sintomas              | Não declarados                           | 35 (16,3%)  |
|                       | Assintomáticos                           | 19 (8,9%)   |
|                       | Sintomas aos grandes esforços            | 22 (10,3%)  |
|                       | Sintomas aos médios ou pequenos esforços | 100 (46,7%) |
|                       | Sintomas em repouso                      | 68 (31,8%)  |
|                       | Não informado                            | 5 (2,3%)    |



**Figura 2** – Achados eletrocardiográficos que justificaram o implante inicial de marca-passo em pacientes portadores de Doença de Chagas com idade inferior a 18 anos. BAV: bloqueio atrioventricular; BRE: bloqueio do ramo esquerdo. Fonte: Registro Brasileiro de Marca-passos.

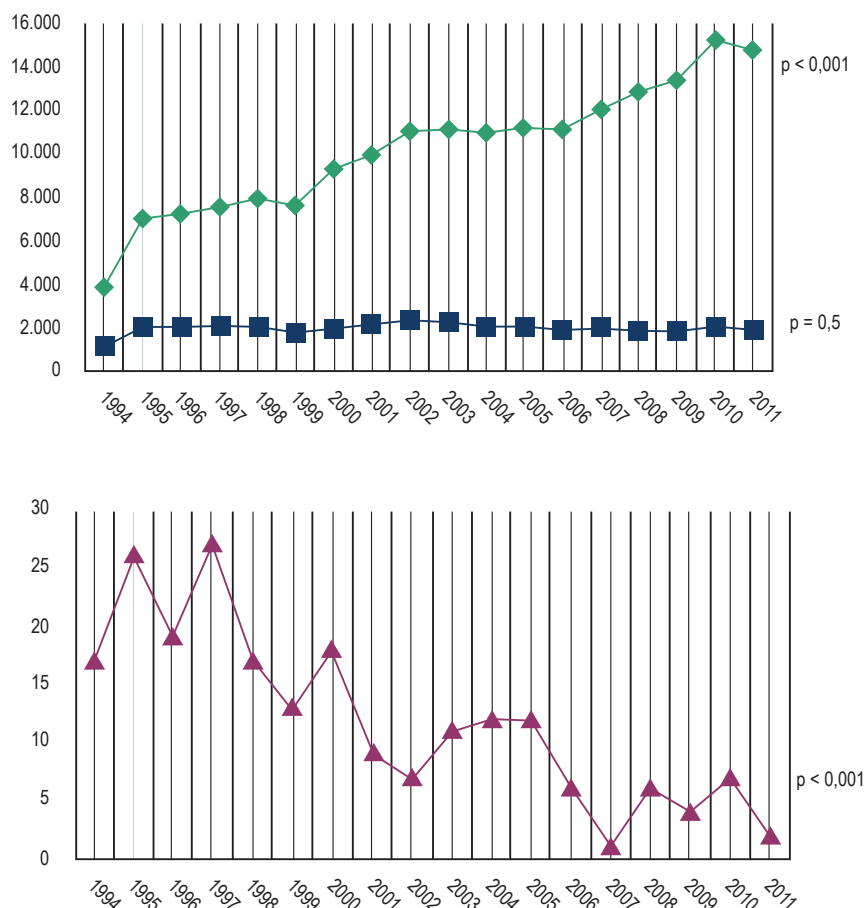
Em relação ao total de implantes de marca-passo por ano (Figura 3), observamos um aumento importante e estatisticamente significativo no total de implante por todas as causas. Quando avaliamos a série temporal do número de implantes em pacientes com doença de Chagas de todas as idades, sua discreta variação não apresenta significância estatística, podendo ser originária de acaso ( $P$  para tendência = 0,5). Entretanto, a série temporal que avalia implantes em pacientes com doença de Chagas e menores que 18 anos (Figuras 1 e 3), observamos uma redução significativa do número de implantes ao longo dos triênios ( $P$  para tendência < 0,001).

## Discussão

Em 1999, a OPAS (Organização Pan-Americana de Saúde) declarou que o inseto vetor da Doença de Chagas (*Triatoma infestans*) havia sido totalmente eliminado do ambiente domiciliar no Brasil, Chile e Uruguai e em grande parte da Argentina, Bolívia e Paraguai.<sup>18</sup> No entanto, apesar dos recentes avanços no controle da transmissão do *T. cruzi*, a Doença de Chagas permanece como um importante problema de saúde pública na América Latina, com um impacto anual de 430.000 DALYs (anos de vida ajustados para incapacidade - Disability-Adjusted Life Years).<sup>19</sup> Depreende-se desse fato duas hipóteses principais: (1) há um gasto continuado ou mesmo crescente no cuidado a portadores de doença de Chagas crônica, com destaque à Cardiomiopatia Chagásica Crônica (CCC); (2) não existe controle efetivo de todas as formas de transmissão do parasita, gerando preocupação em relação à transmissão por transfusão sanguínea e, principalmente, à transmissão vertical do *T. cruzi*.

Dados do Registro Brasileiro de Marca-passos geram informações úteis à medida que refletem a morbidade da CCC. Entre os indivíduos infectados, aproximadamente 20% desenvolvem a CCC, com alto risco de BAV e morte súbita cardíaca.<sup>20</sup> Descrevemos, em nosso estudo, o interessante fato de que, apesar de haver um aumento no total de implantes de marca-passo no território brasileiro, o número de procedimentos anuais em pacientes chagásicos permanece estável. Tal fato reflete uma diminuição relativa da contribuição da CCC e aumento da contribuição de outras etiologias - como degeneração senil do sistema de condução - nas indicações de estimulação cardíaca artificial. Esse achado pode se dever ao melhor controle da transmissão vetorial e transfusional da Doença de Chagas, bem como ao aumento da expectativa de vida da população brasileira.<sup>21</sup>

O achado de maior relevância em nosso estudo foi a queda significativa na indicação de estimulação cardíaca artificial em indivíduos com menos de 18 anos, e pode refletir melhor controle de todas as formas de transmissão da Doença de Chagas no Brasil nas duas últimas décadas. Como já comentado, o combate ao inseto vetor foi parte fundamental nesse resultado, mas também há que se destacar os avanços no controle da transmissão do *T. cruzi* por transfusão sanguínea e a manutenção de baixos níveis de transmissão vertical em nosso território considerando que as doenças do sistema de condução cardíaco na CCC constituem um evento final na história natural dessa enfermidade, requerendo anos para sua instalação. No final da década de 80, instituiu-se no Brasil a obrigatoriedade da triagem de infecção por *T. cruzi* nos doadores de sangue. Previamente a essa medida, acreditava-se que 20 000 casos



**Figura 3** – Gráfico comparativo entre o total anual de implantes de marca-passos no Brasil por todas as causas (losango), o total de implantes em pacientes portadores de Doença de Chagas (quadrado), e o total de implantes em portadores de Doença de Chagas menores que 18 anos (triângulo). Valores de P para tendência de variação de cada série ao longo dos triênios. Fonte: Registro Brasileiro de Marca-passos.

novos por ano de doença de Chagas eram atribuíveis à transmissão transfusional, e hoje o risco estimado de contaminação de hemoderivados pelo *T. cruzi* pode ser menor que 1 por 1.000.000 de transfusões.<sup>21</sup>

A transmissão vertical da Doença de Chagas ganhou destaque após a melhoria do controle das outras formas de transmissão no Brasil; entretanto não existem dados conclusivos sobre sua importância absoluta no nosso país. A prevalência da infecção em gestantes oscila entre 0,1 a 8,5%, e a taxa de transmissão vertical varia de 0 a 5,2%, segundo uma recente revisão sistemática.<sup>1</sup> A redução da transmissão vertical também é corroborada pelo fato de que doenças do sistema de condução cardíaco na CCC constituem um evento final na história natural dessa enfermidade, requerendo anos para sua instalação.

Outro dado relevante do nosso estudo é a distribuição desigual do número de implantes de marca-passo no território

nacional, nem sempre respeitando as regiões de maior prevalência da CCC. Além da concentração dos principais serviços públicos de assistência à saúde nas grandes cidades, deve-se considerar, ainda, a possibilidade de pouco treinamento de especialistas em estimulação cardíaca artificial para implante em crianças, o que leva à concentração desses procedimentos em centros terciários de capitais como São Paulo.

O presente estudo apresenta limitações inerentes ao seu desenho. Primeiro o estudo, baseia-se em uma base de dados sujeita à heterogeneidade entre os responsáveis por seu preenchimento, tornando a informação menos precisa. Segundo, o estudo apenas nos permite traçar hipóteses de causalidade em relação às tendências nos cuidados à doença de Chagas nos últimos anos, tanto por se tratar de uma análise retrospectiva, quanto por utilizar uma variável que não reflete perfeitamente o todo. Apesar dessas limitações, consideramos que o estudo provê informações de grande utilidade para o planejamento dos sistemas de saúde.

## Conclusão

Observa-se uma redução importante do número de implantes de marca-passos em crianças e adolescente chagásicos no território brasileiro, o que sugere um melhor controle de todas as formas de transmissão da doença de Chagas no Brasil nas duas últimas décadas e redução da transmissão vertical do parasita.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Mizzaci CC, Souza TGS, Pachón-Mateos JC, Mateos JCP; Obtenção de dados: Mizzaci CC, Targueta GP, Tótora APF; Análise e interpretação dos dados: Souza TGS, Targueta GP, Tótora APF; Análise estatística: Souza TGS; Redação do manuscrito: Mizzaci CC, Souza TGS, Targueta GP, Tótora APF, Pachón-Mateos JC; Revisão crítica do

manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Mizzaci CC, Pachón-Mateos JC, Mateos JCP.

## 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. Martins-Melo FR, Lima MaS, Ramos AN, Alencar CH, Heukelbach J. Systematic review: Prevalence of Chagas disease in pregnant women and congenital transmission of *Trypanosoma cruzi* in Brazil: a systematic review and meta-analysis. *Trop Med Int Health*. 2014;19(8):943-57.
2. Martins-Melo FR, Ramos AN, Alencar CH, Lange W, Heukelbach J. Mortality of Chagas' disease in Brazil: spatial patterns and definition of high-risk areas. *Trop Med Int Health*. 2012;17(9):1066-75.
3. Martins-Melo FR, Alencar CH, Ramos AN, Heukelbach J. Epidemiology of mortality related to Chagas' disease in Brazil, 1999-2007. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(2):e1508.
4. Costa R, Rassi A, Leão MIP. Estudo clínico e epidemiológico de pacientes submetidos a implante de marcapasso cardíaco artificial permanente: comparação dos portadores da doença de Chagas com os de doenças degenerativas do sistema de condução. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2004;19(2):107-114.
5. Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *Lancet*. 2010;375(9723):1388-402.
6. Gürtler RE, Segura EL, Cohen JE. Congenital transmission of *Trypanosoma cruzi* infection in Argentina. *Emerg Infect Dis*. 2003;9(1):29-32.
7. Howard EJ, Xiong X, Carlier Y, Sosa-Estani S, Buekens P. Frequency of the congenital transmission of *Trypanosoma cruzi*: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2014;121(1):22-33.
8. Torrico F, Alonso-Vega C, Suarez E, Rodríguez P, Torrico MC, Dramaix M, et al. Maternal *Trypanosoma cruzi* infection, pregnancy outcome, morbidity, and mortality of congenitally infected and non-infected newborns in Bolivia. *Am J Trop Med Hyg*. 2004;70(2):201-9.
9. Ulmer H, Kollerits B, Kelleher C, Diem G, Concin H. Predictive accuracy of the SCORE risk function for cardiovascular disease in clinical practice: a prospective evaluation of 44 649 Austrian men and women. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2005;12(5):433-41.
10. Torrico F, Alonso-Vega C, Suarez E, Rodríguez P, Torrico MC, Dramaix M, et al. [Endemic level of congenital *Trypanosoma cruzi* infection in the areas of maternal residence and the development of congenital Chagas disease in Bolivia]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2005;38 (Suppl 2):17-20.
11. Salas NA, Cot M, Schneider D, Mendoza B, Santalla JA, Postigo J, et al. Risk factors and consequences of congenital Chagas disease in Yacuibá, south Bolivia. *Trop Med Int Health*. 2007;12(12):1498-505.
12. Apt W, Zulantay I, Solari A, Ortiz S, Oddo D, Corral G, et al. Vertical transmission of *Trypanosoma cruzi* in the Province of Choapa, IV Region, Chile: Preliminary Report (2005-2008). *Biol Res*. 2010;43(3):269-74.
13. Ostermayer AL, Passos AD, Silveira AC, Ferreira AW, Macedo V, Prata AR. [The national survey of seroprevalence for evaluation of the control of Chagas disease in Brazil (2001-2008)]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2011;44(Suppl 2):108-21.
14. Bittencourt AL. Congenital Chagas disease. *Am J Dis Child*. 1976;130(1):97-103.
15. Bittencourt AL. Possible risk factors for vertical transmission of Chagas' disease. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1992;34(5):403-8.
16. Bern C, Verastegui M, Gilman RH, Lafuente C, Galdos-Cardenas G, Calderon M, et al. Congenital *Trypanosoma cruzi* transmission in Santa Cruz, Bolivia. *Clin Infect Dis*. 2009;49(11):1667-74.
17. Carlier Y, Torrico F, Sosa-Estani S, Russomando G, Luquetti A, Freilij H, et al. Congenital Chagas disease: recommendations for diagnosis, treatment and control of newborns, siblings and pregnant women. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5(10):e1250.
18. Nouvellet P, Cucunubá ZM, Gourbière S. Ecology, evolution and control of Chagas disease: a century of neglected modelling and a promising future. *Adv Parasitol*. 2015 Mar;87:135-91.
19. Bonney KM. Chagas disease in the 21st century: a public health success or an emerging threat? *Parasite*. 2014;21:11.
20. Marin-Neto JA SM, Maciel BC. Cardiomyopathies and pericardial disease: Other cardiomyopathy. In: Yusuf S, Cairns J, Camm J, Fallen E, Gersh BJ, eds. *Evidence Based Cardiology*. 2<sup>nd</sup> ed. London: BMJ Publishing; 2003. p.718-32.
21. Dias JP, Bastos C, de Araújo EG, Mascarenhas AV, Netto E, Grassi F, et al. [Outbreak of acute Chagas disease occurred in the state of Bahia, Brazil]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2006;39 (Suppl 3):135-7.

# Avaliação Volumétrica Tridimensional da Função Diastólica Por Ressonância Magnética Cardíaca: *Multi-Ethnic Study Of Atherosclerosis* (MESA)

*Three-Dimensional Volumetric Assessment of Diastolic Function by Cardiac Magnetic Resonance Imaging: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)*

Marcelo S Nacif,<sup>1,2,3</sup> Andre L. C. Almeida,<sup>2</sup> Alistair A Young,<sup>4</sup> Brett R Cowan,<sup>4</sup> Anderson C Armstrong,<sup>2</sup> Eunice Yang,<sup>1</sup> Christopher T Sibley,<sup>1</sup> W. Gregory Hundley,<sup>5</sup> Songtao Liu,<sup>1</sup> Joao AC Lima,<sup>2</sup> David A Bluemke,<sup>1,6</sup>

Radiology and Imaging Sciences - National Institutes of Health Clinical Center,<sup>1</sup> Bethesda, MD, USA; Division of Cardiology, Johns Hopkins University School of Medicine,<sup>2</sup> Baltimore, MD, USA; Radiology Department, Universidade Federal Fluminense,<sup>3</sup> Niterói, RJ, Brazil; Auckland MRI Research Group, University of Auckland,<sup>4</sup> Auckland, New Zealand; Department of Internal Medicine and Radiology, Wake Forest University School of Medicine,<sup>5</sup> Winston-Salem, North Carolina, USA; Molecular Biomedical Imaging Laboratory, National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering,<sup>6</sup> Bethesda, MD, USA.

## Resumo

**Fundamento:** A ressonância magnética cardíaca necessita de um método simples e robusto para a avaliação da função diastólica que pode ser feito com sequências protocolares de rotina.

**Objetivo:** Desenvolver e validar a avaliação volumétrica da função diastólica através de um modelo tridimensional (3D) com utilização de imagens de ressonância magnética cardíaca (RMC) e comparar os resultados obtidos com este modelo com os obtidos por ecocardiografia.

**Métodos:** Os participantes do estudo assinaram um termo de consentimento e foram incluídos se tivessem sido submetidos no mesmo dia tanto à ecocardiografia quanto à cine RMC com precessão livre no estado estacionário (*steady-state free precession*, SSFP). Pontos-guia foram utilizados no anel mitral septal e lateral para definir a velocidade de estiramento no início da diástole (E'), enquanto curvas de volume-tempo do modelo 3D foram utilizadas para avaliar os parâmetros de enchimento diastólico. Foram determinadas a correlação entre a RMC 3D e a ecocardiografia, além da acurácia da RMC em classificar o grau de função diastólica.

**Resultados:** Ao todo, 102 sujeitos foram incluídos no estudo. A razão E/A pela RMC esteve positivamente associada com a razão E/A obtida pela ecocardiografia ( $r = 0,71$ ,  $p < 0,0001$ ). Estiveram positivamente associadas a velocidade de relaxamento diastólico inicial ao Doppler tecidual e a velocidade de relaxamento longitudinal de deslocamento do anel mitral lateral ( $p = 0,007$ ), bem como a razão entre E/e' por Doppler e E/E' pela RMC ( $p = 0,01$ ). A velocidade normalizada de pico de enchimento (EM) determinada pela RMC e o tempo de desaceleração (TD) foram capazes de predizer a disfunção diastólica (áreas sob a curva [AUCs] = 0,70 e 0,72, respectivamente). Além disso, a razão E/E' lateral mostrou boa utilidade para a identificação da disfunção diastólica (AUC = 0,80). No geral, a ecocardiografia e a RMC apresentaram excelente concordância interobservador e intraobservador (coeficiente de correlação intraclass 0,72 - 0,97).

**Conclusão:** Uma modelagem 3D de imagens padrões de cine RMC foi capaz de identificar os indivíduos do estudo com função diastólica reduzida e mostrou uma boa reprodutibilidade, sugerindo ter potencial na avaliação rotineira da função diastólica por RMC. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(6):552-563)

**Palavras-chave:** Função Ventricular; Avaliação; Ressonância Magnética; Imagem Tridimensional; Ecocardiografia Tridimensional.

## Abstract

**Background:** Cardiac Magnetic Resonance is in need of a simple and robust method for diastolic function assessment that can be done with routine protocol sequences.

**Objective:** To develop and validate a three-dimensional (3D) model-based volumetric assessment of diastolic function using cardiac magnetic resonance (CMR) imaging and compare the results obtained with the model with those obtained by echocardiography.

**Methods:** The study participants provided written informed consent and were included if having undergone both echocardiography and cine steady-state free precession (SSFP) CMR on the same day. Guide points at the septal and lateral mitral annulus were used to define the early longitudinal relaxation rate (E'), while a time-volume curve from the 3D model was used to assess diastolic filling parameters. We determined the correlation between 3D CMR and echocardiography and the accuracy of CMR in classifying the diastolic function grade.

**Results:** The study included 102 subjects. The E/A ratio by CMR was positively associated with the E/A ratio by echocardiography ( $r = 0.71$ ,  $p < 0.0001$ ). The early diastolic relaxation velocity by tissue Doppler and longitudinal relaxation rate for the lateral mitral annulus displacement were positively associated ( $p = 0.007$ ), as were the ratio between Doppler E/e' and CMR E/E' ( $p = 0.01$ ). CMR-determined normalized peak E (NE) and deceleration time (DT) were able to predict diastolic dysfunction (areas under the curve [AUCs] = 0.70 and 0.72, respectively). In addition, the lateral E/E' ratio showed good utility in identifying diastolic dysfunction (AUC = 0.80). Overall, echocardiography and CMR interobserver and intraobserver agreements were excellent (intraclass correlation coefficient range 0.72 - 0.97).

**Conclusion:** 3D modeling of standard cine CMR images was able to identify study subjects with reduced diastolic function and showed good reproducibility, suggesting a potential for a routine diastolic function assessment by CMR. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(6):552-563)

**Keywords:** Ventricular Function; Evaluation; Magnetic Resonance; Imaging Three Dimensional; Echocardiography, Three -Dimensional.

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

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 19/04/2016, revisado em 19/12/2016, aceito em 19/12/2016

## Introdução

A prevalência e o custo do tratamento da insuficiência cardíaca (IC) nos Estados Unidos são altos. Estimou-se que em 2008 esta condição afetou 5,3 milhões de adultos e esteve associada a um gasto de 34,8 bilhões de dólares.<sup>1,2</sup> Aproximadamente 50% dos pacientes foram descritos como tendo IC diastólica.<sup>1,2</sup> A disfunção diastólica é um componente cada vez mais reconhecido de uma variedade de doenças do miocárdio<sup>3,4</sup> e o seu reconhecimento é necessário para o manejo dos pacientes.<sup>5</sup>

A ecocardiografia é atualmente utilizada como padrão de referência na avaliação da disfunção diastólica.<sup>6-10</sup> Com imagens obtidas pela ressonância magnética cardíaca (RMC), a função diastólica é avaliada com uso de sequências de pulso especiais, tais como análise de contraste de fase ou *tagging* de tecido miocárdico.<sup>5,6,8,11-16</sup> Estas avaliações requerem tempo adicional e um programa para aquisição e análise. Como resultado, a avaliação diastólica pela RMC não é rotineiramente utilizada.<sup>5,17,18</sup> Portanto, a RMC requer um método simples e robusto para avaliação da função diastólica, que possa ser realizado com sequências rotineiras de protocolo.

Um modelo tridimensional (3D) da função miocárdica foi desenvolvido para avaliar a função miocárdica com base em imagens de cine RMC com precessão livre no estado estacionário (*steady-state free precession*, SSFP).<sup>19</sup> Uma análise da função sistólica baseada no modelo é relativamente rápida (~15 minutos por exame de RMC) e permite a extração de parâmetros de funções que variam de acordo com o tempo e que podem caracterizar a função diastólica.<sup>19-23</sup>

Assim, o objetivo deste estudo foi realizar uma análise intraindividual para desenvolver e validar uma avaliação volumétrica da função diastólica baseada em um modelo 3D através da RMC e comparar os resultados obtidos com este modelo com os obtidos por ecocardiografia.

## Métodos

### População do estudo

O estudo incluiu participantes que foram submetidos à ecocardiografia e RMC entre 2008 e 2009 como parte de um subestudo do *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* (MESA) no *Johns Hopkins Hospital*. Detalhes do estudo MESA foram descritos previamente.<sup>24</sup> Resumidamente, 1096 participantes sem doença cardiovascular clinicamente aparente e com idade entre 45-84 anos foram incluídos no estudo no campo do centro de Baltimore no momento basal entre 2000 e 2002. Um total de 149 participantes consecutivos foram convidados a participar do subestudo RMC-ecocardiografia. Os participantes foram excluídos se não tivessem sido submetidos a ambos os estudos no mesmo dia, se tivessem uma variabilidade da frequência cardíaca maior que 15 batimentos por minuto entre ambos os estudos, calcificação grave do anel mitral ou regurgitação da valva mitral, ou se as avaliações qualitativas da função ventricular esquerda (VE) estivessem comprometidas devido a arritmias ou má qualidade da imagem obtida por qualquer uma das modalidades (Figura 1). O estudo foi aprovado pelo comitê de ética local e todos os sujeitos entregaram um termo de consentimento para a participação.

Sendo um resultado de um estudo de correlação entre ecocardiografia e RMC, nem todas as variáveis foram utilizadas na análise. Nós iremos descrever as variáveis que podem ser obtidas por meio de ecocardiografia e a avaliação volumétrica da função diastólica com base no modelo 3D com uso da RMC.

### Ecocardiografia

Ecocardiogramas foram obtidos por especialistas em ultrassonografia de acordo com as recomendações da *American Society of Echocardiography* (ASE).<sup>10</sup> Os exames foram revisados *offline* por dois leitores. Os leitores 1 (A.L.C.A.) e 2 (A.C.A.)

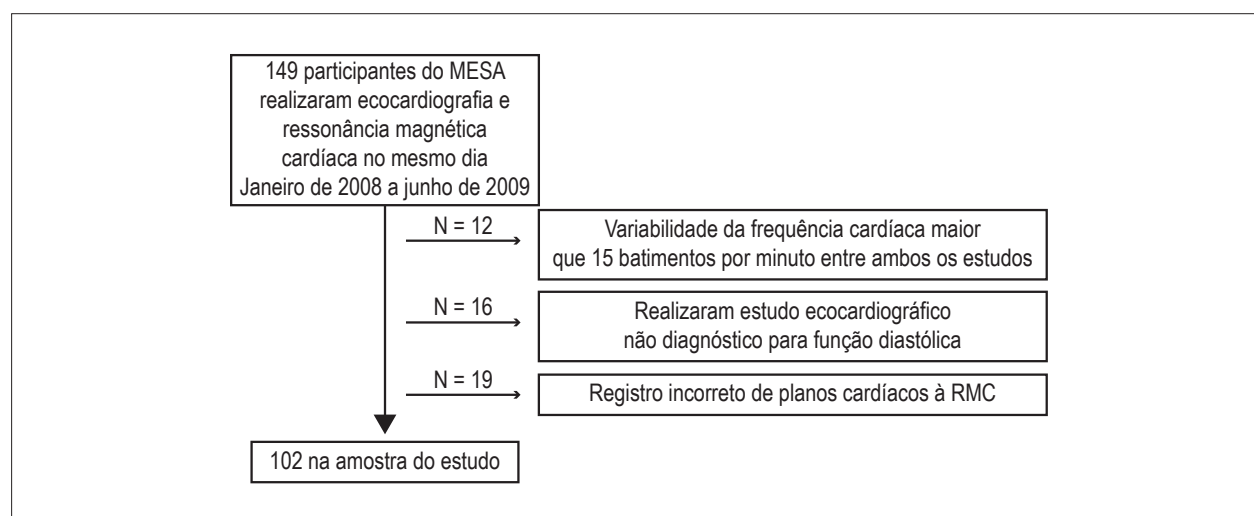


Figura 1 – Fluxograma da população do estudo. Abreviatura: RMC: ressonância magnética cardíaca.

possuíam 20 e 5 anos de experiência, respectivamente, na leitura de ecocardiogramas. Ecocardiogramas bidimensionais (2D) foram obtidos a partir de um escâner Aplio (*Toshiba Medical Systems Corp.*, Tochigi, Japão). As imagens foram adquiridas a partir de uma projeção apical quatro câmaras do VE. A aquisição das imagens foi feita com utilização de imagens harmônicas no modo B com ajuste de frequências do transdutor (1,7-3,5 MHz), frequência de repetição de pulso (40-80 frames por segundo), foco, largura do setor (tão estreita quanto possível), profundidade do setor (mínima) e ganho, a fim de otimizar a qualidade da imagem do miocárdio. As imagens foram gravadas digitalmente, armazenadas em CDs e transferidas para um terminal de computador para pós-processamento.

**Velocidades de influxo mitral:** Todas as medidas realizadas por Doppler foram analisadas conforme as recomendações da ASE.<sup>25</sup> A partir de gravações transmitrais, foram realizadas as seguintes medidas: a) pico da velocidade de enchimento transmitral no início da diástole (pico da velocidade de enchimento inicial [E]), em centímetros por segundo; b) pico da velocidade de enchimento transmitral na fase de contração atrial ao final da diástole (pico de velocidade de enchimento tardio [A]), em centímetros por segundo; c) tempo decorrido entre E e o ponto no qual a extrapolação da inclinação da desaceleração da velocidade da onda E cruza o zero basal (tempo de desaceleração [TD]), em milissegundos; d) tempo decorrido entre o pico sistólico até E (tempo até o pico E [TPE relativo]) em milissegundos; e) tempo decorrido entre o pico sistólico até A (tempo até o pico da onda A [TPA]), em milissegundos.

**Medida da velocidade do anel mitral por Doppler tecidual:** Imagens de Doppler tecidual pulsátil (DTP) foram obtidas nos cortes apicais para aquisição das velocidades anulares mitrais de acordo com as recomendações da ASE.<sup>25</sup> A amostra de volume foi colocada no miocárdio ventricular imediatamente adjacente ao anel mitral nas paredes septal e lateral. Com este método, foi acessada no presente estudo a velocidade de relaxamento miocárdico no início da diástole (e'; cm/s) à medida que o anel se afasta do ápex.

### Ressonância magnética cardíaca

Imagens de cine RMC foram adquiridas com um escâner de 1,5 T (Avanto, Siemens, Malvern, PA, EUA) com aquisição por SSFP 2D nas orientações de eixos longo vertical, longo horizontal e curto com os seguintes parâmetros: TE 1,16 ms, TR 3,2 ms, ângulo de inclinação 60°, largura de banda  $\pm 1220$  kHz, campo de visão (FOV) 36 cm, espessura de corte 8 mm, espessura entre os cortes 2 mm, matriz de aquisição 205×256, número de médias = 1, número de cortes = 30. A média da resolução temporal reconstruída (intervalo R-R/número de fases cardíacas) foi de 30,43  $\pm$  5,44 ms.

As imagens de RMC foram analisadas com uso de uma versão de pesquisa do programa CIM 6.2, modificado para avaliação da função diastólica (*Auckland MRI Research Group, University of Auckland, Nova Zelândia*).<sup>19</sup> A análise das imagens de RMC foi feita por dois leitores credenciados pelo *Auckland MRI Research Group*. Os leitores 1 (M.S.N.) e 2 (E.Y.) possuíam 7 anos e 1 ano de experiência, respectivamente, na leitura de RMC.

**Curva tempo-volume:** Todas as medidas de tempo foram definidas semiautomaticamente com correção manual com o observador utilizando um cursor na curva de tempo-velocidade (Figura 2). As seguintes medidas foram avaliadas: a) recuperação do volume diastólico (RVD), definida como o tempo a partir do final da sístole (FS) até o momento no qual o volume preencheu 80% do volume sistólico (mseg); b) E (mL/seg), o primeiro valor máximo da velocidade de enchimento detectado após o FS. O pico E também foi dividido pelo volume diastólico final (VDF) para gerar a velocidade normalizada de pico de enchimento E (EN). Medidas adicionais incluíram: c) tempo relativo do pico da velocidade de enchimento inicial (TRPE) (ms), o tempo de disparo ao pico E da fase FS; d) A (mL/seg), o segundo pico de enchimento após o FS. O pico A foi também indexado pelo VDF para gerar a velocidade normalizada do pico A de enchimento (AN); e) tempo relativo do pico da velocidade de enchimento atrial (TRPA; mseg), o tempo de disparo ao pico A da fase FS; e f) DT (ms), ou tempo de retardo de E subtraído da onda E descendente intersectando a linha de base.

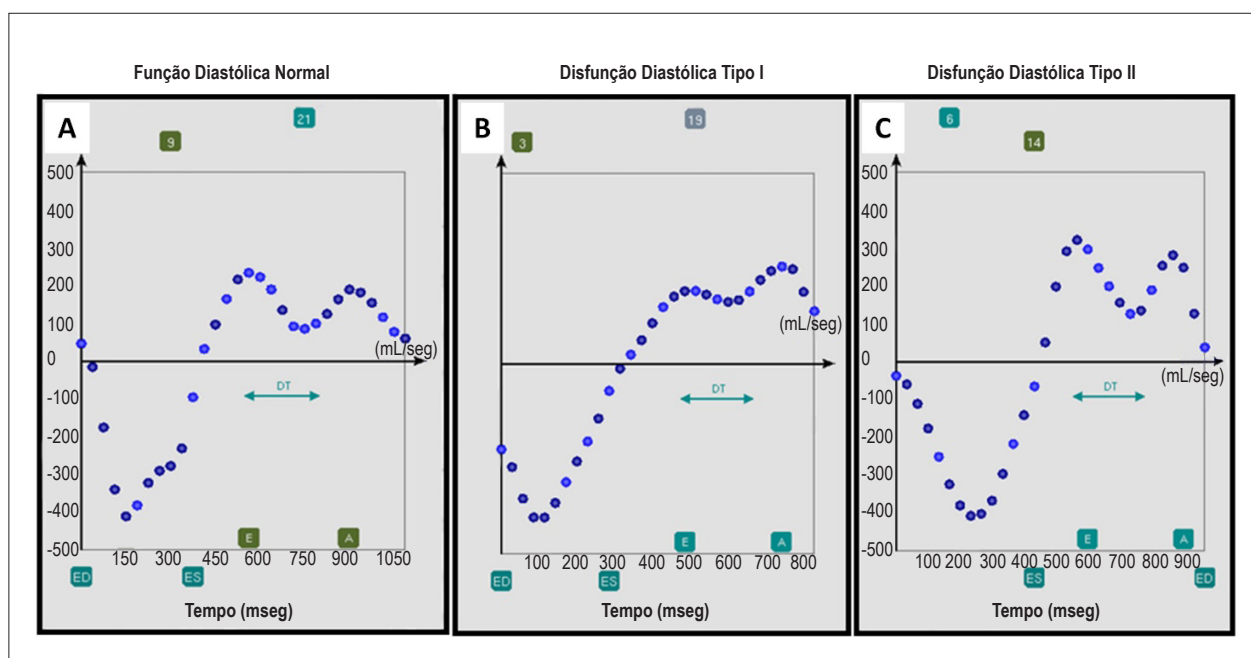
Pontos-guia na junção da parede do VE com o anel mitral septal e na junção da parede do VE com o anel mitral lateral no corte de quatro câmaras foram utilizados para definir g) E' septal e h) E' lateral, respectivamente. A razão entre E e E' foi também calculada (Figura 3).

Nota-se que as taxas de RMC são expressas em volume (mL) por unidade de tempo, enquanto os parâmetros ecocardiográficos são expressos em distância (cm) por unidade de tempo. No entanto, a E' obtida por RMC é expressa como uma velocidade linear, semelhante ao seu correspondente ecocardiográfico.

### Dados e análise estatística

A classificação da função diastólica utilizou três parâmetros ecocardiográficos recomendados pelo ASE para este fim: (1) septal  $e' < 8$  cm/s, (2) lateral  $e' < 10$  cm/s e (3) razão entre a média E e a média  $e' \geq 10$ .<sup>25</sup> Se todos os três critérios estivessem presentes, a função diastólica era classificada como tipo II (reduzida). Se somente dois critérios estivessem presentes ou um critério mais hipertrofia do VE, a função diastólica era classificada como tipo I (comprometida). A massa do VE foi avaliada pela ecocardiografia e dividida pela área da superfície corporal para definir o índice de massa do VE (IMVE). A hipertrofia do VE foi definida por um IMVE  $> 115$  g/m<sup>2</sup> para homens e  $> 95$  g/m<sup>2</sup> para mulheres, como recomendado pela ASE.<sup>26</sup>

Os dados estão apresentados como média  $\pm$  desvio padrão (DP) para as variáveis contínuas e percentagem para variáveis categóricas. Comparações múltiplas foram testadas por análise de variância (ANOVA) unifatorial com teste *post hoc* de Bonferroni. O teste exato de Fisher foi utilizado para examinar as diferenças entre proporções. Como as variáveis apresentavam distribuição normal, foi realizada análise de regressão linear através do coeficiente de correlação de Pearson (r), adotando-se a ecocardiografia como variável preditora e a RMC como variável dependente. Variáveis com unidades semelhantes foram comparadas com Bland-Altman. No entanto, em muitos casos os



**Figura 2** – Imagens de exemplos de funções diastólicas diferentes com uso do programa CIM. A) Normal, B) comprometida e C) reduzida. As seguintes medidas foram avaliadas: final da sístole (FS), final da diástole (FD), pico da velocidade de enchimento inicial (E), pico da velocidade de enchimento tardio (A) e tempo de desaceleração (TD). Todas as medidas temporais foram definidas de modo semiautomático com correção manual com o observador utilizando um cursor na curva de tempo-velocidade.

substitutos da RMC para os parâmetros ecocardiográficos estavam representados em unidades diferentes, portanto a análise de Bland-Altman era inadequada.

Análise de curva característica de operação do receptor (*receiver operating characteristic*, ROC) foi utilizada para identificar o desempenho diagnóstico da RMC para prever a disfunção diastólica. Isto foi realizado com uso do grupo com função diastólica reduzida à ecocardiografia como um marcador substituto de "verdadeiro positivo" para a disfunção diastólica nesta população, em comparação com o grupo normal como o "verdadeiro negativo" ( $AUC \geq 0,5$  a  $< 0,7$  = ajuste pobre,  $AUC \geq 0,7$  a  $< 0,9$  = bom ajuste e  $AUC \geq 0,9$  a  $1,0$  = excelente ajuste).

Concordâncias intraobservador e interobservador foram acessadas com uso do coeficiente de correlação intraclass (CCI) com um modelo aleatório de duas vias ( $CCI < 0,40$  = concordância pobre,  $CCI \geq 0,40$  a  $0,75$  = boa concordância,  $CCI > 0,75$  = excelente concordância).

A análise estatística foi realizada com o programa Stata, versão 12.0 (StataCorp LP, College Station, Texas, EUA). Valores de  $p < 0,05$  foram considerados significativos.

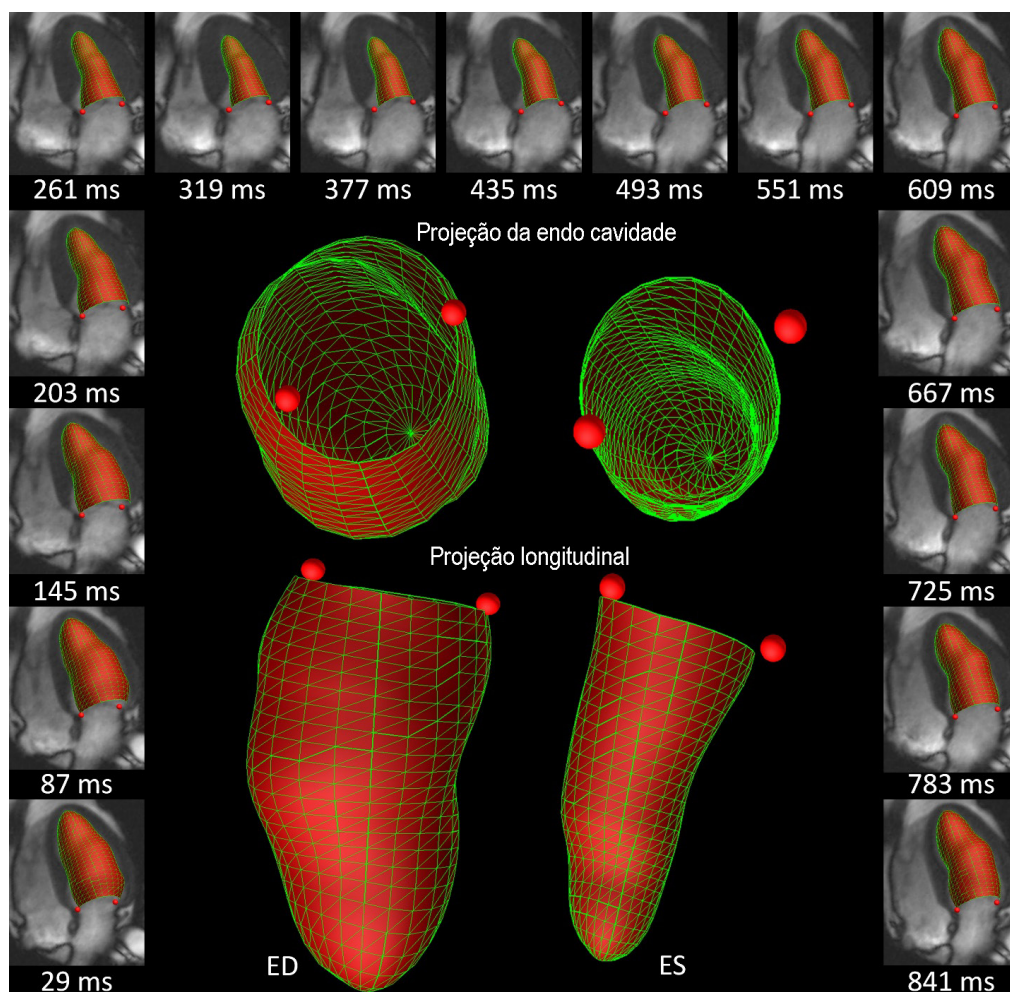
## Resultados

Ao todo, 102 participantes preencheram os critérios de inclusão (Figura 1). À ecocardiografia, a função diastólica foi classificada como normal em 66 (64,7%) pacientes, comprometida em 21 (20,6%) e reduzida em 15 (14,7%). A duração média da análise pela RMC (funções sistólica e diastólica) foi de  $18,3 \pm 4,5$  minutos. Nota-se que a análise da

RMC também oferece parâmetros como volume e massa do VE, uma vez que a análise é realizada ao longo de todo o ciclo cardíaco. A duração média da análise ecocardiográfica (somente a função diastólica) foi de  $4,6 \pm 0,6$  minutos ( $p < 0,0001$  em comparação com a análise pela RMC). A função diastólica reduzida foi mais frequente em participantes diabéticos e hipertensos. As variáveis principais como a idade, sexo, índice de massa corporal (IMC), pressão arterial sistólica (PAS), massa do VE, VDF e frequência cardíaca não mostraram variação significativa entre os grupos. As características dos sujeitos e os dados clínicos relacionados com suas funções VE estão resumidos na Tabela 1.

Os parâmetros ecocardiográficos mostraram aumento dos valores médios em associação com a gravidade da disfunção diastólica ( $p < 0,05$ , Tabela 2). No entanto, somente A não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos. O EN e o TD obtidos a partir de curvas-volume derivadas pela RMC mostraram tendências para a gravidade da disfunção diastólica semelhante às obtidas pela ecocardiografia ( $p < 0,05$ ). A razão E/A pela RMC foi de  $1,10 \pm 0,38$  no grupo normal e foi menor no grupo com comprometimento ( $1,01 \pm 0,26$ ) e maior no grupo com função diastólica reduzida ( $1,33 \pm 0,45$ ,  $p = 0,03$ ). Todas as outras variáveis não apresentaram diferença entre os grupos (Tabela 2).

Velocidades do Doppler tecidual à ecocardiografia avaliaram  $e'$  e a razão  $E/e'$ . Em todas as regiões (septal e lateral do anel mitral),  $e'$  mostrou valores médios significativamente mais baixos no grupo com função diastólica normal ( $e'$  lateral =  $11,6 \pm 2,4$  cm/s) e no grupo com função diastólica reduzida



**Figura 3** – Apresentações tridimensionais dos ajustes do modelo ao longo do ciclo cardíaco em um intervalo R-R de 870 ms (imagens externas) para avaliações de curvas-volume e curvas derivadas (mL/s). O movimento dos pontos-guia septais e laterais pode ser avaliado ao longo do tempo, calculando a distância entre o ponto definido e o ápice do modelo para a velocidade de relaxamento miocárdico longitudinal (mm/s). A superfície endocárdica está sombreada em vermelho e desenhada com linhas verdes.

( $e'$  lateral =  $6,9 \pm 1,8$  cm/s,  $p < 0,05$ ). Além disto,  $E/e'$  aumentou a partir do grupo com função normal para o grupo com função diastólica reduzida ( $6,65 \pm 1,8$  e  $13,3 \pm 5,2$ , respectivamente,  $p < 0,0001$ ). Em comparação à RMC, as velocidades de estiramento no início da diástole ( $E'$ ) e  $E/e'$  mostraram tendências semelhantes a uma pior função diastólica tanto para a parede septal quanto para a lateral ( $p < 0,05$  e  $p < 0,001$ , respectivamente) (Tabela 2).

A Tabela 3 destaca as associações entre a medida da função diastólica por ecocardiografia e RMC. A razão  $E/A$  à ecocardiografia correlacionou positivamente com a razão  $E/A$  à RMC ( $r = 0,71$ ,  $p < 0,0001$ ). Os limites de concordância de 95% entre os dois métodos foram de -0,45% a +0,62%. Um pequeno viés (0,081%) em direção a uma maior razão  $E/A$  foi detectado pela RMC (Figura 4).

Valores de  $e'$  pelo Doppler tecidual e  $E'$  para o deslocamento do anel mitral lateral estiveram positivamente correlacionados ( $r = 0,26$ ,  $p = 0,007$ ), assim como  $E/e'$  pela RMC e

ecocardiografia ( $r = 0,24$ ,  $p = 0,01$ ). No entanto, ambas as medidas septais não mostraram correlação ( $p > 0,05$ ).

#### Predição de redução da função diastólica por meio de ressonância magnética cardíaca

A Tabela 4 mostra a análise da curva ROC para a função diastólica reduzida para todos os parâmetros da RMC. O EN e o TD determinados pela RMC foram capazes de prever a disfunção diastólica (AUCs = 0,70 e 0,72, respectivamente). Além disso, a razão  $E/e'$  lateral pareceu útil na classificação da disfunção diastólica (AUC = 0,80) (Tabela 4).

#### Período do tempo diastólico e duração do ciclo cardíaco

Não foram detectadas diferenças significativas em relação aos valores relativos de TPE e TRPA obtidos pela RMC em comparação com aqueles obtidos por ecocardiografia (média TRPA:  $183,3 \pm 47,32$  ms versus  $181,5 \pm 27,45$  ms,

**Tabela 1 – Características da população por graus de função diastólica**

|                                         | Normal n = 66 (64,70%) | Tipo I n = 21 (20,60%) | Tipo II n = 15 (14,70%) | Valor de p |
|-----------------------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|------------|
| Idade (anos)                            | 66,8 ± 8,9             | 65,5 ± 7,5             | 64,4 ± 9,7              | 0,60       |
| 45 a 64 anos                            | 24 (36,3)              | 11 (52,3)              | 7 (46,6)                | 0,48*      |
| 65 a 84 anos                            | 42 (63,6)              | 10 (47,6)              | 8 (53,3)                | 0,48*      |
| Sexo (masculino)                        | 26 (39,3)              | 7 (33,3)               | 6 (40,0)                | 0,91       |
| <b>Raça</b>                             |                        |                        |                         |            |
| Branca, Caucasiana                      | 41 (62,0)              | 11 (55,0)              | 6 (40,0)                | 0,25*      |
| Negra, Afro-Americanos                  | 25 (38,0)              | 10 (45,0)              | 9 (60,0)                | 0,25*      |
| Peso (kg)                               | 77,5 ± 15,1            | 80,3 ± 19,4            | 80,3 ± 22,2             | 0,73       |
| Altura (cm)                             | 168,0 ± 9,4            | 166,0 ± 11,2           | 166,1 ± 9,7             | 0,65       |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> )                | 28,0 ± 4,4             | 29,1 ± 5,7             | 28,2 ± 7,1              | 0,71       |
| ASC                                     | 1,8 ± 0,2              | 1,8 ± 0,2              | 1,8 ± 0,2               | 0,89       |
| <b>Tabagismo</b>                        |                        |                        |                         |            |
| Nunca                                   | 27 (40,9)              | 9 (42,8)               | 5 (33,3)                | 0,37*      |
| Anterior                                | 33 (50,0)              | 12 (57,1)              | 7 (46,6)                | 0,37*      |
| Atual                                   | 6 (9,0)                | 0 (0,0)                | 3 (20,0)                | 0,37*      |
| Pressão arterial sistólica (mmHg)       | 121,8 ± 18,7           | 119,8 ± 14,6           | 121,3 ± 25,9            | 0,91       |
| Pressão arterial diastólica (mmHg)      | 71,2 ± 11,2            | 66,3 ± 10,6            | 69,1 ± 10,7             | 0,21       |
| Hipertensão (%)                         | 33 (50,0)              | 7 (33,3)               | 9 (60,0)                | 0,28*      |
| Qualquer medicação para hipertensão     | 31 (46,9)              | 6 (28,5)               | 9 (60,0)                | 0,20*      |
| Diabetes (%)                            | 3 (4,5)                | 2 (9,5)                | 3 (20,0)                | 0,11*      |
| Triglicerídeos (mg/dL)                  | 111,9 ± 60,5           | 100,3 ± 67,3           | 101,3 ± 54,8            | 0,68       |
| LDL colesterol (mg/dL)                  | 111,5 ± 32,3           | 109,1 ± 34,2           | 112,4 ± 42,9            | 0,95       |
| HDL colesterol (mg/dL)                  | 58,9 ± 18,4            | 62,4 ± 24,9            | 52,6 ± 12,0             | 0,33       |
| Colesterol total (mg/dL)                | 192,8 ± 38,5           | 191,5 ± 38,8           | 185,2 ± 52,7            | 0,81       |
| Síndrome metabólica                     | 21 (31,8)              | 4 (19,0)               | 2 (13,0)                | 0,26*      |
| <b>Medidas ecocardiográficas</b>        |                        |                        |                         |            |
| Frequência cardíaca (batimentos/min)    | 64,8 ± 9,6             | 65,0 ± 9,4             | 62,6 ± 5,7              | 0,66       |
| Diâmetro diastólico final (mm)          | 4,4 ± 0,5              | 4,5 ± 0,5              | 4,6 ± 0,4               | 0,44       |
| Espessura diastólica septal (mm)        | 1,0 ± 0,2              | 1,0 ± 0,1              | 0,9 ± 0,1               | 0,18       |
| Espessura diastólica inferolateral (mm) | 0,9 ± 0,1              | 0,9 ± 0,1              | 0,9 ± 0,1               | 0,66       |
| <b>Medidas por RMC</b>                  |                        |                        |                         |            |
| Frequência cardíaca (batimentos/min)    | 65,2 ± 10,4            | 66,4 ± 9,7             | 61,6 ± 5,5              | 0,31       |
| Fração de ejeção (%)                    | 69,0 ± 7,3             | 70,7 ± 7,0             | 70,6 ± 10,2             | 0,51       |
| Volume diastólico final (mL)            | 106,8 ± 24,4           | 110,6 ± 28,7           | 99,6 ± 22,1             | 0,43       |
| Volume sistólico final (mL)             | 33,8 ± 13,6            | 33,5 ± 14,2            | 28,8 ± 10,6             | 0,42       |
| Massa do VE (g)                         | 124,8 ± 34,4           | 132,5 ± 38,2           | 121,8 ± 26,2            | 0,59       |
| Volume sistólico de ejeção (mL)         | 73,0 ± 15,1            | 76,5 ± 18,0            | 73,1 ± 17,5             | 0,67       |

IMC: índice de massa corporal; ASC: área de superfície corporal; RMC: ressonância magnética cardíaca; VE: ventrículo esquerdo. Nota: \*O teste exato de Fisher foi utilizado para comparar proporções entre os graus de gravidade diastólica.

respectivamente,  $p = 0,90$ ; média de TPE:  $544,32 \pm 145,62$  ms versus  $550,77 \pm 196,19$  ms, respectivamente,  $p = 0,91$ ). A duração do ciclo cardíaco (intervalo R-R) também não foi

significativamente diferente pela RMC versus ecocardiografia (média  $943,65 \pm 135,11$  ms versus  $944,77 \pm 135,42$  ms, respectivamente,  $p = 0,95$ ).

**Tabela 2 – Medidas diastólicas pela ecocardiografia e ressonância magnética cardíaca**

|                                                        | Normal n = 66 (64,70%) | Tipo I n = 21 (20,60%) | Tipo II n = 15 (14,70%) | Valor de p |
|--------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|------------|
| <b>Ecocardiografia</b>                                 |                        |                        |                         |            |
| <b>Velocidades do fluxo transvalvar mitral</b>         |                        |                        |                         |            |
| E (cm/s)                                               | 74,53 ± 16,43          | 74,89 ± 20,76          | 87,68 ± 20,94           | 0,03       |
| TD (ms)                                                | 220,14 ± 45,19         | 247,95 ± 76,70         | 258,4 ± 77,69           | 0,03       |
| A (cm/s)                                               | 77,66 ± 19,59          | 75,40 ± 19,55          | 77,18 ± 23,09           | 0,90       |
| E/A                                                    | 0,99 ± 0,24            | 1,02 ± 0,22            | 1,23 ± 0,47             | 0,01       |
| <b>Velocidades ao Doppler tecidual</b>                 |                        |                        |                         |            |
| <b>Septal</b>                                          |                        |                        |                         |            |
| e' (cm/s)                                              | 9,38 ± 1,69            | 8,33 ± 2,12            | 6,00 ± 1,26             | <0,0001    |
| E/e'                                                   | 8,20 ± 2,24            | 9,23 ± 2,22            | 15,37 ± 5,91            | <0,0001    |
| <b>Lateral</b>                                         |                        |                        |                         |            |
| e' (cm/s)                                              | 11,61 ± 2,45           | 8,23 ± 1,68            | 6,97 ± 1,80             | <0,0001    |
| E/e'                                                   | 6,65 ± 1,82            | 9,37 ± 3,22            | 13,36 ± 5,21            | <0,0001    |
| <b>Média</b>                                           |                        |                        |                         |            |
| e' (cm/s)                                              | 10,47 ± 1,59           | 8,27 ± 1,45            | 6,48 ± 1,44             | <0,0001    |
| E/e'                                                   | 7,25 ± 1,78            | 9,12 ± 2,06            | 14,19 ± 5,40            | <0,0001    |
| <b>RMC</b>                                             |                        |                        |                         |            |
| <b>Curvas-volume</b>                                   |                        |                        |                         |            |
| E (mL/s)                                               | 189,30 ± 66,39         | 206,30 ± 62,58         | 213,60 ± 71,67          | 0,33       |
| EN (s <sup>-1</sup> )                                  | 1,77 ± 0,46            | 1,89 ± 0,50            | 2,11 ± 0,43             | 0,03       |
| TD (ms)                                                | 186,61 ± 43,94         | 211,08 ± 43,75         | 218,37 ± 42,59          | 0,01       |
| TPE (ms)                                               | 504,86 ± 82,41         | 493,46 ± 68,75         | 517,54 ± 37,80          | 0,63       |
| A (mL/s)                                               | 181,13 ± 72,08         | 211,09 ± 75,17         | 164,73 ± 43,96          | 0,11       |
| AN (s <sup>-1</sup> )                                  | 1,70 ± 0,53            | 1,98 ± 0,76            | 1,71 ± 0,58             | 0,16       |
| TPA (ms)                                               | 837,27 ± 193,40        | 861,57 ± 155,17        | 866,00 ± 115,64         | 0,78       |
| E/A                                                    | 1,10 ± 0,38            | 1,01 ± 0,26            | 1,33 ± 0,45             | 0,03       |
| RVD (ms)                                               | 535,32 ± 117,96        | 542,44 ± 122,45        | 516,08 ± 78,16          | 0,80       |
| <b>Velocidade de estiramento no início da diástole</b> |                        |                        |                         |            |
| <b>Septal</b>                                          |                        |                        |                         |            |
| E' (mm/s)                                              | 75,35 ± 24,49          | 66,49 ± 25,31          | 58,22 ± 24,11           | 0,03       |
| E/E' (mL/mm)                                           | 2,64 ± 0,96            | 3,45 ± 1,60            | 4,65 ± 3,38             | 0,0002     |
| <b>Lateral</b>                                         |                        |                        |                         |            |
| E' (mm/s)                                              | 82,36 ± 26,14          | 70,88 ± 28,45          | 61,06 ± 27,73           | 0,01       |
| E/E' (mL/mm)                                           | 2,40 ± 0,83            | 3,32 ± 1,80            | 4,52 ± 3,54             | 0,0001     |
| <b>Média</b>                                           |                        |                        |                         |            |
| E' (mm/s)                                              | 78,86 ± 24,85          | 68,69 ± 26,26          | 59,64 ± 25,45           | 0,02       |
| E/E' (mL/mm)                                           | 2,50 ± 0,87            | 3,33 ± 1,53            | 4,55 ± 3,44             | 0,0001     |

E: pico da velocidade de enchimento inicial; TD: tempo de desaceleração; A: pico da velocidade de enchimento tardio; E/A: razão E/A; e': velocidade de relaxamento miocárdico no início da diástole; E/e': razão E/e'; EM: velocidade normalizada de pico E de enchimento; NA: velocidade normalizada de pico A de enchimento; RVD: recuperação do volume diastólico; E': velocidade de estiramento no início da diástole; RMC: ressonância magnética cardíaca, TPE: tempo até o pico E; TPA: tempo até o pico da onda A.

#### Concordâncias interobservador e intraobservador

Em geral, as concordâncias interobservador e intraobservador para a ecocardiografia e a RMC foram

excelentes (Tabela 5). A média do CCI para as medidas ecocardiográficas foi excelente (0,89) e ligeiramente mais elevada do que as obtidas por RMC (0,86).

**Tabela 3 – Associações entre medidas da função diastólica por ecocardiografia e por ressonância magnética cardíaca (n = 102)**

| Ecocardiografia                                | RMC                                                    | Coefficiente de correlação de Pearson (r) | Valor de p |
|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------|
| <b>Velocidades do fluxo transvalvar mitral</b> | <b>Curvas-volume</b>                                   |                                           |            |
| E (cm/s)                                       | E (mL/s)                                               | 0,06                                      | 0,51       |
| E (cm/s)                                       | EN (s <sup>-1</sup> )                                  | 0,1                                       | 0,18       |
| A (cm/s)                                       | A (mL/s)                                               | 0,22                                      | 0,01       |
| A (cm/s)                                       | AN (s <sup>-1</sup> )                                  | 0,28                                      | 0,003      |
| E/A                                            | E/A                                                    | 0,71                                      | < 0,0001   |
| <b>Doppler tecidual</b>                        | <b>Velocidade de estiramento no início da diástole</b> |                                           |            |
| <b>Septal</b>                                  | <b>Septal</b>                                          |                                           |            |
| e' (cm/s)                                      | E' (mm/s)                                              | 0,11                                      | 0,26       |
| E/e'                                           | E/E' (mL/mm)                                           | 0,11                                      | 0,30       |
| <b>Lateral</b>                                 | <b>Lateral</b>                                         |                                           |            |
| e' (cm/s)                                      | E' (mm/s)                                              | 0,26                                      | 0,007      |
| E/e'                                           | E/E' (mL/mm)                                           | 0,24                                      | 0,01       |
| <b>Média</b>                                   | <b>Média</b>                                           |                                           |            |
| e' (cm/s)                                      | E' (mm/s)                                              | 0,22                                      | 0,02       |
| E/e'                                           | E/E' (mL/mm)                                           | 0,17                                      | 0,07       |

RMC: ressonância magnética cardíaca; E: pico da velocidade de enchimento inicial; A: pico da velocidade de enchimento tardio; E/A: razão E/A; e': velocidade de estiramento no início da diástole; EN: velocidade normalizada de pico E de enchimento; NA: velocidade normalizada de pico A de enchimento; E/A: razão E/A; E': velocidade de estiramento no início da diástole. Ecocardiografia corresponde à ecocardiografia Doppler.

## Discussão

O objetivo deste estudo foi avaliar o papel da cine RMC na avaliação da função diastólica e comparar valores obtidos com este método com os obtidos por ecocardiografia. Utilizando um método relativamente rápido e reprodutível, parâmetros derivados da RMC se mostraram comparáveis aos obtidos pela ecocardiografia, com boas correlações. É importante destacar que este estudo demonstrou que a RMC foi capaz de identificar a disfunção diastólica na maioria dos pacientes com disfunção diastólica detectada por ecocardiografia. Isso sugere que a RMC tem um papel na avaliação da função diastólica do VE na população geral.

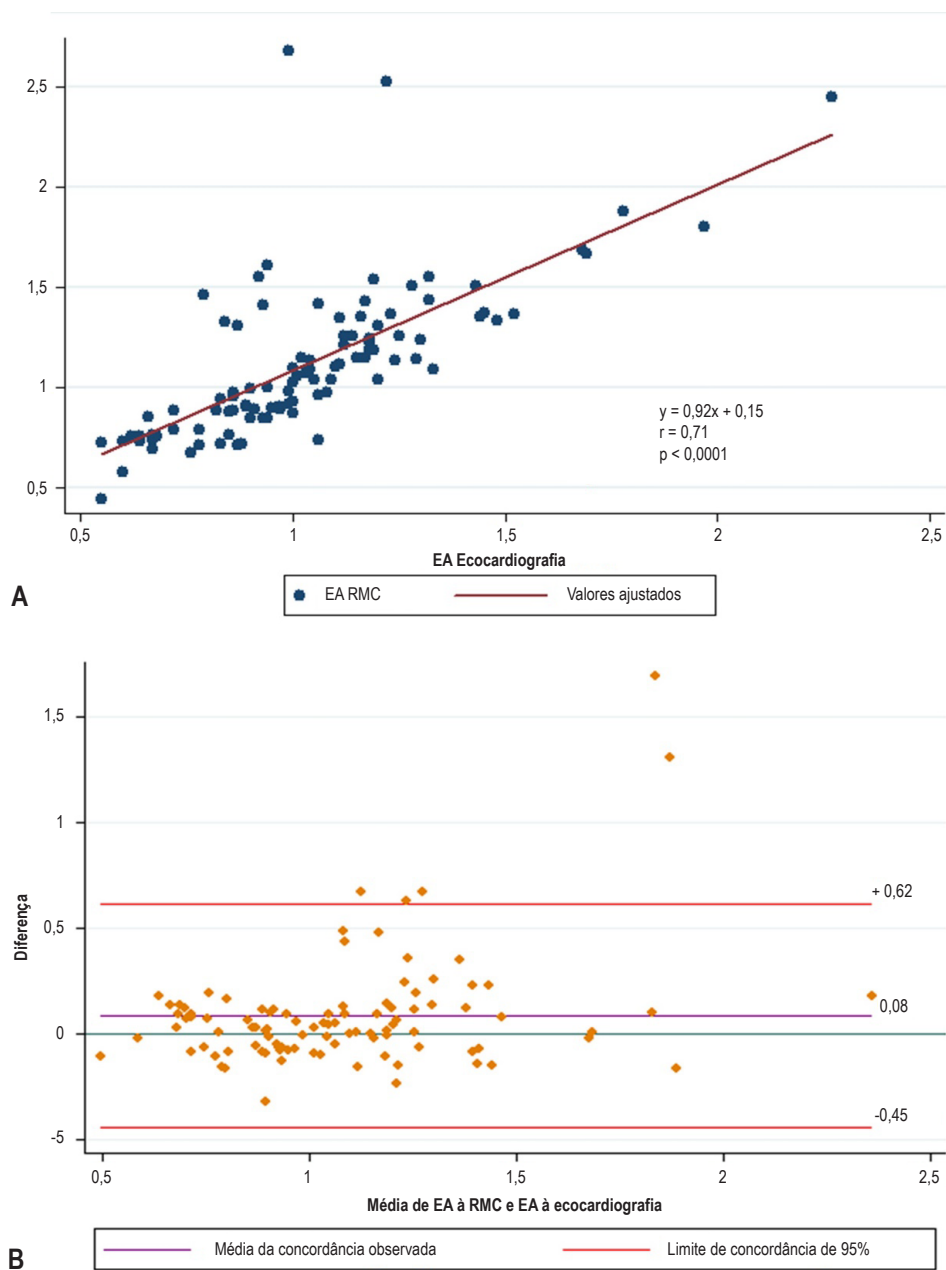
A ecocardiografia tem sido utilizada para avaliar a disfunção diastólica. A combinação de curvas de velocidade de influxo transvalvar mitral e as velocidades do anel mitral por Doppler tecidual são conhecidas por fornecer melhores estimativas de pressões de enchimento do VE do que outros métodos.<sup>27</sup> Embora relatada rotineiramente pela ecocardiografia, a função diastólica pela RMC geralmente não é avaliada rotineiramente devido ao requisito adicional de contraste de fase ou sequências com marcadores, bem como pós-processamento separado. A segmentação automatizada de volumes do VE para todas as fases temporais tem potencial de avaliar rapidamente os padrões de enchimento diastólico;<sup>28</sup> no entanto, este método sozinho fornece apenas informações parciais sobre a fisiologia diastólica necessária para diferenciar todos os graus de gravidade da disfunção diastólica.

Recentemente, inovações de programas de software para a RMC<sup>19,29,30</sup> têm permitido a avaliação de parâmetros semelhantes com uso da RMC SSFP com pós-processamento

por cine 3D. A IC com fração de ejeção preservada vem aumentando em incidência e tem alta relevância clínica,<sup>8</sup> embora um consenso claro para seu diagnóstico ainda não tenha sido estabelecido.<sup>31</sup> No presente estudo, nós decidimos seguir as recomendações da ASE<sup>25</sup> para delinear grupos com função diastólica normal versus reduzida.

A RMC é considerada um padrão de referência para a função sistólica ventricular, incluindo a análise de movimento regional de parede, massa e volumes, e estimativa da fração de ejeção.<sup>32</sup> A avaliação da função diastólica pela RMC geralmente não é realizada de rotina em nossa prática clínica. A avaliação diastólica pela RMC normalmente exige um tempo maior de varredura para a aquisição de imagens (por exemplo, sequências adicionais de contraste de fase), bem como uma análise demorada das imagens pós-processamento. A automatização segmentar de volumes do VE para todas as fases temporais tem potencial para avaliar rapidamente os padrões de enchimento diastólico.<sup>28</sup> No entanto, este método depende de uma análise transversal sequencial que fornece apenas informações parciais a respeito da fisiologia diastólica necessária para diferenciar todos os graus de gravidade da disfunção diastólica.

Em nosso estudo, fomos capazes de superar várias limitações da análise da função diastólica pela RMC utilizando um novo método 3D com uma média de tempo de análise de menos de 20 minutos e sem a necessidade de adicionar mais sequências em nosso protocolo de rotina. Em nossa experiência, este tempo de análise é comparável ao obtido para a avaliação volumétrica completa 3D da sístole apenas. Para a RMC, a E/E', EN, TD e E/A parecem ter sido os parâmetros mais úteis obtidos a partir de curvas



**Figura 4** – Resultados obtidos com ressonância magnética cardíaca (RMC) tridimensional, curva de volume e ecocardiografia Doppler do fluxo da valva mitral. A razão entre o pico da velocidade de enchimento inicial (E) e o pico da velocidade de enchimento tardio (A) com utilização da velocidade (cm/s) pela ecocardiografia e fluxo (mL/s) pela RMC. (A) Regressão linear e correlação de Pearson; (b) análise de Bland-Altman.

de volume-tempo. Quando o encurtamento longitudinal foi medido, tanto a medida septal quanto lateral foram capazes de categorizar a disfunção diastólica. No entanto, E' na parede lateral se mostrou mais reprodutível e facilmente medida pela RMC. Em comparação, E' septal teve menor reprodutibilidade pelo leitor.

Este estudo teve várias limitações. A ecocardiografia foi utilizada como padrão de referência, mas a variabilidade do leitor e a classificação diastólica são conhecidas

imperfeitas com este método.<sup>31</sup> A correlação entre as velocidades do fluxo transvalvar mitral do VE e as curvas de tempo-volume pela RMC representa diferentes processos fisiológicos. As curvas de tempo-volume obtidas pela RMC não devem ser negativamente afetadas pela doença da valva mitral ou ângulo de aquisição.<sup>9,25</sup> Na população deste estudo, os dados hemodinâmicos não estavam disponíveis. Além disso, a população do nosso estudo não incluiu indivíduos com cardiomiopatia restritiva. As curvas de tempo-volume

Tabela 4 – Predição de redução da disfunção diastólica pela ressonância magnética cardíaca (n = 81)

| RMC                                                    | Área sob a curva ROC | Valor de p |
|--------------------------------------------------------|----------------------|------------|
| <b>Curvas-volume</b>                                   |                      |            |
| E (mL/s)                                               | 0,60                 | 0,21       |
| EN (s <sup>-1</sup> )                                  | 0,70                 | 0,008      |
| TD (ms)                                                | 0,72                 | 0,01       |
| A (mL/s)                                               | 0,53                 | 0,37       |
| AN (s <sup>-1</sup> )                                  | 0,48                 | 0,92       |
| RVD (ms)                                               | 0,51                 | 0,57       |
| E/A                                                    | 0,66                 | 0,05       |
| <b>Velocidade de estiramento no início da diástole</b> |                      |            |
| <b>Septal</b>                                          |                      |            |
| E' (mm/s)                                              | 0,67                 | 0,01       |
| E/E' (mL/mm)                                           | 0,76                 | 0,0003     |
| <b>Lateral</b>                                         |                      |            |
| E' (mm/s)                                              | 0,70                 | 0,0004     |
| E/E' (mL/mm)                                           | 0,80                 | < 0,0001   |
| <b>Média</b>                                           |                      |            |
| E' (mm/s)                                              | 0,69                 | 0,006      |
| E/E' (mL/mm)                                           | 0,78                 | 0,0001     |

RMC: ressonância magnética cardíaca; ROC: receiver operating characteristic; E: pico da velocidade de enchimento inicial; EN: velocidade normalizada de pico E de enchimento; TD: tempo de desaceleração; A: pico da velocidade de enchimento tardio; AN: velocidade normalizada de pico A de enchimento; RVD: recuperação do volume diastólico; E/A: razão E/A; E': velocidade de estiramento no início da diástole; E/E': razão E/E'.

representam a média de vários ciclos cardíacos, considerando que a ecocardiografia mostra valores de pico para cada ciclo cardíaco. Finalmente, apesar de uma boa correlação de dados ecocardiográficos e de RMC terem aparentemente estado presentes, dados de desfecho ainda são necessários para validar adicionalmente a abordagem por RMC.

## Conclusão

O método de RMC 3D foi relativamente rápido, reprodutível e aplicado com sucesso a dados rotineiros de cine RMC SSFP. A RMC foi capaz de identificar a maioria dos pacientes com função diastólica reduzida identificados pela ecocardiografia. Isto sugere um papel para a RMC na avaliação da função diastólica do VE na população geral e em pacientes com disfunção diastólica leve e moderada.

## Agradecimentos

Os autores agradecem os demais pesquisadores, a equipe e os participantes do estudo MESA pelas suas valiosas contribuições. Uma lista completa de investigadores e instituições participantes do MESA pode ser encontrada em <http://www.mesa-nhlbi.org>.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Nacif MS, Young AA, Cowan BR, Lima JAC, Bluemke DA; Obtenção de dados:

Nacif MS, Almeida ALC, Young AA, Cowan BR, Armstrong AC, Yang E; Análise e interpretação dos dados: Nacif MS, Almeida ALC, Young AA, Cowan BR, Armstrong AC, Yang E, Sibley CT, Hundley WG, Liu S, Lima JAC, Bluemke DA; Análise estatística: Nacif MS, Young AA, Cowan BR, Armstrong AC, Yang E; Obtenção de financiamento: Lima JAC, Bluemke DA; Redação do manuscrito: Nacif MS; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Nacif MS, Almeida ALC, Young AA, Cowan BR, Sibley CT, Hundley WG, Liu S, Lima JAC, Bluemke DA.

## Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de financiamento

Este estudo foi apoiado por um programa de investigação intramural do *National Institutes of Health* (NIH), por uma bolsa do *National Heart, Lung, and Blood Institute* (RO1-HL66075-01) e os contratos do estudo MESA NO1-HC-9808, NO1-HC-95168 e NO1-HC-95169.

## Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Pós-Doutorado de Marcelo Souto Nacif pelo Johns Hopkins School of Medicine e National Institutes of Health Clinical Center.

**Tabela 5 – Concordância intraobservador e interobservador (n = 20)**

|                                                        | Coefficiente de Correlação Intraclass (CCI) | Viés   | Limites de concordância de 95% |
|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------|--------------------------------|
| <b>Ecocardiografia L1 versus L2</b>                    |                                             |        |                                |
| <b>Velocidades do fluxo transvalvar mitral</b>         |                                             |        |                                |
| E (cm/s)                                               | 0,93                                        | -1,66  | -11,70 a 8,36                  |
| TD (ms)                                                | 0,84                                        | 9,84   | -38,67 a 58,36                 |
| A (cm/s)                                               | 0,95                                        | -1,12  | -14,84 a 12,59                 |
| <b>Velocidades ao Doppler tecidual</b>                 |                                             |        |                                |
| <b>Septal</b>                                          |                                             |        |                                |
| e' (cm/s)                                              | 0,85                                        | 0,42   | -1,84 a 2,68                   |
| <b>Lateral</b>                                         |                                             |        |                                |
| e' (cm/s)                                              | 0,89                                        | -0,37  | -1,76 a 2,49                   |
| <b>Ecocardiografia L1 versus L1</b>                    |                                             |        |                                |
| <b>Velocidades do fluxo transvalvar mitral</b>         |                                             |        |                                |
| E (cm/s)                                               | 0,95                                        | -1,39  | -9,22 a 6,44                   |
| TD (ms)                                                | 0,72                                        | 6,77   | -62,40 a 75,96                 |
| A (cm/s)                                               | 0,96                                        | -0,22  | -12,85 a 12,39                 |
| <b>Velocidades ao Doppler tecidual</b>                 |                                             |        |                                |
| <b>Septal</b>                                          |                                             |        |                                |
| e' (cm/s)                                              | 0,89                                        | 0,28   | -1,78 a 2,35                   |
| <b>Lateral</b>                                         |                                             |        |                                |
| e' (cm/s)                                              | 0,92                                        | -0,59  | -2,06 a 0,86                   |
| <b>RMC L1 versus L2</b>                                |                                             |        |                                |
| <b>Curvas-volume</b>                                   |                                             |        |                                |
| E (mL/s)                                               | 0,84                                        | 2,54   | -79,77 a 84,86                 |
| TD (ms)                                                | 0,77                                        | -21,52 | -81,75 a 38,70                 |
| A (mL/s)                                               | 0,82                                        | 22,89  | -51,20 a 97,00                 |
| <b>Velocidade de estiramento no início da diástole</b> |                                             |        |                                |
| <b>Septal</b>                                          |                                             |        |                                |
| E' (mm/s)                                              | 0,75                                        | -4,90  | -32,59 a 22,63                 |
| <b>Lateral</b>                                         |                                             |        |                                |
| E' (mm/s)                                              | 0,89                                        | -5,48  | -25,24 a 14,27                 |
| <b>RMC L1 versus L1</b>                                |                                             |        |                                |
| <b>Curvas-volume</b>                                   |                                             |        |                                |
| E (mL/s)                                               | 0,97                                        | -1,36  | -33,73 a 31,00                 |
| TD (ms)                                                | 0,84                                        | 12,93  | -28,46 a 28,46                 |
| A (mL/s)                                               | 0,96                                        | -15,51 | -64,82 a 33,79                 |
| <b>Velocidade de estiramento no início da diástole</b> |                                             |        |                                |
| <b>Septal</b>                                          |                                             |        |                                |
| E' (mm/s)                                              | 0,85                                        | -2,93  | -23,91 a 18,03                 |
| <b>Lateral</b>                                         |                                             |        |                                |
| E' (mm/s)                                              | 0,94                                        | -4,11  | -18,93 a 10,70                 |

Nota: L1: leitor 1 e L2: leitor 2. E: pico da velocidade de enchimento inicial; TD: tempo de desaceleração; A: pico da velocidade de enchimento tardio; e': velocidade de relaxamento miocárdico no início da diástole; E': velocidade de estiramento no início da diástole.

## Referências

- Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2008;117(4):e25-146. Erratum in: *Circulation*. 2010;122(1):e10.
- Sharma V, Zehtabchi S, Rojas N, Birkhahn R. Ethnic variations in quality of life and depressive symptoms among black Americans with acute decompensated heart failure. *J Natl Med Assoc*. 2009;101(10):985-91.
- Sanders D, Dudley M, Groban L. Diastolic dysfunction, cardiovascular aging, and the anesthesiologist. *Anesthesiol Clin*. 2009;27(3):497-517.
- Schertel ER. Assessment of left-ventricular function. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;46 Suppl 2:248-54.
- Bollache E, Redheuil A, Clement-Guinaudeau S, Defrance C, Perdrix L, Ladouceur M, et al. Automated left ventricular diastolic function evaluation from phase-contrast cardiovascular magnetic resonance and comparison with Doppler echocardiography. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2010;12:63.
- Daneshvar D, Wei J, Tolstrup K, Thomson LE, Shufelt C, Merz CN. Diastolic dysfunction: improved understanding using emerging imaging techniques. *Am Heart J*. 2010;160(3):394-404.
- Paelinck BP, de Roos A, Bax JJ, Bosmans JM, van Der Geest RJ, Dhondt D, et al. Feasibility of tissue magnetic resonance imaging: a pilot study in comparison with tissue Doppler imaging and invasive measurement. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(7):1109-16. Erratum *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(10):1737.
- Rubinshtein R, Glockner JF, Feng D, Araoz PA, Kirsch J, Syed IS, et al. Comparison of magnetic resonance imaging versus Doppler echocardiography for the evaluation of left ventricular diastolic function in patients with cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol*. 2009;103(5):718-23.
- Evangelista A, Flachskampf F, Lancellotti P, Badano L, Aguilar R, Monaghan M, et al; European Association of Echocardiography. European Association of Echocardiography recommendations for standardization of performance, digital storage and reporting of echocardiographic studies. *Eur J Echocardiogr*. 2008;9(4):438-48.
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr*. 2006;7(2):79-108.
- Marsan NA, Westenberg JJ, Tops LF, Ypenburg C, Holman ER, Reiber JH, et al. Comparison between tissue Doppler imaging and velocity-encoded magnetic resonance imaging for measurement of myocardial velocities, assessment of left ventricular dyssynchrony, and estimation of left ventricular filling pressures in patients with ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2008;102(10):1366-72.
- Gatehouse PD, Rolf MP, Graves MJ, Hofman MB, Totman J, Werner B, et al. Flow measurement by cardiovascular magnetic resonance: a multi-centre multi-vendor study of background phase offset errors that can compromise the accuracy of derived regurgitant or shunt flow measurements. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2010;12:5.
- Codreanu I, Robson MD, Golding SJ, Jung BA, Clarke K, Holloway CJ. Longitudinally and circumferentially directed movements of the left ventricle studied by cardiovascular magnetic resonance phase contrast velocity mapping. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2010;12:48.
- Shehata ML, Cheng S, Osman NF, Bluemke DA, Lima JA. Myocardial tissue tagging with cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2009;11:55.
- Chirinos JA, Segers P. Noninvasive evaluation of left ventricular afterload: part 1: pressure and flow measurements and basic principles of wave conduction and reflection. *Hypertension*. 2010;56(4):555-62.
- Chirinos JA, Segers P. Noninvasive evaluation of left ventricular afterload: part 2: arterial pressure-flow and pressure-volume relations in humans. *Hypertension*. 2010;56(4):563-70.
- Hartiaa JJ, Mostbeck GH, Foster E, Fujita N, Dulce MC, Chazouilleres AF, et al. Velocity-encoded cine MRI in the evaluation of left ventricular diastolic function: measurement of mitral valve and pulmonary vein flow velocities and flow volume across the mitral valve. *Am Heart J*. 1993;125(4):1054-66.
- Soldo SJ, Norris SL, Gober JR, Haywood LJ, Colletti PM, Terk M. MRI-derived ventricular volume curves for the assessment of left ventricular function. *Magn Reson Imaging*. 1994;12(5):711-7.
- Young AA, Cowan BR, Thrupp SF, Hedley WJ, Dell'Italia LJ. Left ventricular mass and volume: fast calculation with guide-point modeling on MR images. *Radiology*. 2000;216(2):597-602.
- Hung J, Francois C, Nelson NA, Young A, Cowan BR, Jerecic R, et al. Cardiac image modeling tool for quantitative analysis of global and regional cardiac wall motion. *Invest Radiol*. 2009;44(5):271-8.
- Cowan BR, Young AA, Anderson C, Doughty RN, Kittayaphong R, Lonn E, et al; ONTARGET Investigators. Left ventricular mass and volume with telmisartan, ramipril, or combination in patients with previous atherosclerotic events or with diabetes mellitus (from the ONgoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial [ONTARGET]). *Am J Cardiol*. 2009;104(11):1484-9.
- Boudoulas H. Systolic time intervals. *Eur Heart J*. 1990;11 Suppl 1:93-104.
- Nasir K, Katz R, Mao S, Takasu J, Bomma C, Lima JA, et al. Comparison of left ventricular size by computed tomography with magnetic resonance imaging measures of left ventricle mass and volumes: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2008;2(3):141-8.
- Bild DE, Bluemke DA, Burke GL, Detrano R, Diez Roux AV, Folsom AR, et al. Multi-ethnic study of atherosclerosis: objectives and design. *Am J Epidemiol*. 2002;156(9):871-81.
- Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(2):107-33.
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al; Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(12):1440-63.
- Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation*. 2000;102(15):1788-94.
- Kawaji K, Codella NC, Prince MR, Chu CW, Shakoar A, LaBounty TM, et al. Automated segmentation of routine clinical cardiac magnetic resonance imaging for assessment of left ventricular diastolic dysfunction. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009;2(6):476-84.
- Fonseca CG, Dissanayake AM, Doughty RN, Whalley GA, Gamble GD, Cowan BR, et al. Three-dimensional assessment of left ventricular systolic strain in patients with type 2 diabetes mellitus, diastolic dysfunction, and normal ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2004;94(11):1391-5.
- Fonseca CG, Oxenham HC, Cowan BR, Occleshaw CJ, Young AA. Aging alters patterns of regional nonuniformity in LV strain relaxation: a 3-D MR tissue tagging study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;285(5):H621-30.
- Unzek S, Popovic ZB, Marwick TH; Diastolic Guidelines Concordance Investigators. Effect of recommendations on interobserver consistency of diastolic function evaluation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(5):460-7.
- Hundley WC, Bluemke DA, Finn JP, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, et al; American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. 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.

## Cardiomiopatia Cirrótica: Um Novo Fenótipo Clínico

*Cirrhotic Cardiomyopathy: A New Clinical Phenotype*

Luis Otávio Cardoso Mocarzel, Mariana Macedo Rossi, Bruna de Mello Miliosse, Pedro Gemal Lanzieri, Ronaldo Altenburg Gismondi

Universidade Federal Fluminense (UFF), Rio de Janeiro, RJ – Brasil

### Introdução

A cirrose hepática é o espectro final de diversas agressões ao fígado, com grande relevância para a saúde pública. Dados nacionais estimam prevalência de 0,14% a 0,35%, mortalidade de 3 a 35 por 100.000 habitantes e média anual de 30.000 internações no Brasil.<sup>1,2</sup> Com o envelhecimento populacional, a prevalência de doenças crônicas hepáticas, em particular a esteatohepatite ligada à obesidade e síndrome metabólica, resulta em aumento do número de casos de cirrose hepática.<sup>3</sup>

As manifestações cardíacas da cirrose hepática foram relatadas, primeiramente, no século XX, com as alterações sobre o débito cardíaco.<sup>4</sup> Com os novos conhecimentos das repercussões extra-hepáticas da cirrose, a cardiomiopatia cirrótica (CMC) foi descrita como um espectro de alterações crônicas morfofuncionais no coração de pacientes cirróticos sem doença cardíaca prévia.<sup>5-7</sup> A lesão ao cardiomiócito é provocada pelo desequilíbrio da homeostase que ocorre na progressão da cirrose, com exaustão de receptores beta-adrenérgicos, impregnação citoplasmática pelos endocanabinóides, desequilíbrio de óxido nítrico e endotelinas.<sup>7</sup> A CMC é assintomática, porém são descritas alterações estruturais no eletrocardiograma (ECG) e ecodopplercardiograma (ECHO), tanto sistólicas quanto diastólicas.<sup>8</sup>

Devido a CMC ser assintomática, exceto em situações de estresse, os estudos de prevalência são limitados. A insuficiência cardíaca (IC) secundária à CMC é frequente nos pacientes submetidos a transplante hepático, em que metade desses pacientes apresenta clínica de IC, e até 21% morrem de causa cardíaca.<sup>9</sup> Hoje é possível identificar o acometimento miocárdico em até 50% dos pacientes com cirrose,<sup>10</sup> porém, na maioria das vezes, sem expressão clínica.

O objetivo desta revisão é descrever descobertas recentes da fisiopatologia do sistema cardiovascular na cirrose hepática, e mostrar a importância dos biomarcadores e métodos de cardiologia no reconhecimento de um novo fenótipo clínico da CMC.

### Palavras-chave

Cirrose Hepática / mortalidade; Obesidade; Envelhecimento; Síndrome Metabólica; Fígado Gorduroso; Cardiomiopatia Alcoólica.

**Correspondência:** Pedro Gemal Lanzieri •

Rua Marquês de Paraná, 303, 6º andar. CEP 24033-900, Centro, Niterói, RJ – Brasil

E-mail: pedrogemal@id.uff.br

Artigo recebido em 10/08/2016; revisado em 19/09/2016; aceito em 01/11/2016.

DOI: 10.5935/abc.20170066

### O sistema cardiovascular na cirrose hepática

A evolução da cirrose hepática é insidiosa, podendo ser assintomática, ou oligossintomática, até fases avançadas. Os sinais e sintomas de insuficiência hepática tendem a ser tardios, com manifestações clínicas e laboratoriais sutis, por vezes de difícil interpretação.

O cardiologista poderá se defrontar com um paciente com queixa de dispneia, apresentando-se com ascite, sem turgência jugular patológica, com ECG normal, ECHO com fração de ejeção normal, porém com peptídeo natriurético do tipo B (BNP) elevado – quadro que pode ser sugestivo de CMC.<sup>11</sup> Por ser diferente de uma apresentação clássica de IC, são necessários o conhecimento dessa síndrome (CMC) e um grau de suspeição clínica para o seu reconhecimento precoce, a fim de prevenir evolução para complicações relacionadas, tais como insuficiência suprarrenal e síndrome hepatorenal (SHR).

No passado, a cardiomiopatia na cirrose alcoólica era entendida como um dano miocárdico concomitante ao dano hepático e tinha como fenótipo a cardiomiopatia dilatada. Acreditava-se que a agressão do álcool, no coração, era sempre na forma de doença crônica com dilatação das cavidades. Com o conhecimento das hepatites virais, foram descritas as miocardites pelo vírus das hepatites B e C, com fenótipo clínico variável, desde oligossintomáticos, associadas ou não a cardiomiopatia dilatada. O conceito da CMC permite o entendimento de um novo fenótipo clínico: o paciente assintomático, sem limitações funcionais aparentes, mas com doença cardíaca celular e estrutural subclínica (Figura 1).

Pacientes cirróticos possuem uma circulação hiperdinâmica, pela vasodilatação periférica imposta pelo desequilíbrio neuroendócrino da cirrose hepática, com aumento do débito cardíaco em repouso e diminuição na resistência vascular periférica.<sup>12</sup> Predomina a vasodilatação arterial, que induz a ativação do sistema nervoso autônomo e do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), para que se preserve a perfusão periférica. Esse padrão hiperdinâmico é diretamente dependente da reserva cardíaca (capacidade inotrópica e cronotrópica), para que o débito cardíaco seja preservado.

A Figura 2 resume as principais alterações hemodinâmicas no paciente cirrótico. Observa-se aumento relativo do débito cardíaco, hiperestimulação simpática e elevação de frequência cardíaca e fluxo sanguíneo pulmonar, com redução da resistência vascular pulmonar. Em contraposição, ocorre diminuição de volume arterial circulante efetivo, pressão arterial sistêmica e pós-carga por vasodilatação.<sup>12</sup>

Com a evolução dos estudos bioquímicos e de avaliação morfofuncional do coração, o conceito de CMC passou a representar a resposta ventricular subótima ao estresse,

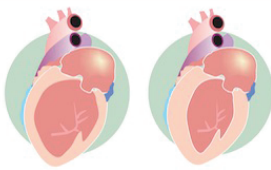
| TEMPO            | FENÓTIPO CLÍNICO                                                                                                                | ETIOLOGIA                                        |
|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 1 ANOS 1970      | <br>CARDIOMIOPATIA DILATADA                    | ÁLCOOL                                           |
| 2 ANOS 1980 - 90 | <br>CARDIOMIOPATIA DILATADA, MIOCARDITE.       | + VIRAL (HBV, HCV)                               |
| 3 Século XXI     | <br>ASSINTOMÁTICO (SUBCLÍNICO) E HIPERDINÂMICO | + NASH (DIABETES MELLITUS, SÍNDROME METABÓLICA). |

Figura 1 – Evolução do conceito de cardiomiopatia cirrótica; HBV: vírus da hepatite B; HCV: vírus da hepatite C; NASH: doença hepática não alcoólica.

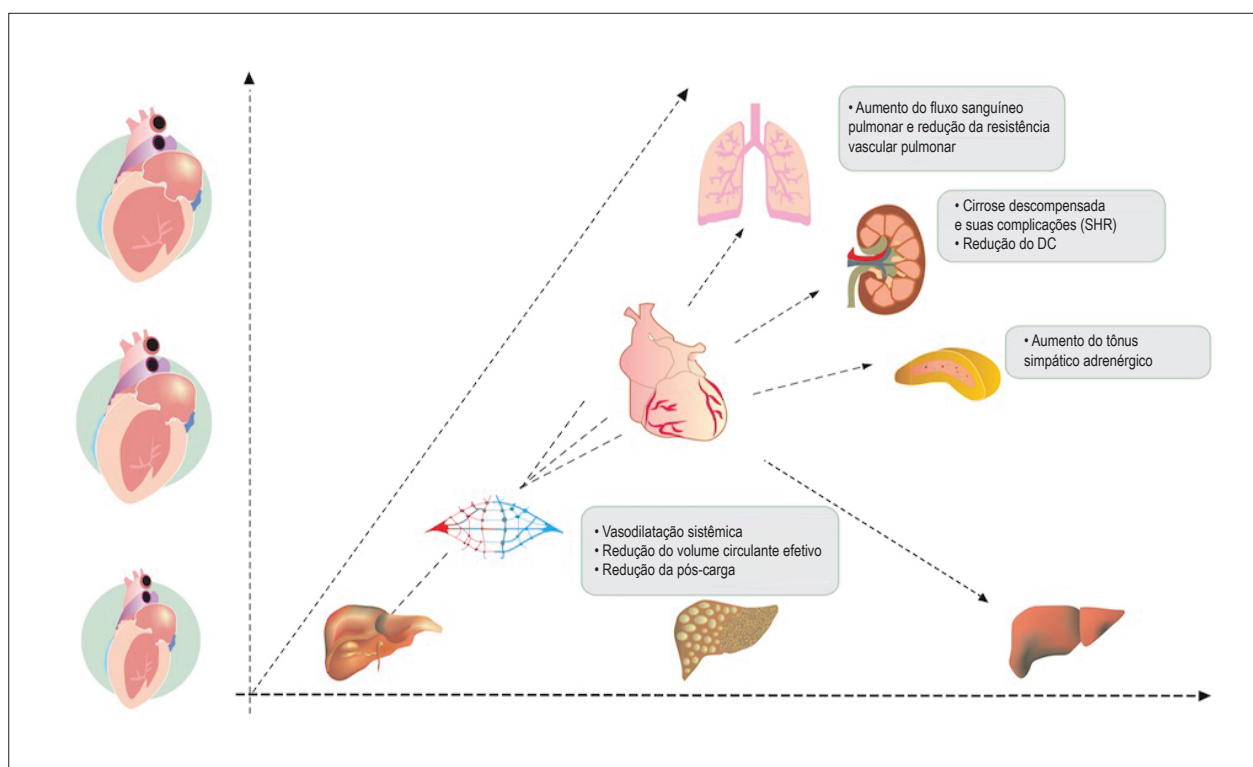


Figura 2 – A progressão da doença cardíaca é concomitante à evolução para cirrose hepática, evoluindo de disfunção diastólica, disfunção sistólica e cardiomiopatia dilatada. SHR: síndrome hepatorenal; DC: débito cardíaco.

## Artigo de Revisão

fisiológico ou induzido, apesar de o paciente apresentar débito cardíaco aparentemente normal em repouso, na ausência de doença cardíaca prévia.<sup>13</sup>

A patogênese da CMC envolve fatores celulares, neurais e humorais, cuja base fisiopatológica está nas alterações da membrana plasmática dos cardiomiócitos: influências na sinalização do cálcio, hiperestímulo aos receptores beta, ação mediada por óxido nítrico, monóxido de carbono e endocanabinóides. Há aumento nos níveis circulantes de substâncias vasoativas (endotelina, glucagon, peptídeo intestinal vasoativo, fator de necrose tumoral, prostaciclina e peptídeo natriurético) que, usualmente, estão elevados na cirrose devido à insuficiência hepática e à presença de vasos colaterais portossistêmicos.<sup>14</sup>

Concomitantemente à progressão da doença hepática, observa-se disfunção miocárdica diastólica (rigidez miocárdica por fibrose, hipertrofia miocárdica e edema subendotelial) e sistólica (circulação hiperdinâmica e vasodilatação esplâncnica, com aumento da complacência arterial).<sup>14</sup>

Entende-se que as disfunções diastólicas e sistólicas estão diretamente relacionadas à gravidade da disfunção hepática e da hipertensão portal.<sup>5</sup> A disfunção diastólica costuma preceder a disfunção sistólica, sendo essa observada em situações em que há aumento da demanda do débito cardíaco associada à diminuição da contratilidade miocárdica, como nas situações de estresse hemodinâmico – processos infecciosos, exercícios físicos, uso de determinados medicamentos e cirurgias.<sup>9</sup>

A disfunção cardíaca pode interferir negativamente no prognóstico dos pacientes cirróticos, reduzindo a sobrevida e participando na gênese de complicações. A SHR e a disfunção circulatória pós-paracentese, que é um estado de hipoperfusão sistêmica secundário à retirada rápida de grandes volumes de líquido ascítico sem aporte apropriado de albumina, são as principais complicações ligadas à resposta embotada do miocárdio ao estresse.<sup>15</sup> A disfunção cardíaca também pode se manifestar em situações de estresse miocárdico, como o aumento de pré-carga secundário à inserção de shunt portossistêmico transjugular (TIPS), habitualmente indicado para pacientes pré-transplante hepático.<sup>10</sup>

### Abordagem diagnóstica da CMC

Como a maioria dos pacientes são assintomáticos nas fases iniciais da CMC, eles devem ser submetidos à avaliação clínica, laboratorial, eletrocardiográfica e métodos de imagem para o diagnóstico precoce.<sup>11,16</sup> Os critérios de reconhecimento da CMC estão descritos na Tabela 1.

O emprego de biomarcadores tem sido útil na prática clínica, especificamente a troponina I, o BNP e a fração N-terminal do pro-BNP (NT-pro-BNP), que podem ser encontrados em níveis anormais na cirrose.<sup>16-18</sup> A elevação da troponina I foi associada à diminuição do débito sistólico e da massa ventricular esquerda, porém, sem correlação com a gravidade da cirrose.<sup>19</sup> A elevação do pró-BNP foi associada à espessura da parede do septo interventricular e da parede ventricular. A elevação de BNP e pro-BNP está associada à gravidade da cirrose e da disfunção cardíaca, mas não à circulação hiperdinâmica.<sup>20,21</sup> O aumento de BNP e pro-BNP em pacientes cirróticos comparados com o grupo controle e indivíduos saudáveis tem correlação

direta com a gravidade da doença hepática (pelo escore de *Child-Pugh* e pelo gradiente de pressão venosa hepática) e com marcadores de disfunção cardíaca (intervalo QT, frequência cardíaca e volume plasmático).<sup>16</sup> Níveis elevados de BNP e pro-BNP em pacientes cirróticos indicam a origem miocárdica desses peptídeos, mediante o estiramento dos cardiomiócitos pela sobrecarga ventricular esquerda, o que faz aumentar a expressão do gene responsável pela transcrição do BNP.<sup>17</sup>

O fator de necrose tumoral alfa e as interleucinas 1 e 6 são citocinas inflamatórias hiperestimuladas na cirrose hepática e na IC. A elevação de biomarcadores de disfunção cardíaca (troponina I, BNP e pro-BNP) indica, no contexto da cirrose, o acometimento miocárdico, o que está relacionado com a gravidade da doença hepática.<sup>16</sup>

A avaliação da telerradiografia de tórax (Rx) é usualmente normal, ou pode revelar sinais indiretos de aumento atrial esquerdo e, em fases avançadas, aumento do ventrículo esquerdo e cardiomegalia, com derrame pleural. O ECG pode auxiliar no diagnóstico quando evidencia prolongamento de intervalo QT (alteração mais precoce e prevalente), aparecimento de múltiplas extrassístoles e, em fases mais avançadas, bloqueio de ramo e infradesnivelamento do segmento ST. O holter de 24 horas tem maior sensibilidade para identificação de bradiarritmias e taquiarritmias e pode auxiliar no diagnóstico de doenças subclínicas ou paroxísticas.

O ECHO é um método não invasivo cujos achados se correlacionam com o grau de disfunção hepática: aumento do diâmetro diastólico do VE e diminuição do pico de velocidade sistólica e da taxa de deformidade sistólica do VE avaliados pelo Doppler tecidual. Outros achados que podem ser encontrados na disfunção diastólica da CMC são: redução da capacidade de relaxamento ventricular precoce (E) e tardio (A) e diminuição da taxa E/A com prolongamento do tempo de desaceleração da onda E. Nas fases avançadas, ocorre disfunção sistólica do VE, com redução da fração de ejeção. O *strain rate* (SR) é um novo parâmetro ecocardiográfico capaz de identificar redução na função sistólica do VE quando a fração de ejeção ainda está normal.<sup>5</sup>

A ressonância magnética (RM) tem sido cada vez mais empregada no contexto de avaliação morfofuncional da doença hepática e cardíaca. Pode determinar a fração de ejeção, o volume das câmaras cardíacas (aumento da massa do VE e dos volumes diastólicos finais no AE e VE) e alterações morfológicas miocárdicas, incluindo as teciduais (áreas de edema e fibrose), com a identificação da lesão por meio do uso de contrastes como o gadolínio.<sup>8</sup> Pode auxiliar na identificação do acometimento simultâneo dos dois órgãos, como na hemocromatose e na amiloidose.

Reconhecer o momento apropriado da abordagem terapêutica nestes pacientes é um desafio frente ao entendimento da CMC. O acometimento cardíaco é habitualmente subclínico, e se manifesta como insuficiência ventricular esquerda (IVE) em momentos de demanda aumentada, como em situações de estresse clínico ou cirúrgico. A IC congestiva, com sinais de congestão pulmonar, é o espectro final das CMP dilatadas de qualquer etiologia em que se inclui a CMC – cenário clínico de prognóstico ruim e elevada mortalidade. A CMC ainda não

**Tabela 1 – Critérios diagnósticos para cardiomiopatia cirrótica**

|                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------|
| <b>Critérios clínico-laboratoriais</b>                          |
| Ausência de sintomas cardiopulmonares em repouso                |
| Baixa reserva cardíaca funcional                                |
| Sinais de hiperatividade simpática e do SRAA                    |
| Elevação de BNP, pró-BNP e/ou troponina                         |
| <b>Critério eletrocardiográfico</b>                             |
| Prolongamento do intervalo QT                                   |
| <b>Critérios ecocardiográficos</b>                              |
| Disfunção diastólica                                            |
| Relação E/A < 1.0                                               |
| Aumento atrial esquerdo                                         |
| Tempo de desaceleração > 200 ms                                 |
| Tempo de relaxamento isovolumétrico > 80 ms                     |
| Aumento do diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo     |
| Hipertrofia ventricular esquerda                                |
| Disfunção sistólica                                             |
| Função ventricular esquerda em repouso menor que 55%            |
| Déficit de contratilidade em situações de sobrecarga (estresse) |

SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; BNP: peptídio natriurético cerebral. (\*) Critérios que endossam o diagnóstico de CMC segundo o World Congress of Gastroenterology em Montreal, Canada, 2005.

tem tratamento específico; hoje é feita a mesma abordagem instituída para IC, que inclui restrição de água e sódio, uso de diuréticos, inibidores do SRAA e betabloqueadores.<sup>19</sup>

A abordagem da CMC no curso da cirrose hepática ainda é um desafio na prática clínica, pois, quando se faz o diagnóstico de CMP dilatada com franca congestão pulmonar, o prognóstico é reservado. Recentemente, nosso grupo relatou, de forma pioneira, dois casos de pacientes com BNP elevado, Rx sem congestão pulmonar e ECHO com FEVE normal, porém com progressão para SHR refratária aos tratamentos convencionais, em que houve benefício com o uso de dobutamina como terapia de resgate da função renal, com ótima resposta clínica.<sup>22,23</sup> A idéia central é que a SHR é um marcador de má perfusão sistêmica, e que o débito cardíaco, apesar de na faixa normal do ECHO, está insuficiente para a demanda. O inotrópico, então, promoveria um aumento do débito cardíaco e da perfusão renal. Nos casos publicados houve boa resposta clínica com recuperação da função renal.

## Conclusão

O acometimento miocárdico, subdiagnosticado em pacientes cirróticos, e a CMC representam um novo fenótipo clínico. Uma vez compreendidas as repercussões cardiovasculares, o cardiologista deve observar as suas manifestações, sejam sinais de congestão ou de complicações clínicas como SHR, particularmente em situações de estresse clínico ou cirúrgico, estimulando sua avaliação com métodos de cardiologia e biomarcadores. Falta o entendimento

de como aplicar esse conhecimento, na prática diária, para benefício dos pacientes. São necessários estudos com o objetivo de identificar potenciais tratamentos que alterem a história natural da doença cardíaca nos cirróticos, principalmente na fase assintomática.

## Agradecimentos

Ao professor Evandro Tinoco Mesquita pela contribuição e pelo apoio na elaboração deste trabalho.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Mocarzel LOC, Rossi MM, Miliosse BM, Lanzieri PG, Gismondi RAC.

## 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 dissertação de Mestrado de Pedro Gemal Lanzieri pela Universidade Federal Fluminense.

### Referências

1. Carvalho JR, Portugal FB, Flor LS, Campos MR, Schramm JM. Method for estimating the prevalence of chronic hepatitis B and C and cirrhosis of the liver in Brazil, 2008. *Epidemiol Serv Saúde*. 2014;23(4):691-700.
2. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2008;371(9615):838-51.
3. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation*. 2001;104(22):2746-53.
4. Kowalski HJ, Abelmann WH. The cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis. *J Clin Invest*. 1953;32(10):1025-33.
5. Sampaio F, Pimenta J, Bettencourt N, Fontes-Carvalho R, Silva AP, Valente J, et al. Systolic and diastolic dysfunction in cirrhosis: A tissue-Doppler and speckle tracking echocardiography study. *Liver Int*. 2013;33(8):1158-65.
6. Møller S, Bendtsen F. Cirrhotic multiorgan syndrome. *Dig Dis Sci*. 2015;60(11):3209-25.
7. Heidebaugh JJ, Sherbondy M. Cirrhosis and chronic liver failure: Part II. Complications and treatment. *Am Fam Physician*. 2006;74(5):767-76.
8. Licata A, Novo G, Colomba D, Tuttolomondo A, Galia M, Camma' C. Cardiac involvement in patients with cirrhosis: a focus on clinical features and diagnosis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2016;17(1):26-36.
9. Barbosa M, Guardado J, Marinho C, Rosa B, Quelhas I, Lourenço A, et al. Cirrhotic cardiomyopathy: Isn't stress evaluation always required for the diagnosis? *World J Hepatol*. 2016;8(3):200-6.
10. Henriksen JH, Gøtzte JP, Fuglsang S, Christensen E, Bendtsen F, Møller S. Increased circulating pro-brain natriuretic peptide (proBNP) and brain natriuretic peptide (BNP) in patients with cirrhosis: relation to cardiovascular dysfunction and severity of disease. *Gut*. 2003;52(10):1511-7.
11. Horvath T, Drolz A, Rutter K, Roedl K, Kluge S, Fuhrmann V. Hepatocardiac disorders. *World J Hepatol* 2014; 6(1): 41-54.
12. Zardi EM, Abbate A, Zardi DM, Dobrina A, Margiotta D, Van Tassel BW, et al. Cirrhotic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(7):539-49. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(12):1000.
13. Páll A, Czifra A, Vitális Z, Papp M, Paragh G, Szabó Z. Pathophysiological and clinical approach to cirrhotic cardiomyopathy. *J Gastrointest Liver Dis*. 2014;23(3):301-10.
14. Mota VG, Markman Filho B. Echocardiography in chronic liver disease: systematic review. *Arq Bras Cardiol*. 2013;100(4):376-85.
15. Zardi EM, Abbate A, Zardi DM, Dobrina A, Margiotta D, Van Tassel BW, et al. Cirrhotic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(7):539-49. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(12):1000.
16. Wiese S, Mortensen C, Gøtzte JP, Christensen E, Andersen O, Bendtsen F, et al. Cardiac and proinflammatory markers predict prognosis in cirrhosis. *Liver Int*. 2014;34(6):e19-30.
17. Wong F. Cirrhotic cardiomyopathy. *Hepatol Int*. 2009;3(1):294-304.
18. Wiese S, Hove JD, Bendtsen F, Møller S. Cirrhotic cardiomyopathy: pathogenesis and clinical relevance. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(3):177-86.
19. Merli M, Calicchia A, Ruffa A, Pellicori P, Riggio O, Giusto M, et al. Cardiac dysfunction in cirrhosis is not associated with the severity of liver disease. *Eur J Intern Med*. 2013;24(2):172-6.
20. Ruiz-del-Árbol L, Serradilla R. Cirrhotic cardiomyopathy. *World J Gastroenterol*. 2015;21(41):11502-21.
21. Møller S, Bernardi M. Interactions of the heart and the liver. *Eur Heart J*. 2013;34(36):2804-11.
22. Mocarzel L, Lanzieri P, Nascimento J, Peixoto C, Ribeiro M, Mesquita E. Hepatorenal syndrome with cirrhotic cardiomyopathy: case report and literature review. *Case Reports Hepatol*. 2015;2015:573513.
23. Mocarzel LO, Bicca J, Jarske L, Oliveira T, Lanzieri P, Gismondi R, et al. Cirrhotic cardiomyopathy: another case of a successful approach to treatment of hepatorenal syndrome. *Case Rep Gastroenterol*. 2016;10(3):531-7.

## Caso 4/2017 - Dupla Câmara de Ventrículo Direito, em Dextrocardia e Hipoxemia por *Shunt* em Nível Atrial, em Menina de 4 Anos de Idade

**Case 4/2017 - Double-Chambered Right Ventricle with Dextrocardia and Hypoxemia Due to Atrial Shunt in a 4-Year-Old Girl**

Edmar Atik e José Fernando Cavalini

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

### Dados clínicos

Gemelar prematura de 33 semanas com peso ao nascer de 1935 g permaneceu internada por um mês com diagnóstico de comunicação interatrial (CIA) + comunicação interventricular (CIV) + persistência do canal arterial (PCA). Manteve-se com menor ganho de peso em relação à média das crianças, mas em plena e semelhante atividade em uso de furosemida e captopril até 3 anos de idade. Tornou-se cianótica recentemente, segundo a mãe.

### Exame físico

Eupneica; cianótica discreta; pulsos normais; peso, 11 kg; altura, 89 cm; FC, 100 bpm; Sat O<sub>2</sub>, 83%. A aorta não era palpada na fúrcula. No tórax, notava-se discreto abaulamento e impulsões sistólicas leves na borda esternal direita (BED). A 1ª bulha era mais intensa na linha hemiclavicular direita (LHCD), sendo a 2ª bulha hiperfonética na BED com maior irradiação para a LHCD. Sopro sistólico de ejeção, rude, 4/6, audível na BED alta e sopro sistólico em regurgitação, suave, 4/6, na BED baixa. O fígado era palpado a 1 cm da borda costal direita.

### Exames complementares

**Eletrocardiograma:** mostrava ritmo sinusal e sinais de acentuada sobrecarga de ventrículo direito (VD). Havia complexos Rs em V1 a V3, rsR' em V5R e V6R com onda T positiva em V1 a V6 e isoeletrica em V6R, sinais de localização do VD à direita. AP: +60°, AQRS: -150°, AT: +70° (Figura 1).

**Radiografia de tórax:** mostra área cardíaca aumentada à direita e trama vascular pulmonar diminuída. O arco ventricular é arredondado e longo à direita (Figura 1).

**Ecocardiograma:** (Figura 2) mostrou *situs solitus* em dextrocardia, com conexões venosas sistêmicas e pulmonares normais, conexões atrioventriculares e ventrículo-arteriais concordantes. Dilatação da veia cava inferior e das veias supra-hepáticas. Comunicação interatrial tipo ostium secundum

de 4 mm, com fluxo da direita para a esquerda. Septo ventricular íntegro desviado para a esquerda. Regurgitação tricúspide acentuada. Átrio direito aneurismático com volume de 58 ml/m<sup>2</sup>. Ventrículo direito com dilatação e hipertrofia acentuadas, com banda moderadora desenvolvida, infundíbulo estreito por hipertrofia e duas câmaras ventriculares com gradiente entre as câmaras de 140 mmHg. Valvas pulmonar e aórtica normais. Cavidades esquerdas eram normais. TP = 20 mm, AP's = 9 mm. Anel pulmonar = 15 mm e parede anterior do VD = 10 mm.

### Diagnóstico clínico

Estenose de via de entrada de VD bicameral com hipóxia discreta por desvio de sangue da direita para a esquerda através de pequena CIA.

### Raciocínio clínico

Os elementos clínicos eram compatíveis com cardiopatia congênita cianogênica por hipofluxo pulmonar decorrente de lesão obstrutiva à direita com *shunt* intercavitário. O local da obstrução pode ser presuntivamente imaginado na via de entrada do VD pela ausculta de sopro sistólico acentuadamente rude e intenso. No entanto, a 2ª bulha hiperfonética fez pensar de imediato em transposição corrigida das grandes artérias, ainda mais em presença de dextrocardia em *situs solitus*. O eletrocardiograma não era compatível com discordância atrioventricular dado que a onda T tinha orientação do VD à direita (eixo elétrico da onda T à esquerda (+70 graus) e de intensidade maior em V6 que em VR). O ecocardiograma foi decisivo na conclusão e repercussão do defeito. A insuficiência tricúspide acentuada ocasionando átrio direito aneurismático era decorrente da acentuada obstrução intracameral direita. Salienta-se a raridade dessa anomalia em presença de dextrocardia em *situs solitus* e sem CIV, ademais da acentuada insuficiência tricúspide como lesão evolutiva incomum em obstruções no VD.

### Diagnóstico diferencial

O mais provável na diferenciação diagnóstica deste caso era a transposição corrigida das grandes artérias, como foi salientado.

### Conduta

Em face da acentuada repercussão do defeito, cirurgia foi realizada de imediato, com resolução da obstrução da via de entrada do VD hipertrófico.

### Palavras-chave

Dupla Câmara de Ventrículo Direito; Dextrocardia; Hipóxia.

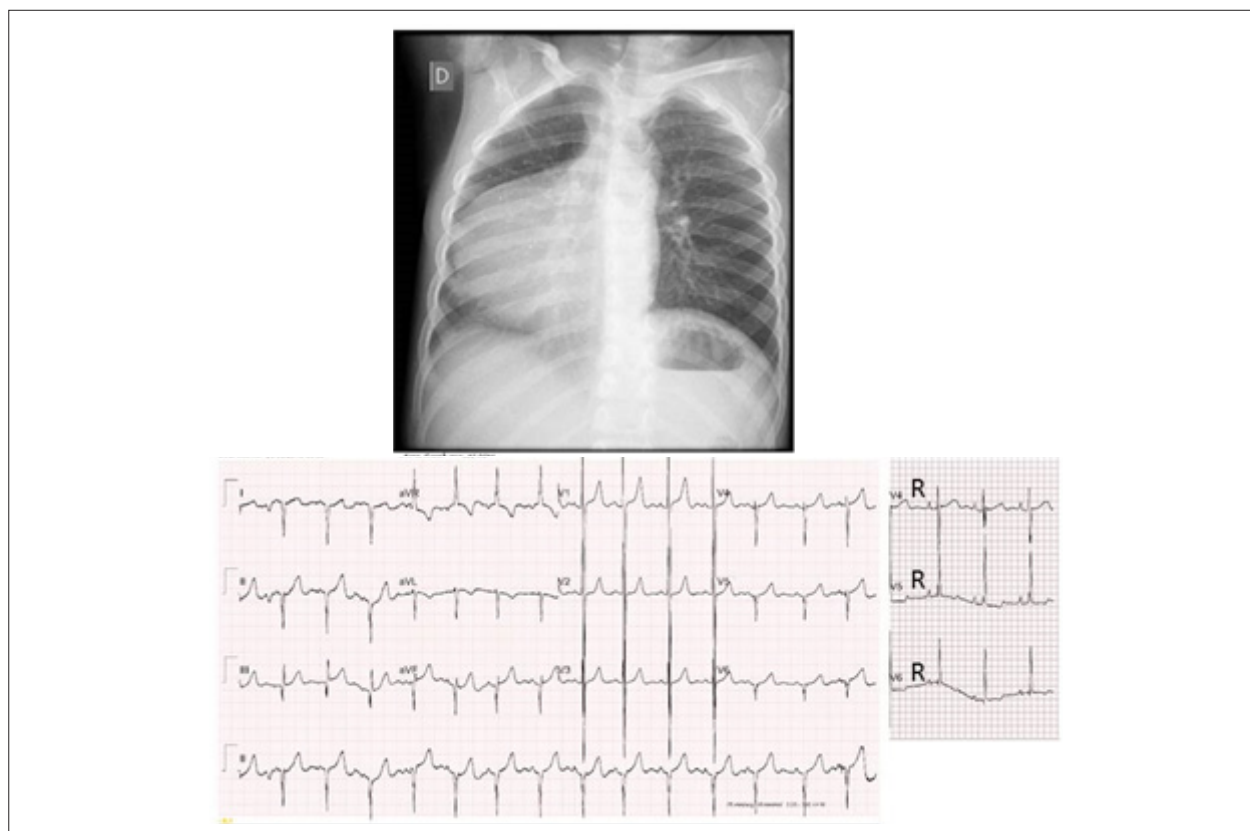
**Correspondência:** Edmar Atik •

Rua Dona Adma Jafet, 74, conj.73, Bela Vista. CEP 01308-050, São Paulo, SP – Brasil

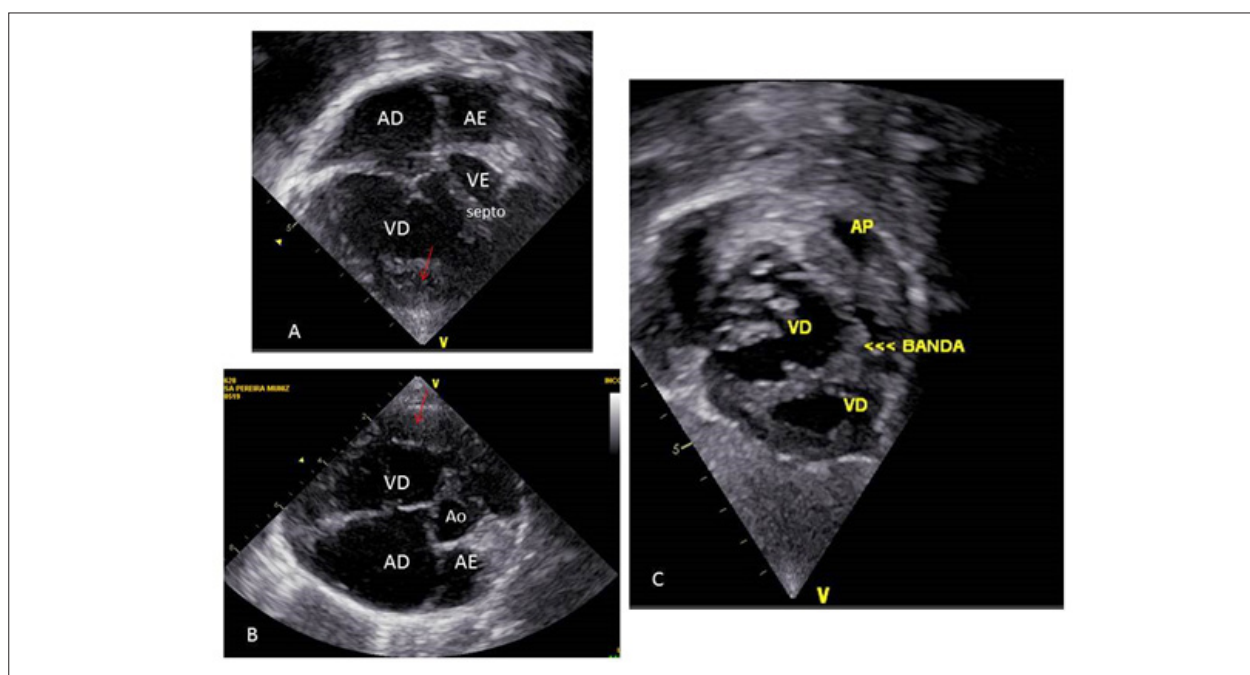
E-mail: conatik@incor.usp.br

DOI: 10.5935/abc.20170078

## Correlação Clínico-radiográfica



**Figura 1** – Radiografia de tórax mostra acentuada cardiomegalia com arco ventricular longo e arredondado à direita em situs solitus (bolha gástrica à esquerda) e trama vascular pulmonar diminuída. Eletrocardiograma salienta sinais de acentuada sobrecarga do VD à direita com onda R preponderante em V6R e onda S em V6 além da onda T positiva em V6 e isoeletrica em V6R.



**Figura 2** – Ecocardiograma em corte de 4 câmaras em A e em corte transversal em B mostra grande aumento das cavidades cardíacas direitas com septos abaulados para a esquerda e a hipertrofia ventricular acentuada (setas) com a banda divisória das duas câmaras de ventrículo direito, a proximal e a distal em corte subcostal em C. AD: átrio direito; AE: átrio esquerdo; Ao: aorta; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo; AP: artéria pulmonar.

## Comentários

A dupla câmara de VD ou estenose de via de entrada de VD constitui-se em rara anomalia congênita na qual uma banda muscular anômala separa esse ventrículo em duas cavidades, sendo a proximal de alta pressão e a distal, de baixa pressão. A obstrução muscular se desenvolve com o tempo, mas raramente se pronuncia na idade adulta. Aceita-se que o músculo hipertrofiado é a trabécula septoparietal ou a septomarginal.

A estenose de via de entrada do VD usualmente, em mais de 95% dos casos, é associada a CIV, cuja posição

determina o quadro clínico característico. Assim, quando a CIV se localiza previamente à obstrução, o quadro clínico assemelha-se ao da tetralogia de Fallot e, quando em posição distal, à própria CIV. Importa salientar também que o grau da obstrução e o tamanho da CIV são responsáveis pela magnitude dos quadros descritos.

Desconhecemos na literatura a existência da associação descrita neste caso com dextrocardia em *situs solitus* e sem CIV, cujo quadro clínico simulava o apresentado por acentuada estenose pulmonar e progressiva insuficiência valvar tricúspide decorrente.<sup>1,2</sup>

## Referências

1. Amano M, Izumi C, Hayama Y, Onishi N, Tamaki Y, Enomoto S, et al. Surgical outcomes and postoperative prognosis beyond 10 years for double-chambered right ventricle. *Am J Cardiol*. 2015;116(9):1431-5.
2. Kahr PC, Alonso-Gonzalez R, Kempny A, Orwat S, Uebing A, Dimopoulos K, et al. Long-term natural history and postoperative outcome of double-chambered right ventricle--experience from two tertiary adult congenital heart centres and review of the literature. *Int J Cardiol*. 2014;174(3):662-8.

## Ponte Miocárdica e Angiotomografia das Coronárias: Perfusão sob Estresse Farmacológico

*Myocardial Bridge and Angiotomography of the Coronary Arteries: Perfusion under Pharmacological Stress*

Wilter dos Santos Ker,<sup>1,2</sup> Daniel Gama Neves,<sup>1</sup> Alair Sarmet A. A. Damas,<sup>1,3</sup> Cláudio Tinoco Mesquita,<sup>1,2</sup> Marcelo Souto Nacif<sup>1,3</sup>

Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP) - Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói; Hospital Pró-Cardíaco<sup>2</sup>, Rio de Janeiro, RJ; Complexo Hospitalar de Niterói (CHN)<sup>3</sup>, Niterói – Brasil

### Introdução

A ponte miocárdica é uma das mais prevalentes anomalias congênitas que envolve a circulação coronária, sendo a sua incidência na população geral elevada, atingindo de 23 a 55% em estudos de necropsia.<sup>1</sup> É mais frequente o comprometimento da artéria descendente anterior, nos seus 2/3 proximais.<sup>1</sup> Na maioria dos pacientes, as pontes miocárdicas não apresentam sintomas pois, para haver isquemia, é necessário que exista um desequilíbrio entre a oferta e o consumo de oxigênio. As pontes superficiais, com banda muscular pequena ou delgada, são as mais comuns, podendo corresponder a 75% dos casos, com comprimento médio de 1,5 cm e, geralmente, não apresentam sintomas. Em cerca de 24% dos casos, observamos pontes miocárdicas profundas, com banda muscular de maior espessura.<sup>1,2</sup>

A aterosclerose é a causa mais comum de cardiopatia isquêmica, entretanto outras causas de isquemia são frequentes e, dentre elas, destacamos a ponte miocárdica, que pode provocar angina de peito típica ou atípica, infarto agudo do miocárdio e morte súbita.<sup>3-5</sup>

A angiotomografia das artérias coronárias é uma técnica diagnóstica de crescente importância na avaliação da ponte miocárdica, com alta resolução espacial e temporal. Esta técnica de imagem não invasiva é uma ferramenta muito útil na localização e definição da morfologia da ponte miocárdica.<sup>6</sup>

### Objetivos

Descrevemos o caso de uma paciente com isquemia miocárdica detectada pela cintilografia miocárdica, em que o mecanismo determinante para presença da alteração perfusional foi uma ponte diagnosticada pela angiotomografia das artérias coronárias que também confirmou o defeito perfusional pela avaliação das imagens de perfusão em repouso e sob estresse farmacológico.

### Palavras-chave

Ponte Miocárdica; Isquemia Miocárdica; Perfusão; Cintilografia; Tomografia Computadorizada; Doença Arterial Coronariana.

**Correspondência:** Wilter dos Santos Ker •

Rua Aroazes, 180, apto. 903. CEP 22775-060, Jacarepaguá, RJ - Brasil  
E-mail: wiltersker@gmail.com

Artigo recebido em 12/08/15; revisado em 23/08/15; aceito em 01/03/16.

**DOI:** 10.5935/abc.20170021

### Relato de Caso

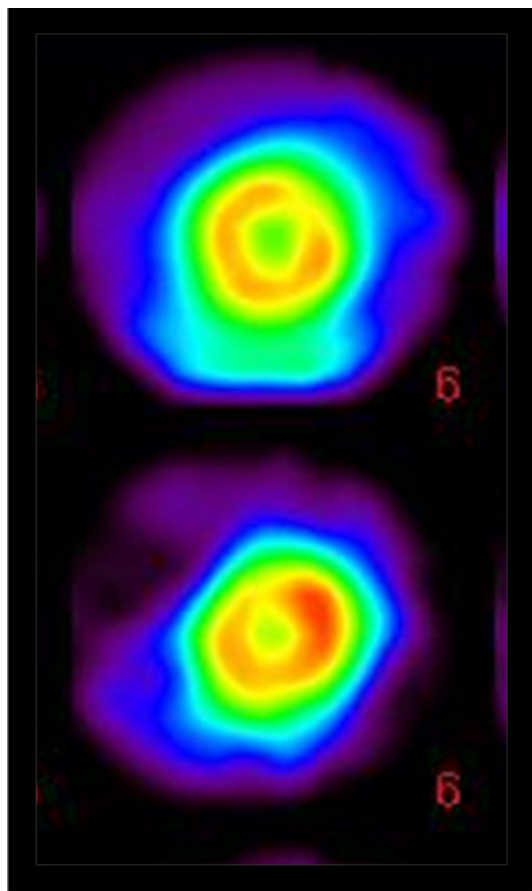
Paciente feminina, 52 anos, apresentando dor torácica atípica, com índice de massa corporal de 26,5, diabética, hipertensa, dislipidêmica, fazendo uso de AAS, BRA, Insulina, Metformina. Foi encaminhada para o setor de medicina nuclear com o pedido de cintilografia do miocárdio para a pesquisa de isquemia.

A paciente foi convidada a participar do projeto de pesquisa nº 392.966, aprovado pelo comitê de ética, que tem como objetivo comparar os achados perfusionais do exame de medicina nuclear com os da angiotomografia das artérias coronárias em repouso e sob estresse farmacológico. A paciente realizou protocolo específico de cintilografia do miocárdio (Figura 1) em um aparelho Gama Câmara de 1 colimador (Millenium MPR, GE) e tomografia computadorizada de 64 detectores (Brilliance, Philips), para avaliação do escore de cálcio, perfusão miocárdica de repouso e estresse, associado à avaliação anatômica coronariana. A aquisição de estresse foi realizada após infusão de dipiridamol na dosagem de 0,56 mg/kg, em 4 minutos; no 6 minuto, foi administrado 25 mCi de 2-metoxi-isobutil-isonitrila-99 mTc (sestamibi-99mTc). Logo no mesmo minuto, foram adquiridas as imagens de perfusão sob estresse farmacológico pela angiotomografia (Figura 2) e com infusão de contraste iodado na dosagem de 70 ml sob a velocidade de fluxo de 5 ml por segundo. As imagens da cintilografia de perfusão miocárdica etapa estresse foram adquiridas 30 a 90 minutos após a administração do radiofármaco.

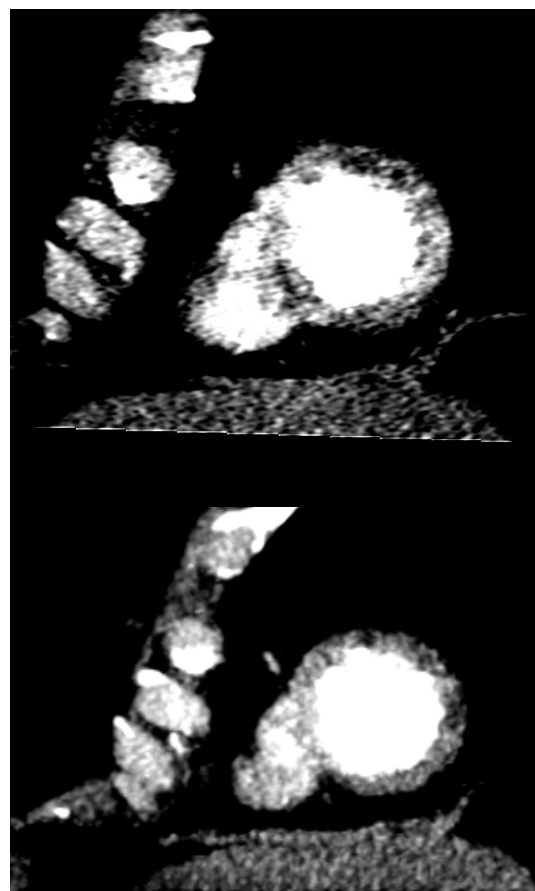
As imagens cintilográficas de estresse demonstraram defeitos perfusionais reversíveis no território da artéria descendente anterior. A tomografia computadorizada de perfusão confirmou a presença dos defeitos perfusionais e não evidenciou presença de lesão aterosclerótica em artérias coronarianas. Uma significativa ponte miocárdica constringindo a artéria descendente anterior foi diagnosticada pela angiotomografia das artérias coronárias (Figura 3), configurando o mecanismo mais provável para os defeitos perfusionais observados.

### Discussão

A ponte miocárdica ainda apresenta diversos desafios à prática clínica, pois pode ocorrer em pacientes nos quais a doença aterosclerótica é incomum. Isto leva, em inúmeras situações, a não realização do diagnóstico pela baixa probabilidade pré-teste destes pacientes. Por ser um fator



**Figura 1** – Cintilografia do miocárdio com 2- metoxil- isobutil- isonitrila-99mTc (sestamibi-99mTc) utilizando-se protocolo (repouso-estresse), com dose de 25 mCi em cada etapa. As imagens cintilográficas revelam hipoperfusão nos segmentos ântero-apical e látero-apical do ventrículo esquerdo nas imagens pós-estresse com melhora completa da captação em relação as imagens em repouso.



**Figura 2** – Tomografia computadorizada cardíaca de 64 canais etapa esforço e repouso, revela defeito de perfusão nos segmentos ântero-apical e látero-apical do ventrículo esquerdo nas imagens pós-estresse com perfusão normal no repouso.



**Figura 3** – AngioTC miocárdica demonstrando presença de ponte miocárdica de 34,3 mm, na projeção da artéria descendente anterior, sendo responsável pela área de defeito perfusional nos segmentos ântero-apical e látero-apical do ventrículo esquerdo, descritos na cintilografia e tomografia computadorizada do miocárdio.

## Relato de Caso

conhecido de isquemia miocárdica, a ponte miocárdica pode dificultar a correlação clínica quando associada à doença aterosclerótica, dificultando o planejamento da melhor conduta terapêutica e de acompanhamento destes pacientes. No caso das pontes miocárdicas, o mecanismo responsável pelos sintomas é incerto e controverso. A irrigação do miocárdio ventricular ocorre, quase exclusivamente, durante a diástole, e a ponte reduz a luz da artéria, na grande maioria dos casos, somente durante a sístole, sendo assim não é fácil explicar a fisiopatologia da isquemia miocárdica.<sup>7</sup>

Dentre as diversas hipóteses, podemos citar a distorção da artéria intramiocárdica durante a sístole, provocando isquemia miocárdica. A presença de sintomas somente nos indivíduos, cujas pontes miocárdicas são longas e profundas, corrobora essa hipótese. Este mecanismo poderia ser agravado quando houvesse aumento do consumo de oxigênio pelo miocárdio. O aparecimento do espasmo coronariano na artéria descendente anterior, no seu trajeto intramiocárdico, após a injeção intracoronária de acetilcolina, parece ser outra hipótese, sugerindo haver disfunção endotelial localizada naquele segmento, parecendo ser esta a razão do aparecimento dos sintomas somente na 4ª ou 5ª década de vida, época em que ocorrem alterações no tônus vascular.<sup>8,9</sup> A lesão endotelial também está implicada na formação de trombos na porção proximal à ponte miocárdica.<sup>10</sup>

O diagnóstico através do exame clínico é difícil justamente porque os sintomas são praticamente iguais aos da doença coronariana aterosclerótica. Estudos funcionais avaliando o efeito da ponte miocárdica sobre o fluxo sanguíneo miocárdico demonstram que a sua restrição ocorre tanto durante a sístole quanto na diástole e que há uma associação com isquemia miocárdica reversível demonstrada pela cintilografia ou pela tomografia por emissão de pósitrons.<sup>11</sup> O estresse farmacológico vasodilatador pode não se associar à isquemia, pois não há aumento da contratilidade e consequente compressão sistólica coronariana.<sup>11</sup> A angiotomografia (angioTC) das coronárias é um exame que permite visualizar a anatomia cardíaca, especialmente das artérias coronárias, além de analisar a parede dos vasos, a presença de placas e o diâmetro e curso das artérias. Barros e colaboradores demonstraram que a angioTC tem elevada acurácia na avaliação morfológica da ponte miocárdica, permitindo uma abordagem não invasiva de sua localização, extensão e profundidade, bem como da presença de aterosclerose associada.<sup>12</sup> A associação da angioTC de coronária com o estudo funcional da perfusão miocárdica sob estresse com dipiridamol permite uma melhor definição do significado

fisiológico e clínicos desta condição, conforme observado no caso em questão, em que há significado funcional.<sup>12</sup>

O prognóstico, na maioria dos casos de ponte miocárdica, é bom, após o início do uso de medicamentos, mas existem relatos de morte súbita em jovens ao praticar exercícios. O tratamento medicamentoso consegue controlar os sintomas na grande maioria dos casos, podendo ser feito utilizando betabloqueadores e antagonistas dos canais de cálcio, propiciando melhor enchimento da coronária comprometida durante a diástole, reduzindo a frequência cardíaca em repouso e os esforços. Os nitratos podem agravar os sintomas anginosos e a isquemia, quando usados em pacientes com ponte miocárdica, pois esse medicamento promove redução do retorno venoso e da pressão arterial, com consequente estimulação adrenérgica, aumentando a constrição sistólica da banda miocárdica sobre a artéria coronária. Atualmente, o tratamento preferencial das pontes miocárdicas tem sido medicamentoso, pois este, em doses adequadas, consegue controlar os episódios de angina na maioria dos pacientes.<sup>12,13</sup>

Acreditamos que a angiotomografia das artérias coronárias, quando utilizada com protocolo em repouso e sob estresse farmacológico, poderá agregar informações úteis para o manejo do paciente com dor precordial sem doença coronariana obstrutiva significativa, seja diagnosticada pelo cateterismo, ou por qualquer outro método de caracterização da isquemia, como demonstramos pela cintilografia no presente caso.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados e Análise e interpretação dos dados: Ker WS, Neves DG, Damas ASAA, Mesquita CT, NacifMS, Análise estatística, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Ker WS, Mesquita CT, NacifMS.

### Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de Dissertação de Mestrado de Wilter dos Santos Ker pela Universidade Federal Fluminense.

## Referências

1. Ferreira AG Jr, Trotter SE, König B Jr, Décourt LV, Fox K, Olsen EG. Myocardial bridges: morphological and functional aspects. *Br Heart J*. 1991;66:364-7.
2. Waller BF, Catellier MJ, Clark MA, Hawley DA, Pless JE. Cardiac pathology in 2007 consecutive forensic autopsies. *ClinCardiol*. 1992;15(10):760-5.
3. Morales AR, Romanelli R, Boucek RJ. The mural left anterior descending coronary artery, strenuous exercise and sudden death. *Circulation*. 1980;62(2):230-7.
4. Vasan RS, Bahl VK, Rajani M. Myocardial infarction associated with a myocardial bridge. *Int J Cardiol*. 1989;25(2):240-1.
5. Bestetti RB, Costa RS, Zucolotto S, Oliveira JS. Fatal outcome associated with autopsy proven myocardial bridging of the left anterior descending coronary artery. *Eur Heart J*. 1989;10(6):573-6.
6. Barros M, Rabelo DR, Garretto LS, De Paula MM, Carvalho MO, Alves MR, et al. Evaluation of myocardial bridging by coronary computed tomography. *Rev Bras Ecocardiogr Imagem Cardiovasc*. 2013;26(1):8-15.
7. Collieran JA, Tierney JP, Prokopchak R, Diver DJ, Breall JA. Angiographic presence of myocardial bridge after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J*. 1996;131(1):196-8.
8. Jorge PA, Coelho OR. [The myocardial bridge: its significance and importance]. *Arq Bras Cardiol*. 1984;43(2):109-14.
9. Munakata K, Sato N, Sasaki Y, Yasutake M, Kusama Y, Takayama M, et al. Two cases of variant form angina pectoris associated with myocardial bridge: a possible relationship among coronary vasospasm, atherosclerosis and myocardial bridge. *Jap Cir J*. 1992;56(12):1248-52.
10. Agirbasli M, Martin GS, Stout JB, Jennings HS 3rd, Lea JW 4th, Dixon JH Jr. Myocardial bridge as a cause of thrombus formation and myocardial infarction in a young athlete. *ClinCardiol*. 1997;20(12):1032-6.
11. Uusitalo V, Saraste A, Pietilä M, Kajander S, Bax JJ, Knuuti J. The functional effects of intramural course of coronary arteries and its relation to coronary atherosclerosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(6):697-704.
12. Noble J, Bourassa MG, Petitclerc R, Dyrda I. Myocardial bridging and milking effect of the left anterior descending coronary artery: normal variant or obstruction? *Am J Cardiol*. 1976;37(7):993-9.
13. Grondin P, Bourassa MG, Noble J, Petitclerc R, Dyrda I. Successful course after supraarterial myotomy for myocardial bridging and milking effect of the left anterior descending artery. *Ann Thorac Surg*. 1977;24(5):422-9.

# Angina Vasoespástica Exuberante Simulando Doença Triarterial Grave

*Exuberant Vasospastic Angina Simulating Severe Three-Vessel Disease*

*Bruno Marmelo, Luís Abreu, Júlio Gil, Pedro Ferreira, José Cabral*

*Centro Hospitalar Tondela-Viseu*

Um homem caucasiano de 56 anos veio ao nosso hospital com queixas de opressão torácica relacionada a esforços e ocorrendo por vezes em repouso, com duração de alguns minutos. O paciente era fumante ativo, com hábitos etilistas moderados e apresentou um episódio de angina instável dois meses antes. Nesse episódio foram implantados dois *stents* farmacológicos, um na artéria descendente anterior distal e outro na artéria diagonal proximal. O ECG mostrou elevação leve do segmento ST em V1-V3 e inversão de onda T em V3-V5. Verificou-se um ligeiro aumento da Troponina I até 0,24 ng/mL, embora os exames de sangue tenham sido normais. O paciente foi internado na unidade coronariana e uma angiografia coronariana de urgência foi programada. O exame revelou estenose grave e difusa nos territórios das artérias coronárias direita e esquerda com fluxo lento (TIMI 1-2), com apenas os segmentos dos *stents* preservados (foto/vídeo 1). A administração de 2 mg de dinitrato de isossorbida intracoronário reverteu toda a estenose, mas o fluxo lento (TIMI 2) ainda foi observado na artéria coronária

esquerda. Dessa forma, foi feito o diagnóstico de angina vasoespástica. O paciente foi controlado com sucesso com antagonistas de cálcio e permanece assintomático.

A angina vasoespástica é comumente mal interpretada como síndrome coronariana aguda. Embora sua fisiopatologia não seja totalmente compreendida, geralmente tem um prognóstico favorável em longo prazo, ainda que os espasmos da artéria coronária possam ter um papel importante na geração de arritmias e subsequente parada cardíaca.

## Contribuição dos autores

Obtenção de dados: Marmelo B; Redação do manuscrito: Marmelo B, Abreu L, Pereira J; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Ferreira P, Cabral J.

## 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

Angina Estável / complicações; Vasoespasma Coronário; Síndrome Coronariana Aguda; Angiografia Coronária.

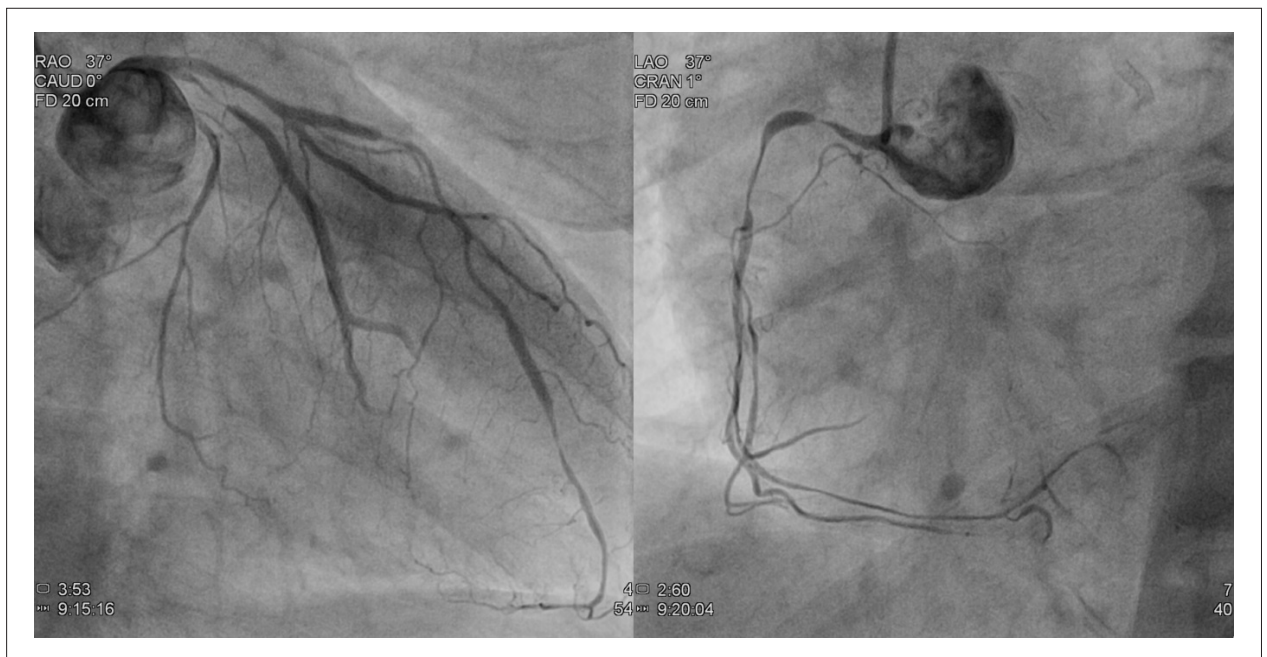
### Correspondência: Bruno Marmelo •

Av. Rei Dom Duarte. 3500, Viseu – Portugal

E-mail: brunomarmelo@gmail.com

Artigo recebido em 26/09/2016, revisado em 24/10/2016, aceito em 24/10/2016

DOI: 10.5935/abc.20170071



**Figura 1** – Angiograma coronariano esquerdo e direito mostrando estenose severa múltipla e fluxo lento.



**Vídeo 1** – Angiograma coronariano esquerdo e direito mostrando estenose severa múltipla e fluxo lento seguido pela administração de dinitrato de isossorbida intracoronário e resolução da estenose. Acesse o vídeo pelo link: <http://www.arquivosonline.com.br/2017/10806/video.asp>

---

## Edição de Agosto de 2012, vol. 99 (2), Supl. 2, pág. 1-28

Na “I Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar (HF)”, considerar correta a grafia Lottenberg AM para o nome da autora Ana Maria Lottenberg.

## Edição de Maio de 2017, vol. 108 (5), págs. 417-426

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”, páginas 417-426, dos autores José Sebastião de Abreu, Eduardo Arrais Rocha, Isadora Sucupira Machado, Isabelle Oliveira Parahyba, Thaís de 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, considerar correta a grafia Isabelle Oliveira Parahyba para o nome da autora Isabelle O. Parahyba e Thaís de Brito Rocha para o nome Thaís Brito Rocha.

## Calendário

### **XXXVII Congresso Norte Nordeste de Cardiologia**

#### **12º Congresso Alagoano de Cardiologia**

8 a 10 de junho de 2017

Maceió (AL)

<http://sociedades.cardiol.br/nn/>

### **XXXVIII Congresso da Sociedade de Cardiologia do**

#### **Estado de São Paulo – SOCESP**

15 a 17 de junho de 2017

São Paulo (SP)

<http://socesp2017.com.br/>

### **XXII Congresso Paraibano de Cardiologia**

30 de junho a 1 de julho de 2017

Campina Grande (PB)

<http://sociedades.cardiol.br/pb/>

### **XLIV Congresso Paranaense de Cardiologia**

28 e 29 de julho de 2017

Curitiba (PR)

<http://congresso.prcardio.org/>

### **XXIX Congresso da Sociedade Brasileira de Cardiologia do Espírito Santo**

17 a 19 de agosto de 2017

Domingos Martins (ES)

<http://sociedades.cardiol.br/es/>

### **Cardio Pernambuco - 26º Congresso Pernambucano de Cardiologia**

#### **Simpósio de Cardiopediatria Fernanda Wanderley**

#### **I Congresso Acadêmico de Cardiologia**

17 a 19 de agosto de 2017

Porto de Galinhas (PE)

<http://sociedades.cardiol.br/pe/2010/>

### **ESC Congress**

26 a 30 de agosto de 2017

Barcelona (Espanha)

<https://www.escardio.org/Congresses-&-Events/ESC-Congress>

### **4th World Summit on Echocardiography**

#### **7º Congresso Brasileiro de Imagem Cardiovascular**

5 a 7 de outubro de 2017

Rio de Janeiro (RJ)

<http://departamentos.cardiol.br/dic/>

### **XIII Congresso Sergipano de Cardiologia**

19 a 21 de outubro de 2017

Aracaju (SE)

<http://sociedades.cardiol.br/sbc-se/>

### **72º Congresso Brasileiro de Cardiologia**

3 a 5 de novembro de 2017

São Paulo (SP)

<http://www.cardiol.br/>

### **AHA Scientific Sessions**

11 a 15 de novembro de 2017

Anaheim (USA)

[http://professional.heart.org/professional/EducationMeetings/MeetingsLiveCME/ScientificSessions/UCM\\_316900\\_Scientific-Sessions.jsp](http://professional.heart.org/professional/EducationMeetings/MeetingsLiveCME/ScientificSessions/UCM_316900_Scientific-Sessions.jsp)

Vol. 109, Nº 1, Julho 2017

## Arritmia Clínica

### **Escores de Risco de Tromboembolismo e de Sangramento e Preditores de Morte Cardíaca em uma População com Fibrilação Atrial**

Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva, Pollyana Ardavicius e Silva, Marcos Correia Lima, Lívia Tanure Sant'Anna, Túlio Corrêa Silva, Pedro Henrique Vilela Moreira, Robert Moreira Gandra, Túlio Ramos Cavalcanti, Plínio Henrique Vaz Mourão

## Cirurgia Cardíaca – Adultos

### **Resultados Tardios da Operação de Cox Maze III em Pacientes com Fibrilação Atrial Associada a Doença Cardíaca Estrutural**

Gustavo Gir Gomes, Wagner Luis Gali, Alvaro Valentim Lima Sarabanda, Claudio Ribeiro da Cunha, Iruena Moraes Kessler, Fernando Antibas Atik

## Ecocardiografia – Adultos

### **Strain Longitudinal Global ou Twist do Ventrículo Esquerdo e Torção? Qual Se Correlaciona Melhor com a Fração de Ejeção?**

Marcio Silva Miguel Lima, Hector R. Villarraga, Maria Cristina Donadio Abduch, Marta Fernandes Lima, Cecilia Beatriz Bittencourt Viana Cruz, João Cesar Nunes Sbrano, Mariana Callil Voos, Wilson Mathias Junior, Jeane Mike Tsutsui

## Epidemiologia

### **Análise do Impacto Econômico das Doenças Cardiovasculares nos Últimos Cinco Anos no Brasil**

Alessandra de Sá Earp Siqueira, Aristarco Gonçalves de Siqueira-Filho, Marcelo Gerardin Poirot Land