www.cardiol.br

Arquivos Brasileiros de Cardiologia

www.arquivosonline.com.br

Sociedade Brasileira de Cardiologia • ISSN-0066-782X • Volume 109, Nº 1, Julho 2017

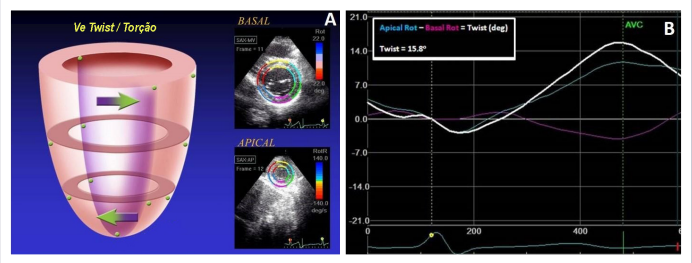


Figura 2 – *A: Representação de twist / torção do VE no sentido horário na base e no sentido anti-horário no ápice (vista do ápice). B: Exemplo de análise de twist de VE (linha branca, twist VE, linha ciana, rotação apical, linha rosa, rotação basal). Pág. 25*

Editorial

Metas de Pressão Arterial: Chegaremos a um Número Definitivo? Neste Momento, Tenho o Meu

Artigos Originais

Escores de Risco de Tromboembolismo e de Sangramento e Preditores de Morte Cardíaca em uma População com Fibrilação Atrial

Resultados Tardios da Operação de Cox Maze III em Pacientes com Fibrilação Atrial Associada A Doença Cardíaca Estrutural

Strain Longitudinal Global ou Twist do Ventrículo Esquerdo e Torção? Qual se Correlaciona Melhor com a Fração de Ejeção?

Impacto do Uso de Diferentes Critérios Diagnósticos na Prevalência de Dislipidemia em Gestantes

Análise do Impacto Econômico das Doenças Cardiovasculares nos Últimos Cinco Anos no Brasil

Fenótipo Cintura Hipertrigliceridêmica e Mudanças na Glicemia de Jejum e Pressão Arterial de Crianças e Adolescentes após um Ano de Seguimento

Efeito Cardioprotetor de Crocina Combinado com Exercício Voluntário em Ratos: Papel do Mir-126 e Mir-210 na Angiogênese Cardíaca

Restrição Proteica Gestacional Aumenta Níveis de RNAm de Conexina 43 no Coração de Filhotes Machos Adultos

Artigo de Revisão

Amiloidose Cardíaca e seu Novo Fenótipo Clínico: Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada

Correlação Anatomoclínica

Caso 3/2017 - Mulher de 47 Anos com Insuficiência Cardíaca Refratária e Infarto Agudo Por Embolia Coronária

Relato de Caso

Gradiente Intraventricular Sintomático Induzido pelo Esforço em Atleta Competitivo

Imagem

Angiossarcoma no Tronco Pulmonar Imitando Tromboembolismo Pulmonar

SBC2017

São Paulo

72° CONGRESSO BRASILEIRO DE CARDIOLOGIA

3 a 5 de Novembro

SÃO PAULO EXPO
EXHIBITION & CONVENTION CENTER

GL events

PROGRAME-SE cardio2017.com.br

SBC 1943 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).

SciELO

Acesse o novo Portal e confira o conteúdo na íntegra:

publicacoes.cardiol.br/portal

CAPTEC

Curso Auxiliar Preparatório para o Título de Especialista em Cardiologia

OFICIAL SBC

Disponível em todas as **plataformas**

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 Vinicius Lins de Barros e Dr. Dany David Kruczan (Semiologia), Dr. Marcio Hiroshi Miname (Epidemiologia e Prevenção), Dr. Ibraim Masciarelli Francisco Pinto (Exames Complementares)

Módulo 5
Outros temas importantes

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

Veja a programação completa no site:
www.sbccursosonline.com.br/captec

Mais informações:
tel: (21) 3478-2700

www.facebook.com/sbc.cardiol

Sociedade Brasileira de Cardiologia SBC 1943

Universidade Corporativa SBC

REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA - Publicada desde 1948

www.cardiol.br

Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Sumário - *Contents*

Editorial

Metas de Pressão Arterial: Chegaremos a um Número Definitivo? Neste Momento, Tenho o Meu

Blood Pressure Targets: Will We Reach Definite Figures? I Currently Have Mine

Paulo César B. Veiga Jardim

.....página 1

Artigos Originais - *Original Articles*

Arritmia Clínica

Escores de Risco de Tromboembolismo e de Sangramento e Preditores de Morte Cardíaca em uma População com Fibrilação Atrial

Thromboembolism and Bleeding Risk Scores and Predictors of Cardiac Death in a Population with Atrial Fibrillation

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

.....página 5

Cirurgia Cardíaca – Adultos

Resultados Tardios da Operação de Cox Maze III em Pacientes com Fibrilação Atrial Associada A Doença Cardíaca Estrutural

Late Results of Cox Maze III Procedure in Patients with Atrial Fibrillation Associated with Structural Heart Disease

Gustavo Gir Gomes, Wagner Luis Gali, Alvaro Valentim Lima Sarabanda, Claudio Ribeiro da Cunha, Iruena Moraes Kessler, Fernando Antibas Atik

.....página 14

Ecocardiografia – Adultos

***Strain* Longitudinal Global ou Twist do Ventrículo Esquerdo e Torção? Qual se Correlaciona Melhor com a Fração de Ejeção?**

Global Longitudinal Strain or Left Ventricular Twist and Torsion? Which Correlates Best with Ejection Fraction?

Marcio Silva Miguel Lima, Hector R Villarraga, Maria Cristina Donadio Abduch, Marta Fernandes Lima, Cecilia Beatriz Bittencourt Viana Cruz, João Cesar Nunes Sbano, Mariana Callil Voos, Wilson Mathias Junior, Jeane Mike Tsutsui

.....página 23

Dislipidemias

Impacto do Uso de Diferentes Critérios Diagnósticos na Prevalência de Dislipidemia em Gestantes

Impact of the Use of Different Diagnostic Criteria in the Prevalence of Dyslipidemia in Pregnant Women

Alina Coutinho Rodrigues Feitosa, Luciana Tedgue Barreto, Isabela Matos da Silva, Felipe Freire da Silva, Gilson Soares Feitosa Filho

.....página 30

Epidemiologia

Análise do Impacto Econômico das Doenças Cardiovasculares nos Últimos Cinco Anos no Brasil

Analysis of the Economic Impact of Cardiovascular Diseases in the Last Five Years in Brazil

Alessandra de Sá Earp Siqueira, Aristarco Gonçalves de Siqueira-Filho, Marcelo Gerardin Poirot Land

.....página 39

Fenótipo Cintura Hipertrigliceridêmica e Mudanças na Glicemia de Jejum e Pressão Arterial de Crianças e Adolescentes após um Ano de Seguimento

Hypertriglyceridemic Waist Phenotype and Changes in the Fasting Glycemia and Blood Pressure in Children and Adolescents Over One-Year Follow-Up Period

Priscila Ribas de Farias Costa, Ana Marlúcia Oliveira Assis, Carla de Magalhães Cunha, Emile Miranda Pereira, Gabriela dos Santos de Jesus, Lais Eloy Machado da Silva, Wilanne Pinheiro de Oliveira Alves

.....página 47

Exercício

Efeito Cardioprotetor de Crocina Combinado com Exercício Voluntário em Ratos: Papel do Mir-126 e Mir-210 na Angiogênese Cardíaca

Cardioprotective Effect of Crocin Combined with Voluntary Exercise in Rat: Role of Mir-126 and Mir-210 in Heart Angiogenesis

Vajihe Ghorbanzadeh, Mustafa Mohammadi, Hassan Dariushnejad, Alireza Abhari, Leila Chodari, Gisou Mohaddes

.....página 54

Metabolismo/Nutrição

Restrição Proteica Gestacional Aumenta Níveis de RNAm de Conexina 43 no Coração de Filhotes Machos Adultos

Gestational Protein Restriction Increases Cardiac Connexin 43 mRNA levels in male adult rat offspring

Kamila Fernanda Rossini, Camila Andrea de Oliveira, Hércules Jonas Rebelato, Marcelo Augusto Marreto Esquisatto, Rosana Catisti

.....página 63

Artigo de Revisão - *Review Article*

Amiloidose Cardíaca e seu Novo Fenótipo Clínico: Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada

Cardiac Amyloidosis and its New Clinical Phenotype: Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

Evandro Tinoco Mesquita, Antonio José Lagoeiro Jorge, Celso Vale Souza Junior, Thais Ribeiro de Andrade

.....página 71

Correlação Anatomoclínica - *Anatomopathological Session*

Caso 3/2017 - Mulher de 47 Anos com Insuficiência Cardíaca Refratária e Infarto Agudo Por Embolia Coronária

Case 3/2017 – A 47-Year-Old Female with Refractory Heart Failure and Embolic Acute Myocardial Infarction

João Gabriel Batista Lage e Paulo Sampaio Gutierrez

.....página 81

Relato de Caso - *Case Report*

Gradiente Intraventricular Sintomático Induzido pelo Esforço em Atleta Competitivo

Symptomatic Exercise-induced Intraventricular Gradient in Competitive Athlete

Helder Dores, Lígia Mendes, António Ferreira, Jose Ferreira Santos

.....página 87

Imagem - *Image*

Angiossarcoma no Tronco Pulmonar Imitando Tromboembolismo Pulmonar

Angiosarcoma Arising from the Main Pulmonary Artery Mimicking Pulmonary Thromboembolism

Joana Sofia Silva Moura Ferreira, Nádia Moreira, Maria João Ferreira, Manuel Antunes

.....página 90

www.cardiol.br

Arquivos Brasileiros de Cardiologia

www.arquivosonline.com.br

REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA - Publicada desde 1948

Diretor Científico
Raul Dias dos Santos Filho

Editor-Chefe
Luiz Felipe P. Moreira

Editores Associados

Cardiologia Clínica
José Augusto Barreto-Filho

Cardiologia Cirúrgica
Paulo Roberto B. Evora

Cardiologia Intervencionista
Pedro A. Lemos

Cardiologia Pediátrica/ Congênitas
Antonio Augusto Lopes

Arritmias/Marcapasso
Mauricio Scanavacca

Métodos Diagnósticos Não-Invasivos
Carlos E. Rochitte

Pesquisa Básica ou Experimental
Leonardo A. M. Zornoff

Epidemiologia/Estatística
Lucia Campos Pellanda

Hipertensão Arterial
Paulo Cesar B. V. Jardim

Ergometria, Exercício e Reabilitação Cardíaca
Ricardo Stein

Primeiro Editor (1948-1953)
† Jairo Ramos

Conselho Editorial

Brasil
Aguinaldo Figueiredo de Freitas Junior (GO)
Alfredo José Mansur (SP)
Aloir Queiroz de Araújo Sobrinho (ES)
Amanda G. M. R. Sousa (SP)
Ana Clara Tude Rodrigues (SP)
André Labrunie (PR)
Andrei Sposito (SP)
Angelo A. V. de Paola (SP)
Antonio Augusto Barbosa Lopes (SP)
Antonio Carlos C. Carvalho (SP)
Antônio Carlos Palandri Chagas (SP)
Antonio Carlos Pereira Barretto (SP)
Antonio Cláudio L. Nóbrega (RJ)
Antonio de Padua Mansur (SP)
Ari Timerman (SP)
Armênio Costa Guimarães (BA)
Ayrton Pires Brandão (RJ)
Beatriz Matsubara (SP)
Brivaldo Markman Filho (PE)
Bruno Caramelli (SP)
Carisi A. Polanczyk (RS)
Carlos Eduardo Rochitte (SP)
Carlos Eduardo Suaide Silva (SP)
Carlos Vicente Serrano Júnior (SP)
Celso Amodeo (SP)
Charles Mady (SP)
Claudio Gil Soares de Araujo (RJ)
Cláudio Tinoco Mesquita (RJ)
Cleonice Carvalho C. Mota (MG)
Clerio Francisco de Azevedo Filho (RJ)
Dalton Bertolim Précoma (PR)
Dário C. Sobral Filho (PE)
Décio Mion Junior (SP)
Denilson Campos de Albuquerque (RJ)
Djair Brindeiro Filho (PE)
Domingo M. Braile (SP)
Edmar Atik (SP)
Emilio Hideyuki Moriguchi (RS)
Enio Buffolo (SP)
Eulógio E. Martinez Filho (SP)
Evandro Tinoco Mesquita (RJ)
Expedito E. Ribeiro da Silva (SP)
Fábio Vilas-Boas (BA)
Fernando Bacal (SP)
Flávio D. Fuchs (RS)
Francisco Antonio Helfenstein Fonseca (SP)
Gilson Soares Feitosa (BA)
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 Péricles 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 Gaui

Presidente-Eleito
Oscar Pereira Dutra

Diretor Científico
Raul Dias dos Santos Filho

Diretora Financeira
Gláucia Maria Moraes Oliveira

Diretor Administrativo
Denilson Campos de Albuquerque

Diretor de Relações Governamentais
Renault Mattos Ribeiro Júnior

Diretor de Tecnologia da Informação
Osni Moreira Filho

Diretor de Comunicação
Celso Amodeo

Diretor de Pesquisa
Leandro Ioshpe Zimerman

Diretor de Qualidade Assistencial
Walter José Gomes

Diretor de Departamentos Especializados
João David de Sousa Neto

Diretor de Relacionamento com Estaduais e Regionais
José Luis Aziz

Diretor de Promoção de Saúde Cardiovascular – SBC/Funcor
Weimar Kunz Sebba Barroso de Souza

Ouvidor Geral
Lázaro Fernandes de Miranda

Editor-Chefe dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia
Luiz Felipe P. Moreira

Governador do Capítulo Brasil do ACC
Roberto Kalil Filho

Coordenadorias Adjuntas

Coordenador de Relações Internacionais
David de Pádua Brasil

Coordenador da Universidade Corporativa
Gilson Soares Feitosa Filho

Coordenador de Diretrizes e Normatizações
José Francisco Kerr Saraiva

Coordenador de Registros Cardiovasculares
Otávio Rizzi Coelho

Coordenador de Valorização Profissional
Carlos Japhet da Matta Albuquerque

Coordenador de Novos Projetos
Fernando Augusto Alves da Costa

Coordenadores de Educação Continuada
Marcelo Westerlund Montera e Rui Manuel dos Santos Póvoa

Conselho de Planejamento Estratégico
Andrea Araújo Brandão, Ari Timeman, Dalton Bertolin Precoma, Fábio Biscegli Jatene

Editoria do Jornal SBC
Carlos Eduardo Suaide Silva

Presidentes das Soc. Estaduais e Regionais
SBC/AL – Pedro Ferreira de Albuquerque

SBC/AM – Marcelo Mouco Fernandes

SBC/BA – Nivaldo Menezes Filgueiras Filho

SBC/CE – Sandro Salgueiro Rodrigues

SBC/CO – Danilo Oliveira de Arruda

SBC/DF – José Roberto de Mello Barreto Filho

SBC/ES – Bruno Moulin Machado

SBC/GO – Aguinaldo Figueiredo Freitas Jr.

SBC/MA – Márcio Mesquita Barbosa

SBC/MG – José Carlos da Costa Zanon

SBC/MS – Delcio Gonçalves da Silva Junior

SBC/MT – Max Wagner de Lima

SBC/NNE – Claudine Maria Alves Feio

SBC/PA – Sônia Conde Cristino

SBC/PE – Paulo Sérgio Rodrigues Oliveira

SBC/PB – Miguel Pereira Ribeiro

SBC/PI – Wildson de Castro Gonçalves Filho

SBC/PR – Gerson Luiz Bredt Júnior

SBC/RJ (SOCERJ) – Ricardo Mourilhe Rocha

SBC/RN – Maria de Fátima Azevedo

SBC/RO (SOCERON) – João Roberto Gemelli

SBC/RS (SOCERGS) – Gustavo Glotz de Lima

SBC/SC – Maria Emilia Lueneberg

SBC/SE – Sergio Costa Tavares Filho

SBC/SP (SOCESP) – Ibraim Masciarelli Francisco Pinto

SBC/TO – Andrés Gustavo Sánchez

Presidentes dos Departamentos Especializados e Grupos de Estudos

SBC/DA – André Arpad Faludi

SBC/DCC – José Carlos Nicolau

SBC/DCC/CP – Maria Angélica Binotto

SBC/DCM – Elizabeth Regina Giunco Alexandre

SBC/DECAGE – José Maria Peixoto

SBC/DEIC – Luis Eduardo Paim Rohde

SBC/DERC – Salvador Manoel Serra

SBC/DFCVR – João Jackson Duarte

SBC/DHA – Eduardo Costa Duarte Barbosa

SBC/DIC – Samira Saady Morhy

SBCCV – Fabio Biscegli Jatene

SBHCI – Marcelo José de Carvalho Cantarelli

SOBRAC – Denise Tessariol Hachul

GAPO – Bruno Caramelli

GECC – Mauricio Wajngarten

GECESP – Daniel Jogaib Daher

GECETI – Gilson Soares Feitosa Filho

GECHOSP – Evandro Tinoco Mesquita

GECIP – Gisela Martina Bohns Meyer

GECN – Andréa Maria Gomes Marinho Falcão

GECO – Roberto Kalil Filho

GEECABE – José Antônio Marin Neto

GEECG – 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 109, Nº 1, Julho 2017

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

Av. Marechal Câmara, 160 - 3º andar - Sala 330
20020-907 • Centro • Rio de Janeiro, RJ • Brasil
Tel.: (21) 3478-2700
E-mail: arquivos@cardiol.br
www.arquivosonline.com.br
SciELO: www.scielo.br

Departamento Comercial
Telefone: (11) 3411-5500
e-mail: comercialsp@cardiol.br

Produção Editorial
SBC – Tecnologia da Informação e Comunicação
Núcleo Interno de Publicações

Produção Gráfica e Diagramação
SBC – Tecnologia da Informação e Comunicação
Núcleo Interno de Design

Impressão
Farol Editora

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

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

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

Filiada à Associação Médica Brasileira

APOIO

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

Ministério da **Educação**

Ministério da **Ciência e Tecnologia**

GOVERNO FEDERAL BRASIL PAÍS RICO É PAÍS SEM POBREZA

Metas de Pressão Arterial: Chegaremos a um Número Definitivo? Neste Momento, Tenho o Meu

Blood Pressure Targets: Will We Reach Definite Figures? I Currently Have Mine

Paulo César B. Veiga Jardim

Faculdade de Medicina Universidade Federal de Goiás (UFG); Pós-graduação em Ciências da Saúde e Nutrição em Saúde da UFG; Liga de Hipertensão Arterial da UFG, Goiânia, GO – Brasil

Nasci na era da medicina sem evidências. Quando estudante, o diagnóstico de hipertensão arterial (HA) era feito a partir de valores de pressão arterial (PA) acima de 160/95 mmHg.

Alguém pode imaginar isso agora?

Na cardiologia avançamos demais, em todos os sentidos, tanto nos métodos de diagnóstico como na terapêutica. Hoje, o tratamento é baseado em evidências científicas e o arsenal de medicamentos é extremamente efetivo.

Mas, voltemos à HA.

Ao longo dos anos, aprendemos, através de um grande número de estudos, primeiro observacionais, depois de intervenção, que, se por um lado, o risco cardiovascular se eleva a partir de valores de 115/75 mmHg e dobra a cada aumento de 20 mmHg de pressão sistólica (PAS) e 10 mmHg de pressão diastólica (PAD), por outro, é diminuído de maneira significativa pela redução da PA, através do tratamento farmacológico oferecido aos hipertensos.[1-5]

Não há evidências definitivas de que o tratamento não farmacológico (hábitos de vida saudáveis) dê os mesmos resultados, mas é um pressuposto tão óbvio, que é aceito universalmente, ainda que de difícil implementação no mundo em que vivemos.[1-5]

Excelentes fármacos anti-hipertensivos foram desenvolvidos e aperfeiçoados. Os benefícios de seu uso foram comprovados, tanto do ponto de vista da morbidade, quanto da mortalidade.[1-5]

Não paira qualquer dúvida sobre isso.

Estamos envolvidos, entretanto, em diversos dilemas, a começar pelo acesso aos serviços de saúde e aos medicamentos, quando necessários. É um ponto crucial, depende de políticas públicas consistentes que mudem este estado de coisas, mas que não será objeto desta discussão.[1-5]

Outro aspecto, no âmbito do tratamento propriamente dito, é o enorme desafio da adesão. Até hoje, uma minoria de indivíduos, mesmo conhecedores de sua situação de hipertensos e dos riscos inerentes a essa situação e, mesmo tendo acesso ao sistema de saúde, não adere ao tratamento proposto. Essa é outra grave questão que passa por medidas educacionais em todos os níveis, como principal forma de modificação desse comportamento, que é comum e universal, mas também não será hoje, objeto de minhas observações.[1-5]

E vamos ao ponto.

Na medida em que, nos últimos 40 anos, centenas de estudos de tratamento de HA aconteceram ao redor do planeta, tivemos a oportunidade de constatar que a terapia farmacológica modifica a história natural da doença, diminuindo a mortalidade e a morbidade cardiovascular de maneira significativa. Deve ser destacado que tal fato ocorre, menos pelo tipo de fármaco utilizado, mas principalmente pela redução da PA.

Fecha-se assim o ciclo epidemiológico, a redução dos valores de PA traz efetivamente o benefício.[1-5]

Mas, quanto devemos reduzir, até quanto é seguro?

O dilema das metas!

A maioria dos estudos que mostraram diminuição de eventos cardiovasculares foi desenhada para comparar valores de PA antes e depois do tratamento. No primeiro momento, fármacos ativos comparados a placebo, verificando as mudanças na PA e seus possíveis benefícios. Posteriormente, foram comparados medicamentos ativos entre si, na busca de diferenças entre eles.

O foco principal não foi o nível de PA atingido, mas a diferença entre os valores iniciais e finais.

Sabemos que a melhor fonte de evidências em medicina vem dos ensaios clínicos randomizados e controlados. Para o estabelecimento de metas objetivas era necessário que o desenho da investigação tivesse esse objetivo.

O estudo HOT (*Hypertension Optimal Treatment*),[6] publicado em 1998, foi precursor em relação a metas. Nesse caso, a referência utilizada foi a PAD. Mais de 18.500 pacientes com idade entre 50 e 80 anos (média 61,5 anos), com PAD entre 100 e 115 mmHg, foram alocados para metas de PAD ≤ 90 mmHg, PAD ≤ 85 mmHg e PAD ≤ 80 mmHg. Verificou-se que havia maior redução de eventos cardiovasculares na medida em que os valores obtidos eram menores, e o maior benefício ocorreu no grupo de pacientes que teve redução da PAD para um valor médio de 82,6 mmHg. Foi observado, ainda, que reduções abaixo desses valores eram seguras e que, entre os diabéticos, os benefícios foram ainda maiores para o grupo em que a meta era de PAD ≤ 80 mmHg. Esse estudo foi um marco no que diz respeito às metas de PA, e a diretrizes internacionais tomaram-no como base durante anos.[1-4,6]

Palavras-chave

Hipertensão; Pressão Arterial / fisiologia; Anti-Hipertensivos; Diabetes Mellitus; Metas de Pressão Arterial.

Correspondência: Paulo César B. Veiga Jardim •
Rua 115-F n 135, Setor Sul. CEP 74085-300, Goiania, GO – Brasil
E-mail: fvjardim.ufg@gmail.com, fvjardim@terra.com.br

DOI: 10.5935/abc.20170100

Editorial

Tivemos, ao longo do tempo, centenas de investigações de intervenção medicamentosa, de boa qualidade, envolvendo milhares de pacientes e que continuaram sedimentando o conhecimento dos benefícios do controle da PA, mas, para avaliar metas, não tivemos tantos projetos.[1-4,6]

Muitos estarão pensando em alguns estudos que buscaram estabelecer metas, como o italiano Cardio-Sis publicado em 2009, que investigou hipertensos não diabéticos acima de 55 anos, e buscou metas de PAS < 130 mmHg ou <140 mmHg. Nesse, o desfecho primário de hipertrofia ventricular esquerda, que é intermediário, mostrou resultados significativamente favoráveis a valores inferiores de PA, sendo também encontrados resultados positivos em relação a desfechos secundários pré-especificados, esses, sim, cardiovasculares.[7]

Da mesma forma foi publicado em 2008 o CASE-J *trial*, que envolveu apenas idosos e indicou vantagens significativas para menores valores de PA. Ainda em 2008, o estudo JATOS também avaliou idosos e não mostrou diferenças entre metas menores que 140 mmHg ou 160 mmHg para PAS.[8,9]

Até então, todos os documentos oficiais (inclusive nossas últimas Diretrizes) sobre quais valores de PA deveriam ser buscados, para maiores benefícios, trabalhavam com níveis de PA menores que 140/90 mmHg para a população geral e menores que 130/80 mmHg para os de alto risco cardiovascular, os com doença cardiovascular, os diabéticos e os com doença renal estabelecida.[1-4,10,11]

Em 2010, é publicado o resultado do Estudo ACCORD.[12] Esse tratava exclusivamente de pacientes diabéticos e procurava definir, entre outras perguntas, se metas de controle da PA mais agressivas (PAS < 120 mmHg) apresentavam alguma vantagem em relação a metas que foram definidas como convencionais (PAS < 140 mmHg). Foram randomizados, para esse fim, mais de 4.500 hipertensos diabéticos, com idade média de 62 anos, que foram seguidos por um período médio de 4,7 anos. O desfecho primário composto foi infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal ou morte por causa cardiovascular. Foram também pré-definidos vários desfechos cardiocirculatórios secundários. Os resultados foram nulos, ou seja, não houve diferença nos eventos compostos cardiovasculares maiores, fatais e não fatais. No que diz respeito aos desfechos secundários, não houve diferença significativa em vários deles, mas, com relação ao acidente vascular fatal e não fatal, houve uma redução significativa desses eventos, de 41% e 37% respectivamente. O grupo de redução mais intensa da PA apresentou mais eventos adversos, mas sem comprometer o final do estudo.[12]

A repercussão desse estudo foi grande e trouxe, como consequência, um novo raciocínio, em minha avaliação, equivocado.[5] De modo quase que imediato, ficou subentendido que metas de PA mais rigorosas para diabéticos seriam prejudiciais, e, ainda de maneira indireta, houve um questionamento sobre metas de PA mais baixas para todos os tipos de pacientes.[5]

Avalio os achados do estudo ACCORD de maneira diferente e interpreto os resultados com outra ótica. Os desfechos primários foram semelhantes, ou seja, não houve diferença.[12] E reforço, o significado disso é: não houve diminuição nem aumento dos eventos primários.[12]

Por outro lado, e não menos importante, ao verificarmos o desfecho secundário 'acidente vascular cerebral', constatamos que houve benefícios para o grupo com controle mais intenso da PA.[12] Quem, em sã consciência, não quer proteger seu paciente diabético de um acidente vascular cerebral? Só para reflexão.

Na sequência das investigações em busca dos valores mais adequados para a PA, no final de 2015 é publicado o estudo SPRINT.[13] Financiado pelo *National Institutes of Health* (NIH), sem qualquer conflito de interesses, o protocolo foi cuidadosamente desenhado com o objetivo específico de verificar quais valores de PA seriam mais benéficos em termos de desfechos cardiocirculatórios para pacientes hipertensos não diabéticos. Foram selecionados indivíduos de 50 anos ou mais, com PAS entre 130 e 180 mmHg e risco cardiovascular aumentado. Foram definidas metas de PAS < 120 mmHg para os randomizados para tratamento mais intensivo, e PAS < 140 mmHg para os indicados para tratamento definido como convencional. Os desfechos primários compostos foram infarto agudo do miocárdio, outras síndromes coronarianas agudas, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca ou morte por causa cardiovascular. Os desfechos secundários foram definidos como os componentes individuais dos primários, morte por todas as causas e a soma do desfecho primário ou morte por todas as causas.[13]

Foram randomizados 9.361 pacientes, sendo mais de 4.650 em cada modalidade de tratamento. A média de idade foi de 67,9 anos e os grupos foram homogêneos em todos os aspectos. No primeiro ano de seguimento, as médias alcançadas de PAS e PAD foram, respectivamente, de 121,4 e 68,7 mmHg no grupo de tratamento intensivo, e 136,2 e 76,3 mmHg no grupo de tratamento convencional. Ao final do estudo, as médias das PAS foram de 121,5 e 134,6 mmHg, para o grupo de tratamento intensivo e convencional, respectivamente.[13]

O SPRINT, planejado para ter 5 anos de duração, foi interrompido pelo Comitê de Segurança aos 3,26 anos, por ter sido observada diferença significativa de desfechos entre os dois grupos, em dois momentos distintos pré-estabelecidos para esse controle. Houve uma diminuição de 25% nos desfechos primários no grupo de tratamento intensivo, e esta diferença já começou a aparecer a partir do primeiro ano da intervenção. O número de mortes por todas as causas foi também 27% menor no grupo de tratamento intensivo e, da mesma forma, ocorreram 43% menos mortes por causa cardiovascular nesse grupo de indivíduos. Os eventos adversos foram mais frequentes no grupo que teve controle mais rigoroso da PA sem, entretanto, haver prejuízos significativos que comprometessem o andamento da pesquisa.[13]

Esse ensaio clínico foi marcante, com um excelente desenho, objetivos claros e desenvolvimento correto. Seus resultados foram contundentes. Porém, como qualquer protocolo, sujeito a questionamentos. Nesse caso, a maioria sem consistência.

Um ponto levantado foi o fato de ter sido interrompido antecipadamente.

Mas, como não o fazer?

Era uma questão de segurança. Como não oferecer o melhor aos pacientes? E revendo criticamente o estudo,

sabe-se que seus resultados não podem ser questionados por esse motivo. De fato, o ensaio trouxe, efetivamente, preciosas informações sobre as metas a serem perseguidas.

Uma boa alternativa aos ensaios clínicos randomizados, para a comprovação de evidências científicas, é oferecida pelas meta-análises e revisões sistemáticas. Mas sabemos que podem, também, ser levantados óbices aos seus resultados. Esses podem variar, na dependência dos critérios de seleção dos estudos que serão avaliados e de quais, finalmente, serão incluídos.

No que diz respeito a metas de PA, temos um número razoável dessa modalidade de investigação.

Destaco quatro trabalhos recentes nessa linha, sendo o primeiro de 2015, em pacientes diabéticos tipo 2, dois de 2016, sendo um de Xie et al.[16] e outro de Ettehad et al.,[15] que tratam de hipertensos em geral, e o último, publicado em 2017 no JACC, que avalia a mesma questão em pacientes idosos.[17] Todos demonstram os benefícios de controles mais rigorosos da PA como forma de diminuir a morbimortalidade cardiovascular dos pacientes.[14-17]

Ainda com relação a essa questão, vale destacar o interessante editorial publicado por Perkovic e Rodgers,[18] no NEJM em novembro de 2015, quando da publicação do SPRINT. Nele, os autores fazem uma avaliação conjunta dos Estudos ACCORD e SPRINT, identificam suas semelhanças e eventuais diferenças e entendem os estudos como complementares, criando uma nova situação, com um número ainda maior de pacientes, e sugerindo resultados adicionais. Observam que ambos os estudos tinham a mesma meta de PA, os desfechos foram semelhantes, mas o estudo ACCORD teve um poder estatístico menor que o SPRINT, e alguns dos desfechos primários do ACCORD eram menos sensíveis às alterações da PA (Figura 1). Esses autores não chegam a fazer uma sugestão objetiva de valores, mas indicam, com base em suas observações e convicções, que metas mais arrojadas são bem-vindas, principalmente para indivíduos de maior risco cardiovascular.

Por último, no início de 2017, Chobanian publica, no JAMA, um ponto de vista que coincide com meu pensamento.[19] Seu racional é bastante lógico com base nas evidências existentes até o momento. Sugere metas mais rigorosas (PA < 120/80 mmHg) para indivíduos com menos de 50 anos. Valoriza, assim, a PAD nesse grupo, reforçando o conceito da importância da PAD para os mais jovens. Sugere valores menores que 130 mmHg para todos aqueles entre 50 e 74 anos com risco cardiovascular elevado ou com doença estabelecida, inclusive os diabéticos, considerando os benefícios oferecidos pelo ACCORD em relação ao acidente vascular cerebral. Finalmente reserva valores < 140 mmHg para todos os pacientes com idade igual ou maior que 75 anos.[19]

Mesmo levando em conta a falta de informações definitivas sobre quais números devem ser buscados em pacientes de alto risco cardiovascular, inclusive com algumas inferências de que valores excessivamente baixos possam ser prejudiciais,[20] esses são os números com os quais tenho trabalhado, levando em conta, evidentemente, a peculiaridade de cada paciente.

Por fim, devemos ter em mente que a maioria dos indivíduos permanece com níveis de PA muito acima de qualquer meta estabelecida e aceitar valores mais elevados, ser contemplativo, é prejudicial e representará, ao longo dos anos, um recrudescimento significativo das doenças cardiovasculares que ainda são a principal causa de morbidade e mortalidade nos dias atuais.

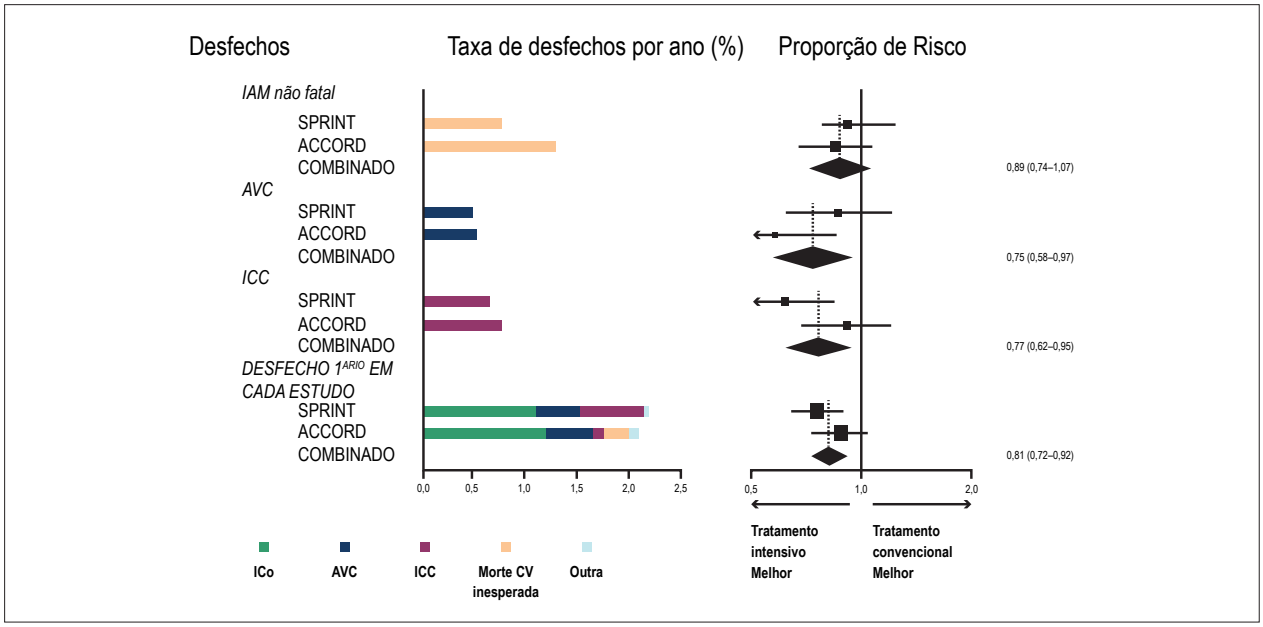


Figura 1 – *Combinação dos desfechos do SPRINT e ACCORD e dados combinados dos dois estudos. IAM: infarto agudo do miocárdio; AVC: acidente vascular cerebral; ICC: Insuficiência Cardíaca; ICo: eventos coronarianos; CV: cardiovascular. Adaptado de Perkovic e Rodgers.[18]*

Referências

1. Malachias MV, Souza WK, Plavnik FL, Brandão AA, Neves MF, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. 7a Diretriz Brasileira de hipertensão arterial. Arq Bras Cardiol. 2016;107(3 supl 3):1-83.
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2013;34(28):2159-219.
3. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, Mann S, Lindholm LH, Kenerson JG, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich). 2014;16(1):14-26.
4. Daskalopoulou SS, Rabi DM, Zarnke KB, Dasgupta K, Nerenberg K, Cloutier L, et al. The 2015 Canadian Hypertension Education Program recommendations for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension. Can J Cardiol. 2015;31(5):549-68.
5. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA. 2014;311(5):507-20. Erratum in: JAMA. 2014;311(17):1809.
6. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT StudyGroup. Lancet. 1998;351(9118):1755-62.
7. Verdecchia P, Staessen JA, Angeli F, de Simone G, Achilli A, Ganau A, et al; Cardio-Sis Investigators. Usual versus tight control o of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (Cardio-Sis) an open-label randomized trial. Lancet. 2009;374(9689):525-33. Erratum in: Lancet. 2009;374(9693):880.
8. Ogihara T, Nakao K, Fukui T, Fukiyama K, Fujimoto A, Ueshima K, et al; CASE-J Trial Group. The optimal target blood pressure for antihypertensive treatment in Japanese elderly patients with high-risk hypertension: a subanalysis of the Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan (CASE-J) trial. Hypertens Res. 2008;31(8):1595-601.
9. JATOS Study Group. Principal results of the Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS). Hypertens Res. 2008;31(12):2115-27.
10. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. [NIH Publication No. 04-5230]. Bethesda (MR): National High Blood Pressure Education Program; 2004. (Report n° 5230).
11. 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.
12. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, et al; ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2010;362(17):1575-85.
13. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, et al; SPRINT Research Group. A randomized trial of Intensive versus standard blood-pressure control. N Engl J Med. 2015;373(22):2103-16.
14. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2015;313(6):603-15.
15. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2016;387(10022):957-67.
16. Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, Neal B, Ninomiya T, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. Lancet. 2016;387(10017):435-43.
17. Bavishi C, Bangalore S, Messerli FH. Outcomes of intensive blood pressure lowering in older hypertensive patients. J Am Coll Cardiol. 2017;69(5):486-93.
18. Perkovic V, Rodgers A. Redefining blood-pressure targets – SPRINT Starts the marathon. N Engl J Med. 2015;373(22):2175-8.
19. Chobanian AV. Hypertension in 2017 – what is the right target? JAMA. 2017;317(6):579-80.
20. Böhm M, Schumacher H, Teo KK, Lonn EM, Mahfoud F, Mann JF, et al. Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials. Lancet. 2017 Apr 5. [Epub ahead of print].

Escores de Risco de Tromboembolismo e de Sangramento e Preditores de Morte Cardíaca em uma População com Fibrilação Atrial

Thromboembolism and Bleeding Risk Scores and Predictors of Cardiac Death in a Population with Atrial Fibrillation

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
Universidade Federal de Minas Gerais, MG – Brasil

Resumo

Fundamento: A fibrilação atrial (FA) é uma arritmia comum, com risco de embolia sistêmica e morte. Apresenta etiologia reumática em até 32% dos países em desenvolvimento, cujos dados de anticoagulação e evolução são escassos.

Objetivos: Verificar as variáveis preditoras de morte cardíaca (MC) conforme o perfil clínico, os escores de tromboembolismo e de sangramento dos pacientes com FA de uma única instituição universitária, com alta prevalência de cardiopatia reumática.

Métodos: Foram estudados 302 pts com FA, média de idade 58,1 anos; 161 mulheres; 96 pts com etiologia reumática. Os pts foram submetidos à avaliação clínica e laboratorial, ao cálculo dos escores de risco e ao seguimento clínico médio de 12,8 meses.

Resultados: 174 pts estavam em uso de varfarina. As médias dos escores HAS-BLED e ATRIA foram de 1,4 e de 1,2, respectivamente. O cálculo da fração dos valores da razão normalizada internacional dentro do intervalo terapêutico foi de 45,8%. Houve MC em 30 pts (9,9%) e 41 apresentaram algum tipo de hemorragia em decorrência do uso de varfarina. Pela análise univariada, houve significância estatística entre MC e FA permanente, pressões arteriais, disfunção sistólica, R_2CHADS$_2$, CCS, EHRA e HAS-BLED. Não houve associação com FA valvar. Por meio da análise multivariada, a pressão arterial sistêmica e da artéria pulmonar, a classificação CCS e a disfunção sistólica apresentavam significância estatística.

Conclusões: Não houve associação entre MC e FA valvar. Os preditores independentes de MC foram medidas baixas de pressão arterial, escores mais elevados da classificação CCS e a presença de disfunção ventricular sistólica. (Arq Bras Cardiol. 2017; [online].ahead print, PP.0-0)

Palavras-chave: Tromboembolismo/complicações; Hemorragia; Doenças Cardiovasculares/mortalidade; Fibrilação Atrial/complicações.

Abstract

Background: *Atrial fibrillation (AF) is a common arrhythmia, with risk of systemic embolism and death. It presents rheumatic etiology in up to 32% of developing countries, whose anticoagulation and evolution data are scarce.*

Objectives: *to determine the predictors of cardiac death considering the clinical profile, thromboembolism and bleeding scores of patients with AF of a single center, with high prevalence of rheumatic heart disease.*

Methods: *302 patients with AF were studied, mean age 58.1 years; 161 women; 96 pts with rheumatic etiology. Patients underwent clinical and laboratory evaluation, measurement of risk scores and the mean follow-up of 12.8 months.*

Results: *174 were using warfarin. The averages of the HAS-BLED and ATRIA scores were 1.4 and 1.2, respectively. Percent time in therapeutic range of international normalized ratio was 45.8. Thirty patients (9.9%) had cardiac death and 41 had some type of bleeding due to warfarin. By univariate analysis, there was statistical significance between cardiac death and permanent AF, blood pressure, systolic dysfunction, R_2CHADS$_2$, CCS, EHRA and HAS-BLED. There was no association with valvular AF. By multivariate analysis, systemic arterial and pulmonary artery pressures, classification CCS and systolic dysfunction showed statistical significance.*

Conclusions: *There was no association between cardiac death and valvular AF. Independent predictors of cardiac death were low measures of blood pressure, higher score CCS classification and the presence of systolic ventricular dysfunction. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(1):5-13)*

Keywords: *Thromboembolism/complications; Hemorrhage; Cardiovascular Diseases/mortality; Atrial Fibrillation/complications.*

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

Correspondência: Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva •
Avenida Alfredo Balena, 190, sala 246, Centro, CEP 30130100. Belo Horizonte, MG – Brasil
E-mail: roselisboa@cardiol.br
Artigo recebido em 03/06/16, revisado em 22/01/17, aceito em 09/03/17

DOI: 10.5935/abc.20170064

Introdução

A fibrilação atrial (FA) afeta 2% da população, com aumento de sua prevalência com a idade, alcançando a taxa de 15% naqueles com 80 anos, sendo que metade dos pacientes com FA apresentam idade igual ou superior a 75 anos.[1,2] Além dessa importância epidemiológica, essa arritmia está associada à piora da qualidade de vida e da tolerância aos esforços, aos fenômenos tromboembólicos, à internação, à insuficiência cardíaca (IC), além de duplicar a taxa de mortalidade.[1,3-6] A FA aumenta em 5 vezes o risco de acidente vascular encefálico, o qual também aumenta com a idade, com um risco de 1,5% naqueles entre 50 e 59 anos e de 23,5% entre 80 e 89 anos de idade.[1,3] Entre pacientes com FA valvar de etiologia reumática, o risco é 17 vezes o da população geral e de 5 vezes em relação aos pacientes com FA não valvar.[7] Devido ao risco de tromboembolismo, há indicação de anticoagulação oral para esses pacientes. Entretanto, essa terapia apresenta complicações, com uma incidência anual de sangramento de 2,1 por 100 indivíduos, resultando em uma taxa de mortalidade entre 13 e 33%.[8,9] Por isso, uma adequada estratificação de risco de tromboembolismo e sangramento é mandatória.

A valvopatia reumática é uma doença com alta prevalência em países em desenvolvimento, contudo ainda é negligenciada.[10] Na FA essa etiologia apresenta percentuais distintos, entre 2,2%, em países desenvolvidos, a 31,5%, naqueles em desenvolvimento.[11] Há escassos dados atuais sobre tratamento e evolução de pacientes com FA e cardiopatia reumática.[11-13] Por conseguinte, os objetivos deste trabalho são analisar o perfil clínico, os escores de tromboembolismo e de sangramento dos pacientes com FA de uma única instituição universitária e verificar as variáveis preditoras de mortalidade cardíaca.

Métodos

Trata-se de um estudo observacional, longitudinal e prospectivo. A população foi constituída por 302 pacientes consecutivos, com FA, provenientes do ambulatório e enfermaria de Cardiologia e que aceitaram participar do estudo. Os pacientes foram selecionados durante o período de um ano. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da instituição e todos pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Os pacientes foram submetidos à avaliação clínica, ao eletrocardiograma de 12 derivações, ao ecocardiograma transtorácico e a exames de patologia clínica. O diagnóstico de FA foi feito por meio de eletrocardiograma por ocasião de sintomas ou em virtude de ritmo cardíaco irregular. No momento da inclusão no estudo, os seguintes escores foram calculados para todos os pacientes: escore de tromboembolismo do ACC (*American College of Cardiology*),[7] escores de sangramento HAS-BLED e ATRIA,[14,15] e as classificações de gravidade dos sintomas e impacto na qualidade de vida da CCS (*Canadian Cardiovascular Society*)[16] e da EHRA (*European Heart Rhythm Association*),[1] e o escore de Framingham[17] para predição de acidente vascular encefálico (F1) e para predição de morte ou acidente vascular encefálico (F2). Já os escores $CHADS_2$, R_2CHADS_2 e CHA_2DS_2–VAS_C[1,14,18] foram calculados apenas para os casos com FA não valvar. Foram registradas as intercorrências clínicas como eventos tromboembólicos, hemorrágicos e a morte cardíaca.

Para a análise dos dados, foi utilizado o programa SPSS (*Statistical Package for Social Science*) versão 14.0. Os resultados foram expressos em números e proporção, para variáveis categóricas, e em medidas de tendência central (média ou mediana) e de dispersão (desvio padrão) para as variáveis contínuas. Os testes de Mann-Whitney e do qui-quadrado ou de Fisher foram utilizados para comparar as diferenças entre as variáveis contínuas e categóricas, respectivamente. Foi realizada a análise de sobrevida pela curva de Kaplan-Meier, considerando-se a ocorrência de morte cardíaca. Foi utilizada a análise de regressão logística pelo método *Stepwise*, sendo a variável dependente a ocorrência de morte cardíaca, considerando-se as variáveis com $p \leq 0,10$ na análise univariada. O nível de significância estatística adotado foi de 5%.

Resultados

Características da população, escores de tromboembolismo e de sangramento

A casuística foi composta por 302 pacientes que foram acompanhados por 12,8 ± 11,8 meses (entre 15 dias a 66 meses), sendo 161 (53,3%) do gênero feminino. A idade média foi de 58,1 ± 15,1 anos, variando de 18 a 92 anos. Os dados clínicos, os escores calculados e os valores referentes ao ecocardiograma estão dispostos na Tabela 1. Apresentavam disfunção ventricular sistólica, definida como a fração de ejeção inferior a 50%, 112 pacientes (37,1%). A cardiopatia valvar era de etiologia reumática em 96 pacientes. A disfunção valvar de etiologia reumática foi estenose mitral moderada/importante em 34 pacientes, insuficiência mitral moderada/importante em 10, dupla lesão mitral em 13, e 39 pacientes haviam sido submetidos previamente ao implante de prótese em posição mitral, sendo 10 com prótese mecânica. Três pacientes apresentavam prolapso de valva mitral com insuficiência moderada/importante. Entre os pacientes com FA não valvar não foram incluídos pacientes com alterações morfológicas valvares.

Os exames de patologia clínica, por ocasião da inclusão dos pacientes, demonstraram os seguintes valores médios: creatinina de 1,2 ± 1,1 mg/dL (variando de 0,3 a 11,4), clearance de creatinina pela fórmula de Cockroft & Gault de 72,2 ± 36,4 mL/min (entre 4,4 e 233,7), sódio sérico de 137,4 ± 4,2 (120,0 a 150,0) mmol/L e potássio sérico de 4,2 ± 0,6 (1,3 a 6,3) mmol/L.

Por ocasião da inclusão no estudo, 174 pacientes (57,6%) estavam em uso de varfarina. Os escores HAS-BLED e ATRIA apresentaram os valores (médios) de 1,4 ± 1,1 e de 1,2 ± 1,5 (mediana de 1,0), respectivamente. Em 58 pacientes (19,2%) o HAS-BLED foi ≥ 3 e em 14 pacientes (4,6%) o ATRIA foi de alto risco.

Oitenta pacientes estavam em uso de antiarrítmico (4 em uso de sotalol, 11 em uso de propafenona e o restante em uso de amiodarona).

Seguimento clínico e curvas de sobrevida

Os pacientes que apresentavam distúrbios eletrolíticos e metabólicos foram tratados conforme seus distúrbios. Não houve interferência dos pesquisadores quanto à abordagem

Tabela 1 – Características clínicas e parâmetros ecocardiográficos dos pacientes

Variável	Número (proporção ou variação)
Sexo feminino (%)	161 (53%)
Idade (anos)	58,1 ± 15,1 (18-92)
IMC (Kg/m^2)	25,1 ± 5,5 (14,9-55,0)
FA paroxística	87 (28,8%)
FA persistente	45 (14,9%)
FA permanente	170 (56,2%)
Etiologia	
Valvopatia	99 (32,8%)
Miocardiopatia dilatada	95 (31,5%)
Cardiopatia hipertensiva	85 (28,1%)
Outros (isquêmica sem disfunção ventricular, congênita, pericardite constritiva, síndrome bradi-taqui)	11 (3,6%)
FA isolada	12 (4,0%)
Tromboembolismo prévio	62 (20,5%)
FC (bpm)	81 ± 19 (34-180)
PAS (mmHg)	121 ± 22 (60-200)
PAD (mmHg)	75 ± 13 (30-120)
Escore ACC	
risco baixo	25 (8,6%)
risco moderado	133 (44,0%)
risco alto	143 (47,4%)
$CHADS_2$	1,7 ± 1,1 (0-5)
R_2CHADS_2	2,5 ± 1,7 (0-7)
CHA_2DS_2-VAS_c	2,9 ± 1,8 (0-8)
F1 (%)	11,8 ± 8,8 (4-54)
F2 (%)	29,7 ± 21,4 (7-95)
CCS	2,6 ± 1,1 (0-4)
EHRA	2,7 ± 0,9 (1-4)
AE (mm)	50,7 ± 10,0 (30-84)
DDVE (mm)	55,5 ± 10,4 (33-86)
DSVE (mm)	40,6 ± 12,9 (17-81)
PSAP (mmHg)	43,6 ± 13,8 (10-101)
FEVE (Teicholz)	51,6 ± 17,3 (12-85)

IMC: índice de massa corporal; FC: frequência cardíaca na posição supina; bpm: batimentos por minuto; PAS: pressão arterial sistólica na posição supina; PAD: pressão arterial diastólica na posição supina; ACC: American College of Cardiology; escore de Framingham para predição de acidente vascular encefálico (F1) e para predição de morte ou acidente vascular encefálico (F2); CCS: Canadian Cardiovascular Society; EHRA: European Heart Rhythm Association; AE: diâmetro anteroposterior do átrio esquerdo; VE: ventrículo esquerdo; DDVE: diâmetro diastólico do VE; DSVE: diâmetro sistólico VE; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; FE: fração de ejeção.

e terapias adotadas pelos médicos assistentes. Para controle da frequência cardíaca naqueles pacientes com FA persistente ou permanente, foram usados betabloqueadores, ou antagonistas dos canais de cálcio (verapamil ou diltiazem) e/ou digoxina.

Durante o seguimento clínico de 12,8 ± 11,2 (entre 15 dias e 66 meses), 181 (59,9%) pacientes usaram varfarina. O cálculo da fração dos valores da razão normalizada internacional (RNI) dentro do intervalo terapêutico (TTR) foi de 45,8 ± 27,6 % (entre zero e 100%), e 22,9% dos pacientes evoluíram com TTR ≥ 60%. As médias dos escores $CHADS_2$ e CHA_2DS_2–VAS_C entre os pacientes que não usaram e aqueles que usaram varfarina foram de 1,8 *versus* 1,6 (p = 0,22) e de 3,2 *versus* 2,6 (p = 0,12), respectivamente.

Trinta pacientes (9,9%) faleceram por causa cardíaca e 41 (22,6%) apresentaram algum tipo de hemorragia em decorrência do uso de varfarina. As causas de morte

cardíaca foram: IC em 25 pacientes (83,3%), morte cardíaca súbita em 3 (10%) e trombose em prótese valvar mecânica em 2 (6,6%). Somente 6 pacientes (2%) apresentaram novo evento tromboembólico não fatal, sendo que 2 não estavam em uso regular de varfarina. A comparação das variáveis estudadas entre os pacientes que cursaram com e sem morte cardíaca estão dispostos na Tabela 2. Não houve influência do uso de antiarrítmico e a evolução para morte cardíaca (16,7% em uso de antiarrítmico apresentaram morte cardíaca e 27,5% em uso de antiarrítmico não cursaram com morte cardíca, p = 0,14).

Entre os pacientes que faleceram por causa cardíaca, 24 (80%) apresentavam FA permanente (p = 0,02 pelo teste de *Log rank* (Mantel-Cox), intervalo de confiança de 95% entre 39,7 e 47,7). Utilizando a curva de Kaplan-Meier e considerando como base prognóstica a ocorrência de morte cardíaca, foram construídas curvas de sobrevida em relação às seguintes variáveis: cardiopatia de base, presença de disfunção ventricular sistólica e estratificação do escore R_2CHADS_2 (risco baixo: pontuação de 0 e 1; risco intermediário: 2 e 3; risco alto: ≥ 4). Vinte e dois pacientes (73,3%) que evoluíram para morte cardíaca apresentavam miocardiopatia dilatada, 5 cardiopatia valvar reumática e 3 cardiopatia hipertensiva. Foi aplicado o teste de Mantel-Cox para comparar as curvas. Em relação à disfunção ventricular sistólica, a razão de chance foi de 8,1 (p < 0,0001) (intervalo de confiança de 95%: 3,2 – 20,7). Os dados estão plotados nas Figuras 1, 2 e 3. Não houve diferença quanto às curvas de sobrevida em relação aos escores HAS-BLED, EHRA e à classificação CCS.

Análise multivariada

Por meio da análise multivariada por *Stepwise* e considerando as variáveis com p ≤ 0.10 na análise univariada associadas à morte cardíaca, as variáveis pressão arterial sistêmica (sistólica e diastólica), pressão sistólica da artéria pulmonar, classificação CCS e disfunção ventricular sistólica apresentavam significância estatística (Tabela 3).

Discussão

As características da população do presente estudo foram distintas de registros já publicados[19,20] em relação à idade, ao gênero, e principalmente quanto a proporção de pacientes com FA valvar, que foi de 32,7%. Os registros anteriores foram multicêntricos e realizados em países desenvolvidos, com apenas 4,2% de pacientes com FA valvar, o que implicou em idade mais avançada (71,5 e 75 anos) e maior proporção de homens (60,1% e 57%). Em virtude desses fatores, a média dos escores de tromboembolismo e sangramento reportados naqueles registros também foram maiores, considerando-se o aumento da prevalência de aterosclerose e dos níveis pressóricos com a idade. Todavia, a classificação EHRA foi semelhante, visto que 70% dos pacientes do registro europeu[19] apresentavam EHRA II ou III, assim como a proporção de pacientes com insuficiência cardíaca, entre 21,3% e 36%, nos registros citados, e de 31,4% no presente estudo.

A subutilização de anticoagulante oral é um aspecto já relatado na literatura, assim como o tratamento subterapêutico, com baixas taxas de TTR,[21-23] com melhoria da aderência à terapia no decorrer do tempo, como demonstrado pelos estudos de registros.[19,20] Entre pacientes de risco alto, com prévio acidente vascular encefálico ou isquêmico transitório, cerca de metade (variação de 19% a 81,3%) não foram tratados com anticoagulante.[22] No registro europeu, recentemente publicado[19] e com história prévia de embolia em 15,5% dos pacientes, 78% estavam em uso de algum antagonista da vitamina K e 6,1% em uso dos novos anticoagulantes orais, com 13,5% de pacientes com RNI lábil. Em consonância, no registro americano,[20] a média do TTR foi de 65%, com 17% dos pacientes com RNI abaixo da faixa terapêutica, demonstrando, também, uma maior aderência às diretrizes. No presente estudo, apesar de cerca de 60% dos pacientes usarem varfarina por ocasião de sua inclusão e durante seu seguimento, um terço dos pacientes apresentavam FA valvar e 20,5% com história de embolia prévia, observando-se labilidade do TTR em 77,1% dos pacientes, evidenciando uma inadequada aderência ao tratamento. Essa subutilização da anticoagulação oral também foi verificada em um inquérito feito em um país da África com 25,6% de pacientes com cardiopatia valvar e com 34,2% em uso de anticoagulante entre os pacientes elegíveis.[24]

Dados contemporâneos demonstraram uma mortalidade anual de 5,8% atribuída à FA, alcançando até 8,3%, e que 57,4% dessas mortes foram de causa cardíaca, com 77,3% delas por IC.[25] No presente estudo, houve 9,9% de mortalidade cardíaca, com 83% por falência cardíaca, sendo que entre esses pacientes, 80% apresentavam FA permanente. Além disso, as curvas de sobrevida demonstraram maior mortalidade cardíaca entre os pacientes com disfunção ventricular sistólica, com uma razão de chance de 8,1. Essa concomitância de FA e IC, com mais da metade dos pacientes com FA apresentando IC e mais de um terço dos pacientes com IC apresentando FA,[26] traduzindo, um círculo vicioso, influencia de maneira adversa o prognóstico. Revisão sistemática e estudo de meta-análise confirmaram a associação entre mortalidade e disfunção sistólica em pacientes com FA, comparada com aquela de pacientes com FA, porém sem disfunção sistólica, durante o período de 2 anos.[27] Além disso, a apresentação de FA permanente foi a mais frequente entre aqueles com morte cardíaca no estudo multicêntrico europeu com seguimento de um ano.[25]

O escore R_2CHADS_2 foi publicado em 2013[28] e é calculado pelo acréscimo de mais 2 pontos ao $CHADS_2$ para pacientes com FA não valvar e com clearance de creatinina < 60 mL/min, para melhor estratificação de risco de eventos tromboembólicos. Não há estudos sobre esse escore e a mortalidade cardíaca em pacientes com FA. No estudo em questão, o escore R_2CHADS_2 discriminou os pacientes que apresentaram morte cardíaca, diferente dos demais escores $CHADS_2$ e CHA_2DS_2–VAS_C. Há influência da idade, do gênero, da etnia e do peso na estimativa da função renal. A fórmula de Cockroft & Gault[29] foi desenvolvida com uma população de 249 pacientes com idades entre 18 e 92 anos, intervalo idêntico ao da população do presente estudo. Estudo com 925 pacientes com média de idade de 69 anos, variando de 59 a 75,5 anos, comparando as três fórmulas [Cockroft-Gault, MDRD-4 (Modification of Diet in Renal Disease Study), e CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)] demonstrou que a primeira apresentou maior acurácia, inclusive comparando grupos com FE < 40% e ≥40%.[30] Quanto ao escore R_2CHADS_2, estudo

Tabela 2 – Comparação das médias e proporções das variáveis entre o grupo de pacientes que cursaram sem e com morte cardíaca

Variáveis	Grupo sem MC (n = 272)	Grupo com MC (n = 30)	Valor p
Idade (anos)	58,7 ± 15,1	53,7 ± 13,8	0,14
Sexo feminino	146 (53,6%)	15 (50,0%)	0,59
IMC (Kg/m^2)	25,3 ± 5,3	24,2 ± 6,3	0,13
FA permanente	146 (53,7%)	24 (80,0%)	0,01
FA valvar	93 (34,1%)	6 (20,0%)	0,11
FC (bpm)	81,0 ± 19,0	80,3% ± 16,7	0,93
PAS (mmHg)	123,7 ± 20,8	102,0 ± 20,1	< 0,0001
PAD (mmHg)	75,7 ± 13,2	68,1 ± 13,0	0,004
AE (mm)	49,7 ± 9,4	57,9 ± 12,0	0,001
DDVE (mm)	54,7 ± 9,8	64,3 ± 12,3	< 0,0001
DSVE (mm)	39,5 ± 12,2	52,2 ± 14,7	< 0,0001
PASP (mmHg)	42,3 ± 13,3	51,3 ± 12,8	< 0,0001
FE VE (%)	53,2 ± 16,4	37,0 ± 18,4	< 0,0001
Creatinina (mg/dL)	1,2 ± 1,1	1,4 ± 0,6	0,004
Clearance de creatinina (mL/min)	72,8 ± 37,2	57,5 ± 26,5	0,01
Sódio (mmol/L)	137,9 ± 3,9	134,3 ± 4,5	< 0,0001
Potássio (mmol/L)	4,2 ± 0,5	4,1 ± 0,8	0,23
Uso de varfarina	149 (54,7%)	19 (63,3%)	0,37
TTR	126 (46,3%)	13 (42,3%)	0,66
Pts que cursaram com hemorragia	57 (21,0%)	11 (36,3%)	0,10
CCS	2,5 ± 1,1	3,1 ± 1,0	0,01
EHRA	2,7 ± 0,9	3,2 ± 0,9	0,02
ACC de alto risco	130 (47,7%)	9 (30,0%)	0,10
$CHADS_2$	1,7 ± 1,2	1,5 ± 0,7	0,60
R_2CHADS_2	2,4 ± 1,7	3,0 ± 1,1	0,02
CHA_2DS_2–VAS_C	2,9 ± 1,8	2,6 ± 1,4	0,59
F1 (%)	12,0 ± 8,6	8,5 ± 5,3	0,03
F2 (%)	30,1 ± 22,0	26,2 ± 14,1	0,90
HAS-BLED	1,4 ± 1,1	1,8 ± 0,9	0,01
ATRIA	1,2 ± 1,6	1,0 ± 1,1	0,68

MC: morte cardíaca; IMC: índice de massa corporal; FC: frequência cardíaca na posição supina; bpm: batimentos por minuto; PAS: pressão arterial sistólica na posição supina; PAD: pressão arterial diastólica na posição supina; pts: pacientes; ACC: escore do American College of Cardiology; escore de Framingham para predição de acidente vascular encefálico (F1) e para predição de morte ou acidente vascular encefálico (F2); CCS: Canadian Cardiovascular Society; EHRA: European Heart Rhythm Association; AE: diâmetro anteroposterior do átrio esquerdo; DDVE: diâmetro diastólico do VE; DSVE: diâmetro sistólico VE; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; FE: fração de ejeção; VE: ventrículo esquerdo; TTR: fração dos valores do RNI (razão normalizada internacional) dentro do intervalo terapêutico; Pts: pacientes.

recente[31] com 524 pacientes com FA demonstrou a utilidade do mesmo para predizer acidente vascular encefálico também em pacientes com insuficiência renal importante, comparando com os escores $CHADS_2$ e CHA_2DS_2–VAS_C.

Apesar de diversas variáveis apresentarem associação com morte cardíaca, os preditores independentes dessa evolução foram a pressão arterial sistêmica, a classificação CCS, a disfunção sistólica e a pressão arterial sistólica da artéria pulmonar. Um estudo de coorte[32] com pacientes com FA demonstrou que a pressão arterial sistólica basal < 120 mmHg esteve associada à mortalidade cardiovascular naqueles com disfunção ventricular sistólica durante um seguimento médio de 41 meses, corroborando os resultados do presente estudo. Em uma revisão sistemática com pacientes com IC, a pressão arterial sistólica mais elevada foi um marcador favorável de prognóstico.[33]

Em relação à classificação CCS, a qual foi validada quanto à qualidade de vida de pacientes com FA,[34] seu valor como variável independente deve-se à sua graduação, visto que pacientes com sintomas de IC secundária à arritmia são classificados na categoria 4. Por outro lado, apesar da associação entre o escore EHRA e a morte cardíaca, o mesmo não foi preditor daquele desfecho. Esse achado também foi reportado em outra coorte de pacientes com FA, com associação do escore à internação e não à mortalidade.[35]

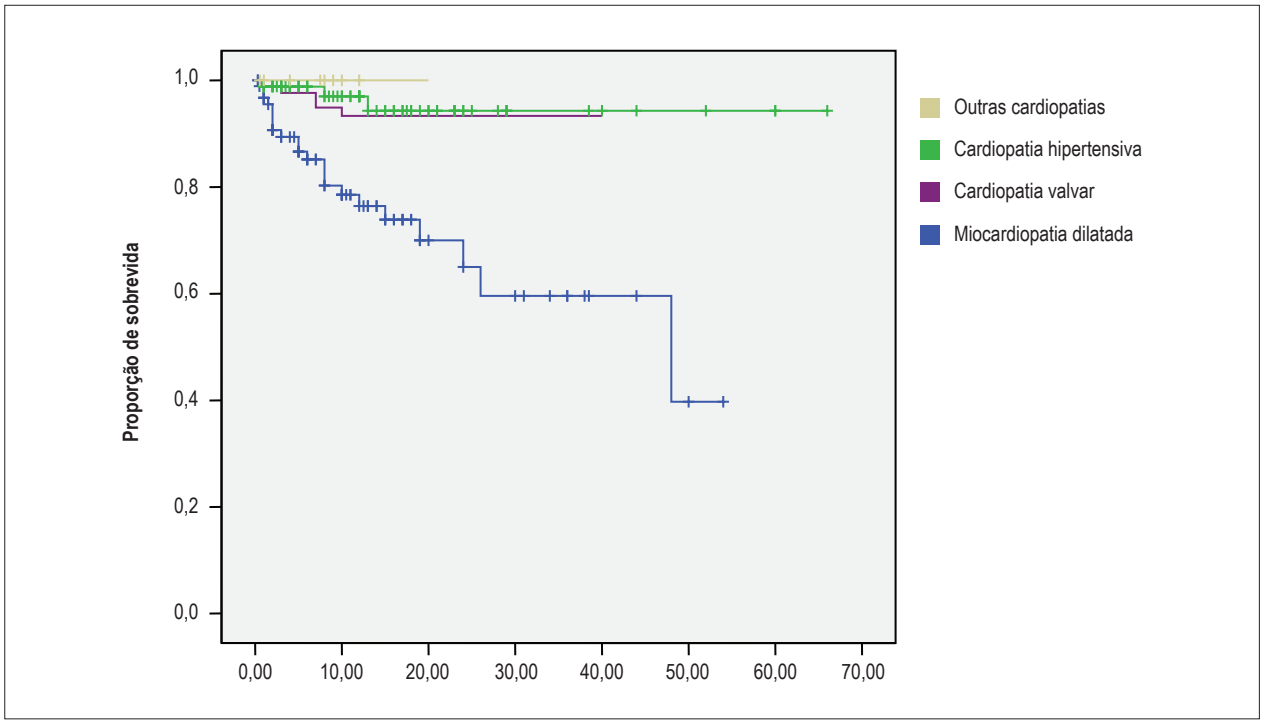
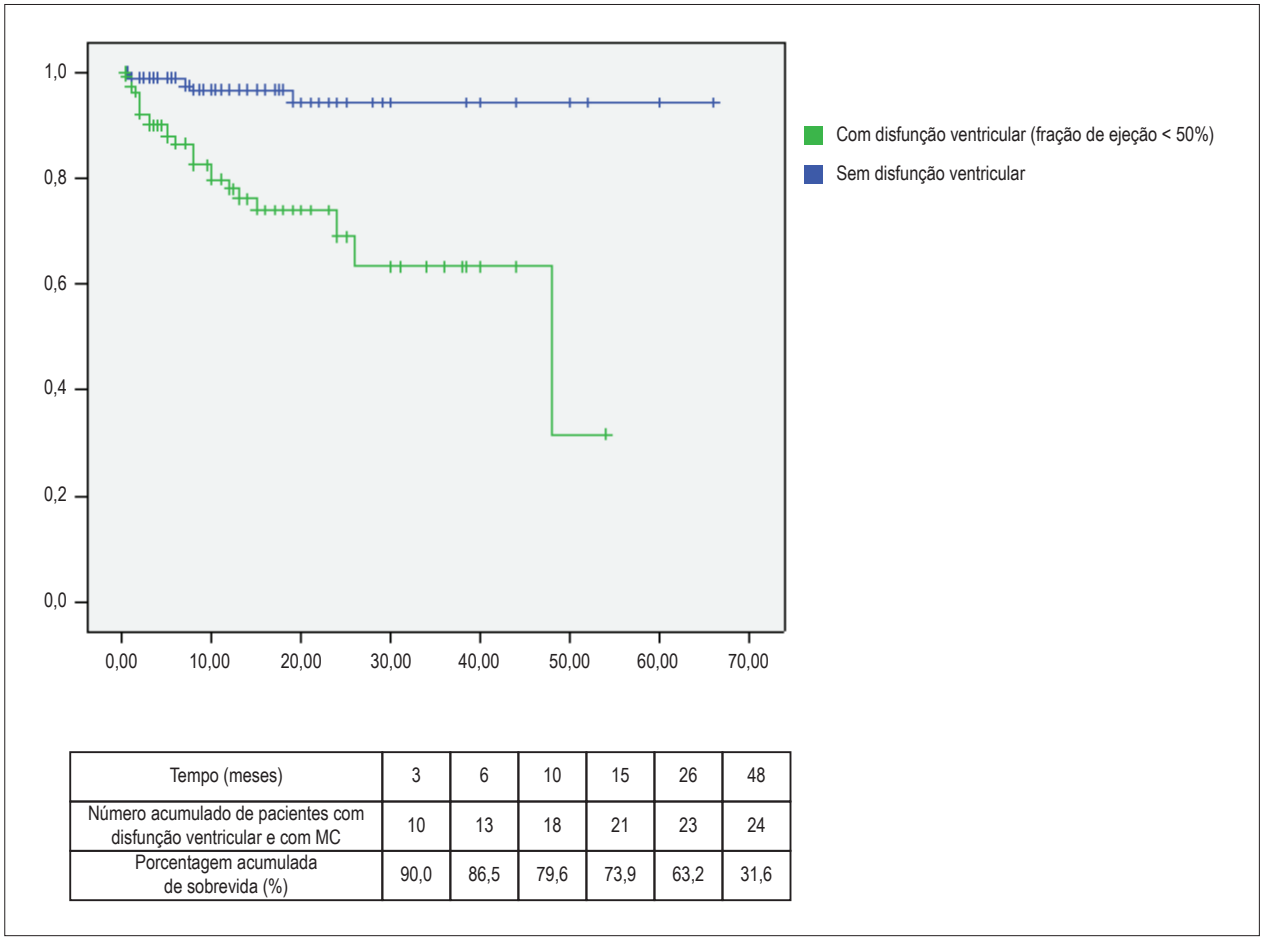


Figura 1 – *p < 0,0001 Curva de Kaplan-Meier de sobrevida livre de morte cardíaca dos pacientes em relação à cardiopatia de base.*



Tempo (meses)	3	6	10	15	26	48
Número acumulado de pacientes com disfunção ventricular e com MC	10	13	18	21	23	24
Porcentagem acumulada de sobrevida (%)	90,0	86,5	79,6	73,9	63,2	31,6

Figura 2 – *Curva de Kaplan-Meier e porcentagem acumulada de sobrevida livre de morte cardíaca (MC) dos pacientes em relação à presença de disfunção ventricular sistólica.*

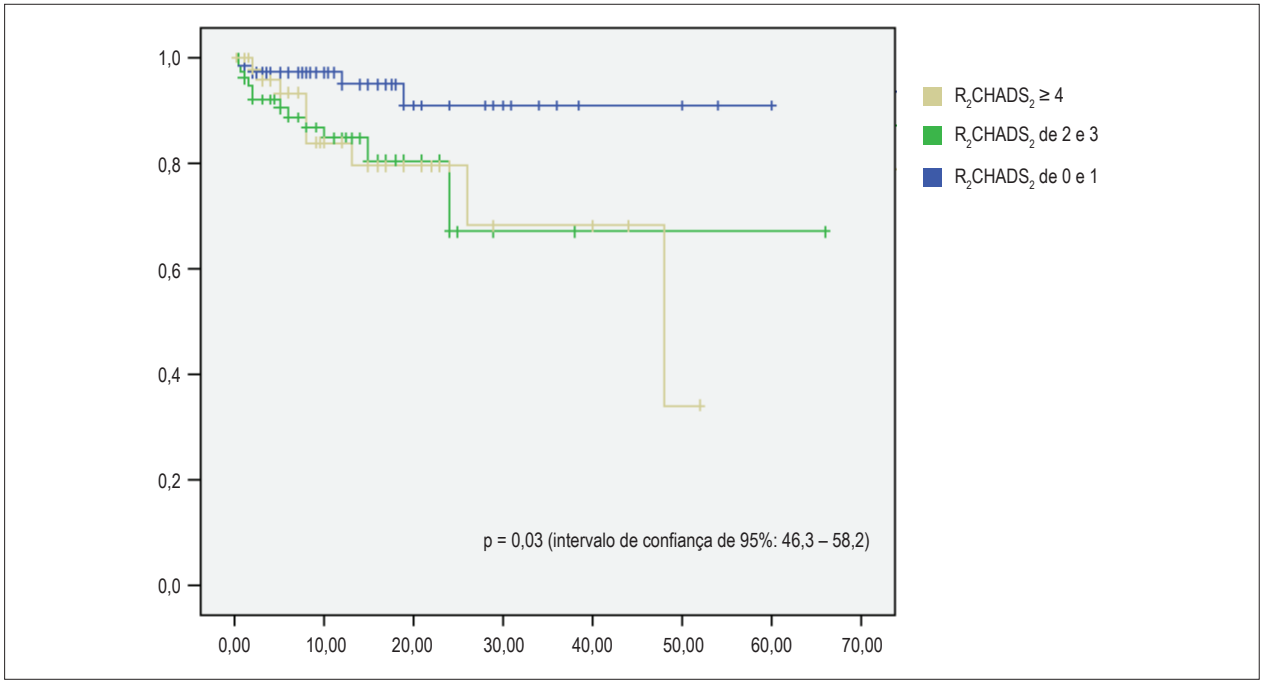


Figura 3 – *Curva de Kaplan-Meier de sobrevida livre de morte cardíaca (MC) dos pacientes em relação à estratificação do escore R_2CHADS_2.*

Tabela 3 – Análise multivariada quanto à variável dependente morte cardíaca

Variáveis independentes	Valor p
PAS (mmHg)	0,001
PAD (mmHg)	0,033
Classificação CCS	0,002
PSAP (mmHg)	0,006
Disfunção sistólica VE (FE < 0,50)	0,044

PAS: pressão arterial sistólica na posição supina; PAD: pressão arterial diastólica na posição supina; CCS: Canadian Cardiovascular Society; PSAP: pressão arterial sistólica da artéria pulmonar; VE: ventrículo esquerdo.

A hipertensão pulmonar tem sido associada à morbidade e mortalidade, inclusive naqueles pacientes com pressão sistólica da artéria pulmonar limítrofe.[36,37] Sua causa mais prevalente são as cardiopatias do ventrículo esquerdo, com fração de ejeção diminuída ou preservada, e a valvopatia mitral. Portanto, este achado no presente estudo demonstrou o que já está relatado na literatura.

Limitações do estudo

As principais limitações deste estudo são o tamanho da população e o fato de ser unicêntrico, o que não reflete as disparidades de abordagem desses pacientes entre instituições e regiões. Além disso, não foi investigada a influência de intervenções como reversão ou ablação da arritmia na evolução dos pacientes.

Conclusões

Na população com FA e alta prevalência de FA valvar reumática, houve uma subutilização de anticoagulante oral, a despeito de menores escores de sangramento e de tromboembolismo em relação aos reportados na literatura. A sobrevida foi menor naqueles com FA permanente, com miocardiopatia dilatada e com R_2CHADS_2 de risco alto. Os preditores independentes de morte cardíaca foram medidas baixas de pressão arterial sistêmica, escores mais elevados da classificação CCS, a presença de disfunção ventricular sistólica e a hipertensão pulmonar.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Silva RMFL. Obtenção de dados: Silva RMFL, Silva PA, Lima MC, Sant'Anna LT, Silva TC, Moreira PHV, Gandra RM, Cavalcanti TR, Mourão PHV. Análise e interpretação dos dados: Silva RMFL, Silva PA, Lima MC, Sant'Anna LT, Silva TC, Moreira PHV, Gandra RM, Cavalcanti TR, Mourão PHV. Análise estatística: Silva RMFL. Redação do manuscrito: Silva RMFL. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Silva RMFL.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

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

Referências

1. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2010;31(19):2369-429.
2. Davis RC, Hobbs FD, Kenkre JE, Roalfe AK, Iles R, Lip GY, et al. Prevalence of atrial fibrillation in the general population and in high-risk groups: the ECHOES study. Europace. 2012;14(11):1553-9.
3. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke. 1991;22(8):983-8.
4. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. Circulation. 2003;107(23):2920-5.
5. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. Circulation. 1998;98(10):946-52.
6. Miyasaka Y, Barnes ME, Bailey KR, Cha SS, Gersh BJ, Seward JB, et al. Mortality trends in patients diagnosed with first atrial fibrillation: a 21-year community-based study. J Am Coll Cardiol. 2007;49(9):986-92.
7. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). J Am Coll Cardiol. 2006;48:e149-246.
8. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. Circulation. 2007;115(21):2689-96.
9. Roskell NS, Samuel M, Noack H, Monz BU. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving vitamin K antagonists: a systematic review of randomized and observational studies. Europace. 2013;15(6):787-97.
10. Marijon E, Mirabel M, Celermajer DS, Jouven X. Rheumatic heart disease. Lancet. 2012;379(9819): 953–64.
11. Zühlke L, Engel ME, Karthikeyan G, Rangarajan S, Mackie P, Cupido B, et al. Characteristics, complications, and gaps in evidence-based interventions in rheumatic heartdisease: the Global Rheumatic Heart Disease Registry (the REMEDY study). Eur Heart J. 2015;36(18):1115-22
12. Mesas CE, Veloso HH, de Paola AA. Anticoagulation for atrial fibrillation: Underutilization in a Brazilian tertiary outpatient clinic. Clin Cardiol. 2004; 27(11):592-3.
13. Oldgren J, Healey JS, Ezekowitz M, Commerford P, Avezum A, Pais P, et al; RE-LY Atrial Fibrillation Registry Investigators. Variations in cause and management of atrial fibrillation in a prospective registry of 15,400 emergency department patients in 46 countries: the RE-LY Atrial Fibrillation Registry.Circulation. 2014; 129(15):1568-76.
14. Apostolakis S, Lane DA, Guo Y, Buller H, Lip GY. Performance of the HEMORR(2)HAGES, ATRIA, and HAS-BLED bleeding risk-prediction scores in patients with atrial fibrillation undergoing anticoagulation: the AMADEUS (evaluating the use of SR34006 compared to warfarin or acenocoumarol in patients with atrial fibrillation) study. J Am Coll Cardiol. 2012;60(9):861-7.
15. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cleveland JC Jr, Cigarroa JE, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol. 2014; 64(21):e1-76.
16. Dorian P, Cvitkovic SS, Kerr CR, Crystal E, Gillis AM, Guerra PG, et al. A novel, simple scale for assessing the symptom severity of atrial fibrillation at the bedside: the CCS-SAF scale. Can J Cardiol. 2006;22(5):383-6.
17. Wang TJ, Massaro JM, Levy D, Vasan RS, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. JAMA. 2003; 290(8):1049-56.
18. Piccini JP, Stevens SR, Chang Y, Singer DE, Lokhnygina Y, Go AS, et al; ROCKET AF Steering Committee and Investigators Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patientswith nonvalvular atrial fibrillation: validation of the R(2)CHADS(2) index in the ROCKET AF (Rivaroxaban Once-daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) and ATRIA (AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation) study cohorts. Circulation. 2013;127(2):224-32.
19. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, De Caterina R, Le Heuzey JY, Schilling RJ, et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention oF thromboemolic events - European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). Europace. 2014;16(1):6-14.
20. Pokorney SD, Simon DN, Thomas L, Fonarow GC, Kowey PR, Chang P, el at; Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) Investigators. Patients' time in therapeutic range on warfarin among US patients with atrial fibrillation: Results from ORBIT-AF registry. Am Heart J. 2015;170(1):141-8.
21. Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, Cowell W, Lip GY. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. Am J Med. 2010; 123(7):638-45.
22. Hess PL, Mirro MJ, Diener HC, Eikelboom JW, Al-Khatib SM, Hylek EM, et al; Atrial Fibrillation Think-Tank Participants. Addressing barriers to optimal oral anticoagulation use and persistence among patients with atrial fibrillation: Proceedings, Washington, DC, December 3-4, 2012. Am Heart J. 2014; 168(3):239-47.

23. Palomäki A, Mustonen P, Hartikainen JE, Nuotio I, Kiviniemi T, Ylitalo A, et al. Underuse of anticoagulation in stroke patients with atrialfibrillation - the FibStroke Study. Eur J Neurol. 2016;23(1):133-9.

24. Ntep-Gweth M, Zimmermann M, Meiltz A, Kingue S, Ndobo P, Urban P, Bloch A. Atrial fibrillation in Africa: clinical characteristics, prognosis, and adherence to guidelines in Cameroon. Europace. 2010;12(4):482-7.

25. Lip GY, Laroche C, Ioachim PM, Rasmussen LH, Vitali-Serdoz L, Petrescu L, et al. Prognosis and treatment of atrial fibrillation patients by European cardiologists: one year follow-up of the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase (EORP-AF Pilot registry). Eur Heart J. 2014;35(47):3365-76.

26. Santhanakrishnan R, Wang N, Larson MG, Magnani JW, McManus DD, Lubitz SA, et al. Atrial Fibrillation begets heart failure and vice versa: temporal associations and differences in preserved vs. reduced ejection fraction. Circulation. 2016;133(5):484-92.

27. Kotecha D, Chudasama R, Lane DA, Kirchhof P, Lip GY. Atrial fibrillation and heart failure due to reduced versus preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis of death and adverse outcomes. Int J Cardiol. 2016 Jan 15; 203:660-6.

28. Piccini JP, Stevens SR, Chang Y, Singer DE, Lokhnygina Y, Go AS, et al. Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: validation of the R(2)CHADS(2) index in the ROCKET AF (Rivaroxaban Once-daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) and ATRIA (AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation) study cohorts. Circulation. 2013;127(2):224-32.

29. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron. 1976;16(1):31-41.

30. Zamora E, Lupón J, Vila J, Urrutia A, de Antonio M, Sanz H, et al. A. Estimated glomerular filtration rate and prognosis in heart failure: value of the Modification of Diet in Renal Disease Study-4, chronic kidney disease epidemiology collaboration, and cockroft-gaultformulas. J Am Coll Cardiol. 2012;59(19):1709-15.

31. Bautista J, Bella A, Chaudhari A, Pekler G, Sapra KJ, Carbajal R, et al. Advanced chronic kidney disease in non-valvular atrial fibrillation: extending the utility of R_2CHADS_2 to patients with advanced renal failure. Clin Kidney J. 2015;8(2):226-33.

32. Tremblay-Gravel M, Khairy P, Roy D, Leduc H, Wyse DG, Cadrin-Tourigny J, et al. Systolic blood pressure and mortality in patients with atrial fibrillation and heart failure: insights from the AFFIRM and AF-CHF studies. Eur J Heart Fail. 2014; 16(11):1168-74.

33. Raphael CE, Whinnett ZI, Davies JE, Fontana M, Ferenczi EA, Manisty CH, Mayet J, Francis DP. Quantifying the paradoxical effect of higher systolic blood pressure on mortality in chronic heart failure. Heart. 2009;95(1):56-62.

34. Dorian P, Guerra PG, Kerr CR, O'Donnell SS, Crystal E, Gillis AM, et al. Validation of a new simple scale to measure symptoms in atrial fibrillation: the Canadian Cardiovascular Society Severity in Atrial Fibrillation scale. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2009;2(3):218-24.

35. Freeman JV, Simon DN, Go AS, Spertus J, Fonarow GC, Gersh BJ, et al; Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) Investigators and Patients. Association between atrial fibrillation symptoms, quality of life, and patient outcomes: Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2015;8(4):393-402.

36. Shah SJ. Pulmonary hypertension. JAMA. 2012;308(13):1366-74. 308(13):1366-74.

37. Maron BA, Hess E, Maddox TM, Opotowsky AR, Tedford RJ, Lahm T, et al. Association of Borderline Pulmonary Hypertension With Mortality and Hospitalization in a Large Patient Cohort: Insights From the Veterans Affairs Clinical Assessment, Reporting, and Tracking Program. Circulation. 2016;133(13):1240-8.

Resultados Tardios da Operação de Cox Maze III em Pacientes com Fibrilação Atrial Associada A Doença Cardíaca Estrutural

Late Results of Cox Maze III Procedure in Patients with Atrial Fibrillation Associated with Structural Heart Disease

Gustavo Gir Gomes,[1,2] Wagner Luis Gali,[1,2] Alvaro Valentim Lima Sarabanda,[1,2] Claudio Ribeiro da Cunha,[1,2] Iruena Moraes Kessler,[1,2] Fernando Antibas Atik[1,2]

Instituto de Cardiologia do Distrito Federal – Fundação Universitária de Cardiologia (FUC);[1] Universidade de Brasília (UnB),[2] Brasília, DF – Brasil

Resumo

Fundamento: A operação de Cox-Maze III é uma das variantes técnicas no tratamento cirúrgico da fibrilação atrial (FA).

Objetivos: Estudar os resultados tardios da operação de Cox-Maze III, quanto à eficácia na manutenção de ritmo sinusal e taxas de mortalidade e acidente vascular cerebral (AVC).

Métodos: Entre janeiro de 2006 a janeiro de 2013, 93 pacientes foram submetidos a operação de Cox-Maze III por corte e sutura associada a correção de cardiopatias estruturais. Avaliação do ritmo cardíaco ocorreu por Holter 24 horas. Taxas de sucesso da operação foram estudadas por métodos longitudinais e os preditores de recorrência por análise de regressão de Cox multivariada.

Resultados: Foram excluídos 13 pacientes sobreviventes ao período intra-hospitalar cujo seguimento tardio não foi possível. Os 80 pacientes restantes tinham idade média de 49,9 ± 12 anos e 47 (58,75%) eram do sexo feminino. Acometimento da valva mitral ocorreu em 67 pacientes (83,7%). Valvopatia reumática ocorreu em 63 (78,7%). Setenta pacientes (87,5%) tinham fibrilação atrial persistente ou persistente de longa duração. O tempo médio de seguimento clínico com avaliação de Holter foi de 27,5 meses. Não houve óbitos intra-hospitalares. As taxas de manutenção de ritmo sinusal foram 88%, 85,1% e 80,6% aos 6 meses, 24 meses e 36 meses, respectivamente. Os preditores de recorrência tardia foram sexo feminino (RR 3,52; IC 95% 1,21–10,25; p = 0,02), doença arterial coronária (RR 4,73; IC 95% 1,37–16,36; p = 0,01) e maior diâmetro de átrio esquerdo (RR 1,05; IC 95% 1,01–1,09; p = 0,02). A sobrevida atuarial aos 12, 24 e 48 meses foi de 98,5% e as taxas atuariais livres de AVC nos mesmos períodos de 100%, 100% e 97,5%.

Conclusões: A operação de Cox-Maze III, na nossa experiência, é eficaz na manutenção do ritmo sinusal, com baixíssimos índices de mortalidade e de AVC tardios. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(1):14-22)

Palavras-chave: Fibrilação Atrial/cirurgia; Arritmias Cardíacas; Valva Mitral; Febre Reumática.

Abstract

Background: *Cox-Maze III procedure is one of the surgical techniques used in the surgical treatment of atrial fibrillation (AF).*

Objectives: *To determine late results of Cox-Maze III in terms of maintenance of sinus rhythm, and mortality and stroke rates.*

Methods: *Between January 2006 and January 2013, 93 patients were submitted to the cut-and-sew Cox-Maze III procedure in combination with structural heart disease repair. Heart rhythm was determined by 24-hour Holter monitoring. Procedural success rates were determined by longitudinal methods and recurrence predictors by multivariate Cox regression models.*

Results: *Thirteen patients that obtained hospital discharge alive were excluded due to lost follow-up. The remaining 80 patients were aged 49.9 ± 12 years and 47 (58.7%) of them were female. Involvement of mitral valve and rheumatic heart disease were found in 67 (83.7%) and 63 (78.7%) patients, respectively. Seventy patients (87.5%) had persistent or long-standing persistent AF. Mean follow-up with Holter monitoring was 27.5 months. There were no hospital deaths. Sinus rhythm maintenance rates were 88%, 85.1% and 80.6% at 6 months, 24 months and 36 months, respectively. Predictors of late recurrence of AF were female gender (HR 3.52; 95% CI 1.21–10.25; p = 0.02), coronary artery disease (HR 4.73 95% CI 1.37–16.36; p = 0.01) and greater left atrium diameter (HR 1.05; 95% CI 1.01–1.09; p = 0.02). Actuarial survival was 98.5% at 12, 24 and 48 months and actuarial freedom from stroke was 100%, 100% and 97.5% in the same time frames.*

Conclusions: *The Cox-Maze III procedure, in our experience, is efficacious for sinus rhythm maintenance, with very low late mortality and stroke rates. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(1):14-22)*

Keywords: *Atrial Fibrillation/surgery; Arrhythmias,Cardiac; Mitral Valve; Rheumatic Fever.*

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

Correspondência: Gustavo Gir Gomes •
Quadra SQSW, 306 Bloco D apt 506. CEP 70673-434, Sudoeste, Brasília, DF – Brasil
E-mail: gustavogir@cardiol.br, gustavogirgomes@gmail.com
Artigo recebido em 30/09/2016, revisado em 15/12/2016, aceito em 21/12/2016

DOI: 10.5935/abc.20170082

Introdução

A fibrilação atrial (FA) é a arritmia sustentada mais comum em adultos, guardando estreita relação com o envelhecimento da população. A prevalência de FA aumenta de 0,2% em pessoas com 45-54 anos de idade para 8% em pessoas com mais de 75 anos.[1] Entre os pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, a FA está presente em até 50% dos casos antes da cirurgia de valva mitral e entre 1 a 6% antes da revascularização miocárdica ou da troca valvar aórtica.[2]

O tratamento cirúrgico da FA é uma opção terapêutica reconhecidamente eficaz para a manutenção do ritmo sinusal a longo prazo. A técnica cirúrgica do labirinto ("maze") criada por Cox et al.,[3] em sua terceira versão, Cox-maze III (CM III), é considerada o padrão de referência para a correção cirúrgica da FA. Incisões e suturas nos átrios modificam o substrato anatômico e funcional de forma a permitir a condução do estímulo entre o nó sinusal e o nó atrioventricular e, ao mesmo tempo, inviabilizam a manutenção[3] e deflagração de FA.[4,5]

A técnica de CM III resulta em taxas elevadas de manutenção do ritmo sinusal[3] e baixo índice de acidentes vasculares encefálicos (AVE) tardios, principalmente, devido à excisão do apêndice atrial esquerdo.[6] Por outro lado, estudos que avaliaram a recidiva de FA após a cirurgia de CM III identificaram, em geral, idade avançada, dimensões aumentadas do átrio esquerdo e FA persistente de longa duração como preditores de risco para a recorrência da arritmia.[7]

Dada a sua complexidade técnica e maior morbidade presumida, poucos serviços na atualidade mantém a técnica clássica de CM III, de forma sistemática. A simplificação do procedimento com o uso de fontes alternativas de energia e de linhas de ablação cirúrgica mais direcionadas são a tendência dos serviços em todo o mundo.[7]

Os objetivos deste estudo foram avaliar os resultados tardios da cirurgia de CM III, em termos da eficácia da técnica na manutenção do ritmo sinusal e dos fatores de risco de recorrência da arritmia, além de mostrar a mortalidade tardia e taxa de sobrevida livre de AVE tardio.

Métodos

O estudo avaliou uma coorte de pacientes portadores de FA associada à doença cardíaca estrutural, submetidos ao tratamento cirúrgico combinado no período de janeiro de 2006 a janeiro de 2013. O tratamento cirúrgico da FA consistiu na execução da técnica de CM III, conforme descrito por Cox e colaboradores.[3]

O estudo obteve aprovação do Comitê de Ética em pesquisa, tendo sido homologado na Plataforma Brasil sob o protocolo de nº 20301113.0.0000.0026. Todos os pacientes e/ou responsáveis concordaram em participar do estudo, tendo sido aplicado e assinado o termo de consentimento livre e esclarecido.

A indicação cirúrgica foi estabelecida com base em critérios clínicos e cirúrgicos, segundo normativas específicas de indicação cirúrgica da Sociedade Brasileira de Cardiologia. A realização do tratamento cirúrgico da FA foi decidida pela mesma equipe, avaliando riscos do procedimento, familiaridade e experiência com a técnica, e os potenciais benefícios para cada caso individualmente.

As características demográficas, clínicas e de exames complementares foram extraídas de prontuários por coleta retrospectiva de dados. Da mesma forma, as características operatórias e da fase hospitalar pós-operatória foram coletadas de prontuários eletrônicos e de registros cirúrgicos e de enfermagem. Esses dados foram armazenados em planilhas eletrônicas e guardadas em sigilo.

Pacientes com 3 ou mais meses de seguimento foram incluídos no estudo, sendo convidados para uma consulta clínica com o cardiologista responsável pela pesquisa, a fim de se verificar ritmo cardíaco, por meio de eletrocardiograma de 12 derivações e registro de Holter de 24 horas. Ressalta-se que, paralelamente, os pacientes seguiam acompanhamento ambulatorial pós-operatório por parte do serviço médico, ficando a critério do cardiologista clínico a indicação de manutenção do uso de medicações antiarrítmicas. Qualquer registro de recorrência de arritmia era considerado para análise do ritmo cardíaco no estudo.

A definição de recorrência tardia de FA seguiu as diretrizes das Sociedades Americanas de Cardiologia.[8] Recorrência foi definida por qualquer ocorrência de FA, *flutter* atrial, ou taquicardia atrial, com duração de no mínimo 30 segundos, após, pelo menos, 3 meses do procedimento cirúrgico. Analisamos também a recorrência precoce de FA para fins de verificação de possível predição de recorrência tardia. Definimos como precoce o período compreendido entre a data da cirurgia e a data da alta hospitalar.

Para a avaliação de morbidade tardia relacionada à cirurgia de CM III, avaliamos a ocorrência de AVE e mortalidade.

Técnica cirúrgica

No período estudado, a equipe de cirurgiões foi sempre a mesma, utilizando técnica cirúrgica padrão.

Cada procedimento iniciava com a operação de CM III, sendo cada paciente submetido à cirurgia com corte transmural do tecido atrial, utilizando tesoura e eletrocautério, seguido de sutura com fio de polipropileno contínuo. A sequência de execução da operação foi a ressecção da aurícula esquerda, isolamento completo das quatro veias pulmonares em bloco, linha de corte até o anel da valva mitral, linha de corte no istmo cavotricuspídeo até o anel da valva tricúspide, linha de corte comunicante entre as veias cava superior e inferior e ressecção da aurícula direita. Quando havia indicação de outros procedimentos concomitantes à cirurgia de CM III, esses eram realizados em seguida. Ao término do procedimento, todos os pacientes eram encaminhados para a unidade de terapia intensiva pós-operatória.

Análise estatística

As variáveis categóricas foram expressas por frequências e percentagens. As variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas por média e desvio-padrão. As variáveis contínuas com distribuição não normal foram expressas por medianas e intervalos interquartis.

A eficácia do tratamento cirúrgico foi determinada por taxas reais de manutenção de ritmo sinusal aos 6, 24 e 36 meses. Para análise de sobrevida livre de AVE e de morte, foram utilizadas curvas de Kaplan-Meier.

Análises de regressão de Cox univariadas foram empregadas para variáveis demográficas e clínicas, na avaliação de preditores de recorrência tardia de FA. Variáveis com $p < 0,25$ nas análises univariadas foram incluídas na análise de regressão de Cox multivariada. O modelo de regressão multivariado final foi construído pela exclusão consecutiva de variável a variável a partir do modelo multivariado inicial, empregando-se o teste da razão de verossimilhança para determinar a importância de cada variável excluída. O nível de significância foi fixado em 0,05. As análises foram realizadas empregando-se o programa SAS 9.3.

Resultados do diâmetro do átrio esquerdo foram comparados com a recorrência tardia de FA e indicadores de sensibilidade e especificidade foram calculados para diversos pontos de corte e a curva ROC construída. O teste de qui-quadrado foi utilizado para avaliar a associação entre recorrência precoce de FA e recorrência tardia e para avaliação de impacto do uso de drogas antiarrítmicas na recorrência tardia.

Resultados

Noventa e três pacientes foram operados de FA em associação à correção de cardiopatia estrutural entre janeiro de 2006 e janeiro de 2013. Oitenta pacientes corresponderam ao critério de inclusão. Treze pacientes sobreviventes ao período perioperatório foram excluídos por impossibilidade de acesso aos dados de seguimento clínico tardio. O tempo de seguimento pós-operatório médio foi de 27,5 meses, e variou de 3 a 89 meses.

As características demográficas, clínicas e ecocardiográficas basais (pré-operatória) dos pacientes estão expressas nas Tabelas 1, 2 e 3, respectivamente. Trata-se de uma população de idade pouco avançada (média de 50 anos), sendo 57 pacientes (58,8%) do sexo feminino. FA persistente e FA persistente de longa duração foram as mais prevalentes, ocorrendo em 70 pacientes (87,5%).

A doença valvar esteve presente em 75 pacientes (93,8%), sendo a valvopatia mitral, de etiologia reumática, a mais prevalente, ocorrendo em 63 pacientes (78,8%). Doença arterial coronariana ocorreu em 10 pacientes (12,5%), e história de AVE e/ou AIT foi identificada em 10 (12,5%) pacientes. O diâmetro médio do átrio esquerdo demonstrou aumento importante (média de 55 mm).

A tabela 4 expressa os dados operatórios dos pacientes, incluindo o tipo de cirurgia concomitante ao CM III. Houve tratamento da valva mitral, isolada ou em associação com outras correções valvares em 67 pacientes (83,7%). Revascularização miocárdica isoladamente ou em associação com correção valvar ocorreu em 6 pacientes (7,5%). Cinco pacientes foram submetidos à atriosseptoplastia por comunicação interatrial (6,3%).

Resultados do período perioperatório

Na fase intra-hospitalar (período perioperatório), 32 (40%) pacientes apresentaram recorrência precoce de FA, *flutter* atrial ou taquicardia atrial. Dezesseis pacientes (20%) apresentaram bradiarritmias incluindo bloqueio atrioventricular, disfunção do nó sinusal, bradicardia sinusal e ritmo juncional. Três (3,8%) necessitaram de implante de marcapasso definitivo. Não houve óbitos hospitalares.

À data de alta hospitalar, 66 pacientes (82,5%) apresentavam ritmo sinusal e 14 pacientes (17,5%) não apresentavam ritmo sinusal. Três (3,8%) estavam em ritmo de marcapasso e 13 (16,25%) apresentavam FA, flutter atrial ou taquicardia atrial.

Resultados do seguimento clínico após a alta hospitalar

As taxas reais de manutenção de ritmo sinusal aos 6, 24 e 36 meses foram, respectivamente, 88%, 85,1% e 80,6%. O número de pacientes submetidos aos registros de Holter e a eletrocardiograma nesses períodos foram, respectivamente, 76, 47 e 31.

Na análise multivariada, os preditores de recorrência tardia de FA, como expressos na tabela 5, foram: sexo feminino (razão de risco 3,52; IC 95% 1,21–10,25; $p = 0,02$), presença de doença arterial coronariana como característica pré-operatória (razão de risco 4,73; IC 95% 1,37–16,36; $p = 0,01$) e diâmetro aumentado do átrio esquerdo (razão de risco 1,05; IC 95% 1,01–1,09; $p = 0,02$). Para cada aumento de um milímetro no diâmetro, o risco de recorrência de FA aumentou 5%.

Dentre os pacientes que apresentaram diâmetro do átrio esquerdo ≤ 56 mm, 20,45% tiveram recorrência tardia de FA, contra 34,29 % para aqueles com diâmetro do átrio esquerdo > 56 mm. A área sob a curva ROC foi 0,62 (IC95% 0,48-0,75), com sensibilidade de 57% e especificidade de 40%.

Avaliou-se o impacto da recorrência precoce de FA sobre a recorrência tardia pelo teste qui-quadrado (Tabela 6). Não se observou correlação entre recidiva precoce de FA com recidiva tardia.

Tabela 1 – Características demográficas

Características	N = 80 pacientes	%
Sexo masculino	33	41,25%
Idade*	49,94 (12,06) *	
Duração da FA (meses) †	15 (8-36) †	
FA paroxística	10	12,5%
FA persistente	23	28,75%
FA persistente longa duração	47	58,75%

*FA: fibrilação atrial; *Valores indicam Média (Desvio padrão); †Valores indicam mediana e intervalo interquartil.*

Tabela 2 – Características clínicas pré-operatórias

Características	N = 80 pacientes	%
Hipertensão arterial	34	42,5%
Diabetes	6	7,5%
Doença arterial coronária	10	12,5%
AVE/AIT prévios*	10	12,5%
Doença valvar	75	93,75%
Valvopatia reumática	63	78,75%
Cardiopatia congênita	4	5%
Cirurgia cardíaca prévia	11	13,75
Medicações		
Varfarina	49	61,25%
Amiodarona	21	26,25%
IECA/BRA†	53	66,25%
Beta-bloqueador	61	76,25%

**AVE/AIT: acidente vascular encefálico/acidente isquêmico transitório; †IECA/BRA: inibidores da enzima conversora da angiotensina/bloqueadores de receptor de angiotensina II.*

Tabela 3 – Características ecocardiográficas pré-operatórias

Ecocardiograma	N = 80 pacientes	%
Fração de ejeção (%)*	61(56-66)*	
Diâmetro AE (mm)	55,66 (9,41) †	
Volume indexado AE (mm/m^2) ‡	61(44-94)*	
Diâmetro VE diástole (mm)	51(45,5-60,5)*	
Diâmetro VE sístole (mm)	35(30-43)*	
	Discreto	64%
Grau de regurgitação tricúspide§	Moderado	29%
	Acentuado	7%
PSAP (mmHg) //	47,5(40-60)*	

**Valores indicam Mediana (Intervalo interquartil); †Valores indicam Média(Desvio-padrão); ‡Volume indexado do átrio esquerdo: dados obtidos para 54 pacientes; §Grau de regurgitação da valva tricúspide: dados obtidos para 79 pacientes; //PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar - dados obtidos para 74 pacientes. AE: átrio esquerdo; VE: ventrículo esquerdo.*

Para avaliar o possível impacto da utilização de medicações anti-arrítmicas (amiodarona) sobre a recorrência tardia de FA, foram disponibilizadas as informações de 78 pacientes (97,5% do total). Vinte e um pacientes (27%) utilizaram amiodarona no seguimento tardio; destes, 10 (48%) não apresentaram recidiva de FA e 11 (52%) apresentaram recidiva de FA. O teste do qui-quadrado revelou associação inversa entre o uso da medicação e a recorrência da arritmia. Portanto, não houve efeito protetor da amiodarona na redução da recidiva tardia da arritmia. Este resultado está expresso na tabela 7.

Mortalidade, incidência de AVEs e necessidade de marcapasso definitivo no seguimento tardio da cirurgia de CM III

Houve 1 óbito (1,25%) tardio, por complicações relacionadas à reabordagem cirúrgica da valva mitral, oito meses após o procedimento de CM III. A sobrevida atuarial aos 12, 24 e 48 meses foi de 98,5%, sendo o número de pacientes expostos, nestes períodos, respectivamente, 66, 47 e 18. As taxas atuariais livres de acidente vascular encefálico aos 12, 24 e 48 meses foram de 100%, 100% e 97,5%. O total de pacientes em uso de anticoagulação oral foi 59 (75,0%) no seguimento tardio, sendo 44 (56,0%) devido à prótese valvar mecânica.

Não houve necessidade de implante de marcapasso definitivo no seguimento tardio.

Discussão

O presente trabalho teve como objetivo avaliar os resultados tardios da técnica de CM III por corte e sutura em uma coorte de pacientes portadores de FA associada à doença cardíaca estrutural quanto aos índices de manutenção do ritmo sinusal, morbidade e mortalidade, e determinar possíveis preditores da recorrência tardia de FA.

Tabela 4 – Características operatórias

Cirurgia concomitante ao COX-maze III	N = 80 pacientes	%
Mitral isolada	29	36,25%
Mitral + tricúspide	27	33,75%
CRVM isolada †	2	2,5%
Mitral + CRVM	3	3,75%
Aórtica isolada	2	2,5%
Aórtica + CRVM	1	1,25%
Mitral + aórtica	3	3,75%
Mitral + aórtica + tricúspide	5	6,25%
Outras (inclui congênitas)	8	10%
Tempo CEC (minutos) ‡	130 (117-150)*	
Tempo UTI pós-operatória (dias)	3 (3-5)*	

** Mediana (Intervalo interquartil); † CRVM: cirurgia de revascularização miocárdica;* ‡ Tempo de CEC (circulação extracorpórea); *UTI: unidade de terapia intensiva.*

Tabela 5 – Preditores de risco de recorrência tardia de fibrilação atrial – razão de risco bruta e ajustada para recorrência de arritmias, por variáveis demográficas e clínicas selecionadas

	Razão de Risco - RR (IC 95%)			
	Bruta	Valor de p	Ajustada	Valor de p
Sexo		0,0633		0,0209
Masculino	1		1	
Feminino	2,60 (0,95 – 7,13)	0,0633	3,52 (1,21 – 10,25)	0,0209
Amiodarona		0,0892		
Não	3,54 (0,82 – 15,24)	0,0892		
Sim	1			
Creatinina	0,14 (0,02 – 0,91)	0,0392		
Doença arterial coronariana		0,1852		0,0142
Não	1		1	
Sim	2,11 (0,70 -6,38)	0,1852	4,73 (1,37 – 16,36)	0,0142
Diâmetro atrial esquerdo	1,04 (0,99 – 1,08)	0,0967	1,05 (1,01 – 1,09)	0,0256

Tabela 6 – Impacto da recorrência precoce de fibrilação atrial sobre a recorrência tardia

Recorrência Tardia	Recorrência Precoce (%)		Valor de p*
	Ausente	Presente	0,4066
Ausente	37 (77,08)	22 (68,75)	
Presente	11 (22,92)	10 (31,25)	
Total	48 (60,00)	32 (40,00)	

**Valor de p calculado pelo teste de qui-quadrado.*

Taxas de sucesso na manutenção do ritmo sinusal e fatores preditores para recorrência tardia de FA em pacientes tratados pela cirurgia de CM III

Resultados relatados por diversos grupos que utilizaram a técnica de CM III foram bastante expressivos em termos da manutenção prolongada do ritmo sinusal. Tal fato deve-se à consistência do padrão de lesões criada nos átrios e pela garantia da transmuralidade destas lesões.[9]

Stulak et al.[9] descreveram a experiência de 1540 pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico da FA na Clínica Mayo, sendo 514 submetidos à operação de CM III. Em seguimento com mediana de 34 meses, chegando até a 18,5 anos,

Tabela 7 – Associação entre uso de antiarrítmico e recorrência de FA

Uso Antiarrítmico*	Recorrência de FA (%)		Total
	Não	Sim	
Não	47 (82,46)	10 (17,54)	57
Sim	10 (47,62)	11 (52,38)	21

**Qui-quadrado = 9,47; p = 0,0021. FA: fibrilação atrial.*

80% dos pacientes estavam livres de FA e livres de drogas antiarrítmicas. O procedimento de CM III demonstrou superioridade na manutenção do ritmo sinusal em relação às outras técnicas cirúrgicas de tratamento da FA.

Kamata et al.[10] foram uns dos primeiros autores a investigar preditores de recorrência de FA tardia no pós-operatório de cirurgia de CM III. Os autores demonstraram que baixa amplitude das ondas "f"(menor que 1 milímetro), e diâmetro atrial esquerdo maior ou igual a 65 milímetros foram relacionados inversamente com a manutenção tardia do ritmo sinusal.

Em 2005, Gaynor et al.,[11] avaliando preditores de recorrência de FA após a cirurgia de CM em seguimento médio de 6 anos, demonstrou que duração maior de FA pré-operatória foi correlacionada com maior recorrência de FA tardia. Além disso, a cirurgia de CM III apresentou maior taxa de sucesso, comparativamente às outras versões da operação de CM. Não foram estudadas as medidas do átrio esquerdo.

O diâmetro do átrio esquerdo como preditor de recorrência tardia de FA após cirurgia de CM foi analisado em metanálise de Sunderland et al.[12] Diâmetro maior que 60 milímetros demonstrou sensibilidade de 100% para a recidiva de FA, enquanto que o diâmetro menor que 48,3 milímetros demonstrou sensibilidade de 100% de reversão para ritmo sinusal. Em trabalho de Gillinov et al.[13] na Clínica Cleveland, foram encontrados os seguintes preditores de recorrência de FA após cirurgia de CM associados à correção valvar mitral: maior duração da FA pré-operatória, maior diâmetro do átrio esquerdo, idade mais avançada e maior índice de massa ventricular esquerda. Consoante com as experiências apresentadas, a nossa experiência demonstrou que o diâmetro atrial esquerdo foi preditor independente de recorrência tardia de FA. Todavia, destoante da literatura, a duração da FA pré-operatória e o tipo de FA não foram associados com maior recorrência de FA pós-operatória. Isto possivelmente ocorreu em função de número pequeno de pacientes.

Dimensões aumentadas de átrio esquerdo e FA de maior duração implicam em maior grau de remodelamento mecânico e elétrico do tecido atrial. Segundo Kottkamp,[14] a presença de fibrose intersticial levaria à propagação e ativação anormal do impulso elétrico atrial, aumentando a predisposição para a FA.

A demonstração em nosso estudo de que a presença de doença arterial coronariana foi preditora de maior recorrência de FA pode ser avaliada sob dois aspectos. O primeiro, em favor do achado e condizente com análises prévias de que a fisiopatologia da FA nos pacientes coronariopatas está relacionada com um estágio mais avançado de doença miocárdica.[15,16] Neste caso, caberia a suposição de que há maior presença de fibrose intersticial no tecido atrial desses pacientes, tornando-os mais propensos à recidiva de FA.

Em contrapartida, em 2003, Damiano et al.[15] já demonstrava excelentes resultados da cirurgia de revascularização miocárdica associada ao procedimento de CM III quanto à eficácia tardia e baixo índice de mortalidade em um grupo de 47 pacientes coronariopatas. Outros estudos também revelaram essa tendência favorável à correção cirúrgica da FA em pacientes portadores de doença coronariana. De fato, as atuais diretrizes das sociedades americana[17] e brasileira[18] de cardiologia não diferenciam o tipo de cardiopatia estrutural a serem corrigidas conjuntamente com o tratamento cirúrgico da FA.

O achado de que o sexo feminino foi significativamente correlacionado com maior recorrência de FA tardia demonstrou uma característica peculiar da população estudada; ou, apenas, decorreu do número pequeno de pacientes incluídos. Estudos vindouros são necessários para que se possam estabelecer conclusões sobre a relação entre o gênero e a recorrência de FA.

A recorrência precoce de FA não demonstrou correlação com recorrência tardia da arritmia, em nosso estudo. Obtivemos 32 casos (40%) de recorrência precoce de taquiarritmias atriais. Outros estudos, como o de Gaynor et al.[11] e o de Gillinov et al.,[13] apresentaram, respectivamente, 44% e 38% de recidivas precoces. Em ambos, houve elevado índice de manutenção do ritmo sinusal no seguimento tardio.

Explica-se que até 3 meses após a correção cirúrgica da FA, os substratos e gatilhos para as recidivas de taquiarritmias atriais podem ser diferentes dos fatores que determinaram a arritmia basal. Portanto, durante esse período, as recorrências não são consideradas como falhas da terapêutica.[19]

A informação sobre a presença ou não de preditores de recorrência tardia de FA é preciosa para nortear a indicação da correção cirúrgica da FA, sobretudo nos pacientes com indicação de correção cirúrgica cardíaca concomitante. Neste contexto, Kalil et al.,[20] já propunha, em 1999, que fosse recomendado o procedimento de "maze" para todos os pacientes portadores de FA persistente de longa duração que fossem submetidos à cirurgia mitral.

Segundo Pinho-Gomes et al.,[21] correção cirúrgica de FA em portadores de valvopatia reumática produziriam resultados inferiores, dada a presença de fibrose e inflamação em maior intensidade nestes pacientes. Porém, os resultados ora apresentados não demonstram essa inferioridade, apesar de a população do estudo ser predominantemente composta por pacientes portadores de valvopatia reumática (78,8%). Albrecht et al.,[22] também avaliando um grupo de pacientes

predominante reumáticos submetidos ao tratamento cirúrgico da FA, por duas técnicas distintas, uma delas, o CM III modificado, obteve altas taxas de sucesso na manutenção do ritmo sinusal. Ainda corroborando com nossos achados, Abreu-Filho et al.,[23] publicou trabalho com 70 pacientes portadores de valvopatia mitral reumática e FA persistente de longa duração. Estes pacientes foram divididos em dois grupos, um cirurgia mitral isolada, o outro, cirurgia mitral associada com operação de CM III modificada. Os resultados demonstraram nítida diferença na restauração do ritmo sinusal favorável ao grupo correção cirúrgica da FA.

As altas taxas de sucesso na manutenção do ritmo sinusal relatadas pelos principais centros podem ter sido influenciadas por monitorização insuficiente do ritmo cardíaco. Em geral, quanto maior o tempo de monitorização eletrocardiográfica, maior chance de presenciar recidivas de FA, que muitas vezes é assintomática.[24] Pelas recomendações das sociedades de arritmia cardíaca americana e européia,[8] o Holter com até 7 dias de gravação seria a forma mais efetiva de verificação do ritmo cardíaco.

A maior parte dos trabalhos, assim como o presente, avaliaram o ritmo cardíaco por meio de eletrocardiografia a cada visita de seguimento e, pelo menos, um registro de Holter de 24 horas.

Ad et al.,[24] compararam três métodos de análise do ritmo cardíaco em pacientes submetidos a cirurgia de CM III: eletrocardiografia, Holter de 24 horas e monitoramento cardíaco de longa duração (5 dias). Os resultados revelaram maior sensibilidade da monitorização cardíaca de 5 dias sobre as demais técnicas.

Além da adequada avaliação do ritmo cardíaco, avaliamos o possível impacto da utilização de drogas antiarrítmicas sobre o recorrência de FA. Em nosso estudo, o uso de amiodarona não demonstrou proteção adicional à cirurgia de CM III contra a recorrência tardia de FA. Este achado é semelhante ao reportado por Schuetz et al.,[25] após tratamento cirúrgico da FA utilizando ablação por microondas. Nesse trabalho, não foi observada diferença significativa na recorrência de FA entre os grupos que receberam ou não drogas antiarrítmicas até 12 meses após o procedimento cirúrgico.

Resultados tardios da cirurgia de CM, em termos de mortalidade, AVEs e implantes de marca-passo

Houve um óbito tardio (1,3%). Dois pacientes apresentaram AVEs (2,5%), de etiologia isquêmica. Não houve necessidade de implante de marca-passo.

O principal motivo apontado para o abandono da operação de CM III por parte das instituições foi a complexidade técnica, podendo cursar com maiores morbidade e mortalidade. Conforme exposto por Weimar et al.,[26] a versão CM IV foi proposta para simplificar a versão III, resultando em eficácia semelhante, com menores tempo de circulação extracorpórea e taxas de complicações. No entanto, em uma população de 212 pacientes, não houve diferença significativa de mortalidade em 30 dias comparando-se as duas técnicas, CM IV e CM III, apesar de complicações perioperatórias mais frequentes no grupo CM III.

A combinação do tratamento cirúrgico da FA com cirurgia cardíaca está associada com mínimo incremento no risco de mortalidade e morbidade, com mortalidade de 4% em comparação a 3,3% da cirurgia cardíaca isolada.[27]

Apesar de não termos um grupo-controle composto por pacientes submetidos à cirurgia cardíaca isolada, a ocorrência em nosso grupo de um óbito (1,3%), no seguimento tardio, corrobora com a literatura, no sentido de o procedimento CM III não ter impacto significante na mortalidade.

Outro ponto fundamental a ser discutido é a necessidade de manutenção da anticoagulação oral para a prevenção de eventos tromboembólicos, em vista da restauração e manutenção em ritmo sinusal no pós-operatório tardio da cirurgia de CM III. O próprio Dr. Cox relatou que a técnica proposta por seu grupo reduziu a menos de 1% a incidência de AVE perioperatório, e praticamente eliminou o risco de AVE tardio.[6]

A incidência de 2,5% de AVEs tardios na nossa casuística está de acordo com os relatos de baixa incidência de eventos cerebrovasculares. Entretanto, até o momento não há evidências robustas para indicação de interrupção de anticoagulação oral no pós-operatório de correção cirúrgica de FA, indepedente da manutenção do ritmo sinusal.[19] A decisão de suspensão de anticoagulação deve ser individualizada.

Outro tema de relevância relacionada à operação de CM III é a maior necessidade de implantes de marca-passo por bradiarritmias. Segundo Gillinov et al.,[28] isso pode ocorrer em 5 a 20% dos casos. Na nossa experiência, foram 3 casos (3,75%). Essa maior propensão deve-se não somente ao padrão de lesões biatriais produzidas pelo ato cirúrgico, mas também pela pré-existência de doença do nó sinusal em muitos pacientes.[21]

Limitações

O presente estudo traz algumas limitações, dentre elas o método retrospectivo, em que o critério de inclusão envolveu todos os pacientes operados por CM III no período determinado. Além disso, não houve grupo-controle para comparação do ritmo cardíaco no pós-operatório.

A verificação do ritmo cardíaco no seguimento pós-operatório foi realizada apenas por eletrocardiografia e Holter de 24 horas. Não foram utilizados métodos mais sensíveis para detecção de recidivas de FA, como gravadores de Holter de até sete dias, monitores não implantáveis e implantáveis de eventos cardíacos, já disponíveis no mercado. Pode ter havido superestimação das taxas de sucesso na manutenção do ritmo sinusal.

Não foram incluídos parâmetros de análise da contratilidade atrial esquerda após a correção cirúrgica da FA. Sabidamente, apesar do retorno ao ritmo sinusal, uma parcela dos pacientes não apresenta recuperação da função contrátil do átrio esquerdo. Isto ocorre pela criação de áreas de cicatrizes e áreas de isolamento elétrico pelo próprio procedimento.[19]

A baixa incidência de eventos cerebrovasculares no pós-operatório tardio, apesar de estar em concordância com os estudos apresentados, pode ter sido influenciada pela prevalência elevada de pacientes utilizando varfarina (75% dos pacientes).

Conclusões

O conhecimento dos resultados tardios da operação de CM III na manutenção do ritmo sinusal e dos fatores preditores de recidiva tardia de FA traz contribuições para sua indicação combinada com correção de cardiopatia estrutural. Em nossa população, obtivemos taxas comparáveis aos grandes centros de referência no sucesso tardio do procedimento, além de índices baixos de mortalidade e incidência de AVEs. Por outro lado, diâmetro do átrio esquerdo aumentado, presença de doença arterial coronariana e sexo feminino constituíram preditores de resultados subótimos do procedimento. A associação entre sexo e o sucesso da cirurgia de CM III carece de comprovação em estudos posteriores.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Análise estatística: Gomes GG, Kessler IM, Atik FA; Obtenção de dados: Gomes GG, Gali WL, Sarabanda AVL, Cunha CR, Atik FA; Análise e interpretação dos dados: Gomes GG, Gali WL, Sarabanda AVL, Kessler IM, Atik FA; Redação do manuscrito: Gomes GG, Atik FA; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Sarabanda AVL, Kessler IM, Atik FA.

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 Gustavo Gir Gomes pela Universidade de Brasília.

Referências

1. Davis RC, Hobbs FD, Kenkre JE, Roalfe AK, Ilês R, Lip GY, et al. Prevalence of atrial fibrillation in the general population and in high-risk groups: the ECHOES study. Europace. 2012;14(11):1553-9.
2. Ministério da Saúde. Parecer Técnico-Científico: Sistema de ablação por radiofreqüência no tratamento cirúrgico da fibrilação atrial. Brasília(DF); 2009.
3. Cox JL, Schuessler RB, D'agostino HJ Jr, Stone CM, Chang BC, Cain ME et al. The surgical treatment of atrial fibrillation, III: development of a definitive surgical procedure. J Thorac Cardiovasc Surg. 1991;101(4):569-83.
4. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. N Engl J Med. 1998;339(10):659-66.
5. Prasad SM, Maniar HS, Camillo CJ, Schuessler RB, Boineau JP, Sundt TM 3rd, et al. The Cox maze III procedure for atrial fibrillation: long-term efficacy in patients undergoing lone versus concomitant procedures. J Thorac Cardiovasc Surg. 2003;126:1822-8.
6. Cox JL. A brief overview of surgery for atrial fibrillation. Ann Cardiothorac Surg. 2014;3(1):80-8.
7. Choi JB, Park HK, Kim KH, Kim MH, Kuh JH, Lee MK, et al. Predictive factors of sustained sinus rhythm and recurrent atrial fibrillation after the maze procedure. Korean J Thorac Cardiovasc Surg. 2013;46(2):117-23.
8. Calkins H, Brugada J, Packer DL, Cappato R, Chen SA, Crijns HJ, et al; European Heart Rhythm Association (EHRA); European Cardiac Arrhythmia Scoiety (ECAS); American College of Cardiology (ACC); American Heart Association (AHA); Society of Thoracic Surgeons (STS). HRS/EHRA/ECAS expert Consensus Statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. Heart Rhythm. 2007;4(6):816-61. Erratum in: Heart Rhythm. 2009;6(1):148.
9. Stulak JM, Suri RM, Burkhart HM, Daly RC, Dearani JA, Greason KL, et al. Surgical ablation for atrial fibrillation for two decades: are the results of new techniques equivalent to the Cox maze III procedure? J Thorac Cardiovasc Surg. 2014;147(5):1478-86.
10. Kamata J, Kawazoe K, Izumoto H, Kitahara H, Shiina Y, Sato Y, et al. Predictors of sinus rhythm restoration after Cox maze procedure concomitant with other cardiac operations. Ann Thorac Surg. 1997;64(2):394-8.
11. Gaynor SL, Schuessler RB, Bailey MS, Ishii Y, Boineau JP, Gleva MJ, et al. Surgical treatment of atrial fibrillation: predictors of late recurrence. J Thorac Cardiovasc Surg. 2005;129(1):104-11.
12. Sunderland N, Maruthappu M, Nagendran M. What size of left atrium significantly impairs the success of maze surgery for atrial fibrillation? Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2011;13(3):332-8.
13. Gillinov AM, Sirak J, Blackstone EH, McCarthy PM, Rajeswaran J, Pettersson G, et al. The Cox maze procedure in mitral valve disease: predictors of recurrent atrial fibrillation. J Thorac Cardiovasc Surg. 2005;130(6):1653-60.
14. Kottkamp H. Human atrial fibrillation substrate: towards a specific fibrotic atrial cardiomyopathy. Eur Heart J. 2013;34(35):2731-8.
15. Damiano RJ Jr, Gaynor SL, Bailey M, Prasad S, Cox JL, Boineau JP, et al. The long-term outcome of patients with coronary disease and atrial fibrillation undergoing the Cox maze procedures. J Thorac Cardiovasc Surg. 2003;126(6): 2016-21.
16. Melo J, Santiago T, Aguiar C, Berglin E, Knaut M, Alfieri O, et al. Surgery for atrial fibrillation in patients with mitral valve disease: Results at five years from the International Registry of Atrial Fibrillation Surgery. J Thorac Cardiovasc Surg. 2008; 135(4):863-9.
17. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol. 2014;64(21):e1-76. Erratum in: J Am Coll Cardiol. 2014;64(21):2305-7.
18. Magalhães LP, Figueiredo MJ, Cintra FD, Saad EB, Kuniyoshi RR, Teixeira RA, et al. II Diretrizes Brasileiras de fibrilação atrial. Arq Bras Cardiol. 2016;106(4 supl 2):1-22.
19. Abo-Salem E, Lockwood D, Boersma L, Deneke T, Pison L, Paone RF, et al. Surgical treatment of atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol. 2015 Jun 15. [Epub ahead of print].
20. Kalil RA, Maratia CB, D'Avila A, Ludwig FB. Predictive factors for persistence of atrial fibrillation after mitral valve operation. Ann Thorac Surg. 1999;67(3):614-7.
21. Pinho-Gomes AC, Amorim MJ, Oliveira SM, Leite-Moreira AF. Surgical treatment of atrial fibrillation: an updated review. Eur J Cardiothorac Surg. 2014;46(2):167-78.

22. Albrecht A, Kalil RA, Schuch L, Abrahão R, Sant'Anna JR, de Lima G, et al. Randomized study of surgical isolation of the pulmonary veins for correction of permanent atrial fibrillation associated with mitral valve disease. J Thorac Cardiovasc Surg. 2009;138(2):454-9.

23. Abreu-Filho CA, Lisboa LA, Dallan LA, Spina GS, Grinberg M, Scanavacca M, et al. Effectiveness of the maze procedure using cooled-tip radiofrequency ablation in patients with permanent atrial fibrillation and rheumatic mitral valve disease. Circulation. 2005;112(9 Suppl):I20-5.

24. Ad N, Henry L, Hunt S, Barnett S, Stone L. The Cox Maze III procedure success rate: comparison by electrocardiogram, 24-hour holter monitoring and long-term monitoring. Ann Thorac Surg. 2009;88(1):101-5.

25. Schuetz A, Schulze CJ, Sarvanakis KK, Mair H, Plazer H, Kilger E, et al. Surgical treatment of atrial fibrillation using microwave energy ablation: a prospective randomized clinical trial. Eur J Cardiothorac Surg. 2003;24(4):475-80.

26. Weimar T, Schena S, Bailey MS, Maniar HS, Schuessler RB, Cox JL, et al. The cox-maze procedure for lone atrial fibrillation: a single-center experience over 2 decades. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2012;5(1):8-14.

27. Kong MH, Lopes RD, Piccini JP, Hasselblad V, Bahnson TD, Al-Khatib SM. Surgical Maze procedure as a treatment for atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. Cardiovasc Ther. 2010;28(5):311-26.

28. Gillinov AM, Blackstone EH, McCarthy PM. Atrial fibrillation: current surgical options and their assessment. Ann Thorac Surg. 2002;74(6):2210-7.

Strain Longitudinal Global ou *Twist* do Ventrículo Esquerdo e Torção? Qual se Correlaciona Melhor com a Fração de Ejeção?

Global Longitudinal Strain or Left Ventricular Twist and Torsion? Which Correlates Best with Ejection Fraction?

Marcio Silva Miguel Lima,[1] Hector R Villarraga,[2] Maria Cristina Donadio Abduch,[1] Marta Fernandes Lima,[1] Cecilia Beatriz Bittencourt Viana Cruz,[1] João Cesar Nunes Sbano,[1] Mariana Callil Voos,[1] Wilson Mathias Junior,[1] Jeane Mike Tsutsui[1]

Instituto do Coração (InCor), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo[1], São Paulo, SP – Brasil; Mayo Clinic,[2] Rochester – EUA

Resumo

Fundamento: A estimativa da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) é uma das pincipais indicações para a ecocardiografia. *Speckle tracking* (ST) permite a análise da mecânica de contração do VE que inclui a deformação (*strain*) longitudinal global (SLG) e o *twist* / torção, sendo ambos os mais utilizados. A comparação direta de correlações entre esses novos parâmetros e a FEVE nunca foi feita antes.

Objetivo: Verificar qual delas tem a maior correlação com a FEVE.

Métodos: Pacientes com FEVE normal (> 0,55) e disfunção sistólica (FEVE < 0,55) foram prospectivamente inscritos e submetidos a ecocardiograma com análise do ST. A correlação das variáveis foi realizada por análise de regressão linear. Além disso, também foi testada a correlação entre os níveis de comprometimento sistólico do VE.

Resultados: Foram incluídos 131 pacientes (média de idade de 46 ± 14 anos e 43% de homens). A FEVE e SLG apresentaram forte correlação (r = 0,95; r^2 = 0,89; p < 0,001), mais evidente em grupos com disfunção sistólica do VE do que naqueles com FEVE preservada. Também foi encontrada boa correlação com a taxa de deformação (strain rate) longitudinal (SRL) global (r = 0,85; r^2 = 0,73; p < 0,001). Comparando-a à SLG, a correlação entre FEVE e mecânica de torção foi mais fraca: *twist* (r = 0,78; r2 = 0,60; p < 0,001); Torção (r = 0,75, r^2 = 0,56, p < 0,001).

Conclusão: A SLG do ventrículo esquerdo apresenta alta correlação positiva com o parâmetro clássico de fração de ejeção, principalmente nos casos de comprometimento sistólico do VE. O SRL também demonstrou uma boa correlação. A SLG incrementa a análise da função sistólica do VE. Por outro lado, apesar de ser a pedra angular da mecânica do VE, o *twist* e a torção têm uma correlação mais fraca com a ejeção do VE, quando comparados ao SLG. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(1):23-29)

Palavras-chave: Volume Sistólico; Torção Mecânica; Strain; Anormalidade Torcional; Ecocardiografia Doppler; Disfunção Ventricular Esquerda.

Abstract

Background: *Estimative of left ventricular ejection fraction (LVEF) is a major indication for echocardiography. Speckle tracking echocardiography (STE) allows analysis of LV contraction mechanics which includes global longitudinal strain (GLS) and twist/torsion, both the most widely used. Direct comparison of correlations between these novel parameters and LVEF has never been done before.*

Objective: *To check which one has the highest correlation with LVEF.*

Methods: *Patients with normal LVEF (> 0,55) and systolic dysfunction (LVEF <0,55) were prospectively enrolled, and underwent echocardiogram with STE analysis. Correlation of variables was performed by linear regression analysis. In addition, correlation among levels of LV systolic impairment was also tested.*

Results: *A total of 131 patients were included (mean age, 46 ± 14y; 43%, men). LVEF and GLS showed a strong correlation (r = 0.95; r^2 = 0.89; p < 0.001), more evident in groups with LV systolic dysfunction than those with preserved LVEF. Good correlation was also found with global longitudinal strain rate (r = 0.85; r^2 = 0.73; p < 0.001). Comparing to GLS, correlation of LVEF and torsional mechanics was weaker: twist (r = 0.78; r^2 = 0.60; p < 0.001); torsion (r = 0.75; r^2 = 0.56; p < 0.001).*

Conclusion: *GLS of the left ventricle have highly strong positive correlation with the classical parameter of ejection fraction, especially in cases with LV systolic impairment. Longitudinal strain rate also demonstrated a good correlation. GLS increments analysis of LV systolic function. On the other hand, although being a cornerstone of LV mechanics, twist and torsion have a weaker correlation with LV ejection, comparing to GLS. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(1):23-29)*

Keywords: *Stroke Volume; Torsion,Mechanical; Strain; Torsion Abnormality; Echocardiography,Doppler; Ventricular Dysfunction, Left.*

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

Correspondência: Marcio Silva Miguel Lima •
Serviço de Ecocardiografia do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas. Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 44. CEP 05403-900, Cerqueira César, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: marciolimamd@cardiol.br
Artigo recebido em 06/06/2016, revisado em 22/01/2017, aceito em 09/03/2017

DOI: 10.5935/abc.20170085

Introdução

A estimativa da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) é um dos principais objetivos de um estudo ecocardiográfico, sendo geralmente realizada por meio da fórmula de Teichholz ou pelo método biplanar de Simpson. A FEVE reflete a força de contração do miocárdio e é um parâmetro reconhecido de longa data na Cardiologia, importante em uma ampla gama de condições cardíacas.

Speckle tracking (ST) é um método relativamente novo, mas que já foi amplamente validado. Ao rastrear o deslocamento de *speckles* do miocárdio, quadro a quadro, de forma independente do ângulo, ST permite a determinação de múltiplos aspectos da mecânica de contração do VE, tais como deslocamento segmentar e velocidade, *strain* e *strain rate*, rotações, *twist* / torção e seus derivados. A integração de todos estes parâmetros compreende um método muito preciso e sensível, que caracteriza completamente a função sistólica do VE.[1-3] Entre todos esses parâmetros, o *strain* longitudinal global (SLG) e o *twist* / torção são atualmente os mais utilizados (Figura 1). A dinâmica torcional é a essência da mecânica de contração do VE.[4-10] A comparação direta das correlações entre esses novos parâmetros e a FEVE nunca foi feita antes. A utilidade clínica destes dados se baseia especialmente nos casos de valores inferiores limite da FEVE (0,50-0,55), onde existe uma possibilidade de disfunção ventricular sistólica. Esta informação é crucial e tem um papel importante no tratamento e prognóstico do paciente. Neste estudo procurou-se correlacionar esses parâmetros mais recentes de avaliação sistólica do VE com a FEVE, a fim de se determinar qual deles apresenta a maior correlação com esse índice clássico na ecocardiografia.

Métodos

Participantes do estudo

De janeiro de 2010 a agosto de 2013, 135 pacientes foram recrutados prospectivamente para participar deste estudo de centro único. Foram incluídos voluntários normais e pacientes de um ambulatório de cardiologia geral. A inscrição dos pacientes compreendeu um amplo intervalo de FEVE, de normal a disfunção sistólica importante. Os critérios de exclusão foram a presença de arritmias supraventriculares (fibrilação atrial ou flutter), pressão arterial sistêmica acima de 180/110 mmHg, história de infarto do miocárdio ou doença arterial coronariana, marcapasso, doença significativa da tireoide, insuficiência renal terminal e pacientes menores de 18 anos.

O comitê de ética institucional aprovou o estudo, e todos os participantes deram o consentimento esclarecido. Todas as investigações clínicas foram conduzidas de acordo com os princípios expressos na Declaração de Helsinque.

Ecocardiografia e aquisição de imagem STE

A ecocardiografia foi realizada em plataformas ecocardiográficas comercialmente disponíveis equipadas com sonda MS5 (GE Vivid 7 e E9, GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin). A avaliação completa do ecocardiograma 2D e do Doppler foi realizada seguindo as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia.[11] A FEVE foi medida pela regra de Simpson. A função diastólica foi avaliada pelo padrão E / A do fluxo mitral e pelas curvas Doppler anular (e'/a'). As valvas foram avaliadas por Doppler colorido, pulsado e contínuo.

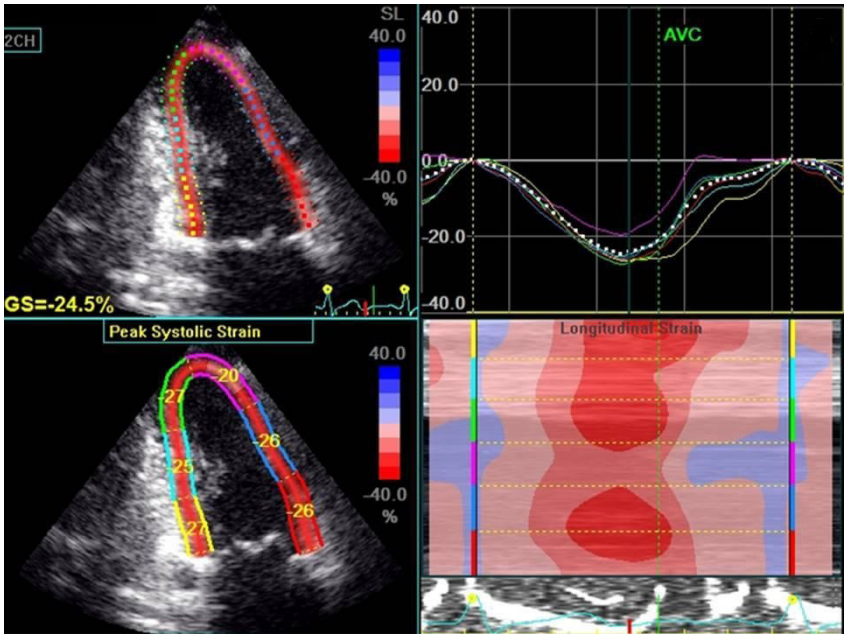


Figura 1 – *Exemplo de análise de deformação longitudinal global usando ecocardiografia de speckle tracking. GS: strain longitudinal global; AVC: fechamento da valva aórtica.*

O protocolo de eco-ST incluiu a aquisição de eixos curtos e incidências apicais. As incidências paraesternais no eixo curto foram obtidas na base do VE (nível da valva mitral) e no ápice do VE, próximo à obliteração apical quando ainda há uma clara visibilização dos segmentos. Para este "corte" apical, a fim de evitar o viés de quantificação, criamos outro novo critério: uma clara identificação visual do ápice no sentido anti-horário.

O *twist* ventricular esquerdo é o movimento de torção do coração em torno de seu eixo longo. É calculado como a diferença absoluta entre entre as rotações apical e basal ($VE_{twist} = ROT_{apical} – ROT_{basal}$). A torção é uma normalização do *twist* do VE para o comprimento do eixo longo do VE ($VE_{twist} / VE_{comprimento}$). Por convenção amplamente assumida, a rotação apical teve valores positivos e a basal, negativos (Figura 2).[12]

A aquisição de incidências apicais (A3C, A2C e A4C) se seguiu às imagens transversais. As imagens foram adquiridas a uma taxa de enquadramento de 40-80 qps. Foram armazenados três ciclos cardíacos consecutivos.

A análise de ST foi realizada de forma offline usando um software dedicado (EchoPAC, v. BT10, GE Heathcare). Para imagens de eixos curtos[7-12] e para apical foram colocados 3 pontos de ancoragem. O software definiu automaticamente a região de interesse (ROI) para toda a espessura miocárdica, que foi dividida em seis segmentos codificados por cores (total: 18 segmentos). Especial atenção foi dada para não incluir as trabéculas miocárdicas e o pericárdio. Foram possíveis ajustes. Após esta etapa, realizou-se um rastreio automático de *speckles* miocárdicos e foram fornecidos resultados finais sobre a qualidade deste rastreio para cada segmento codificado por cor. Se houve um rastreamento

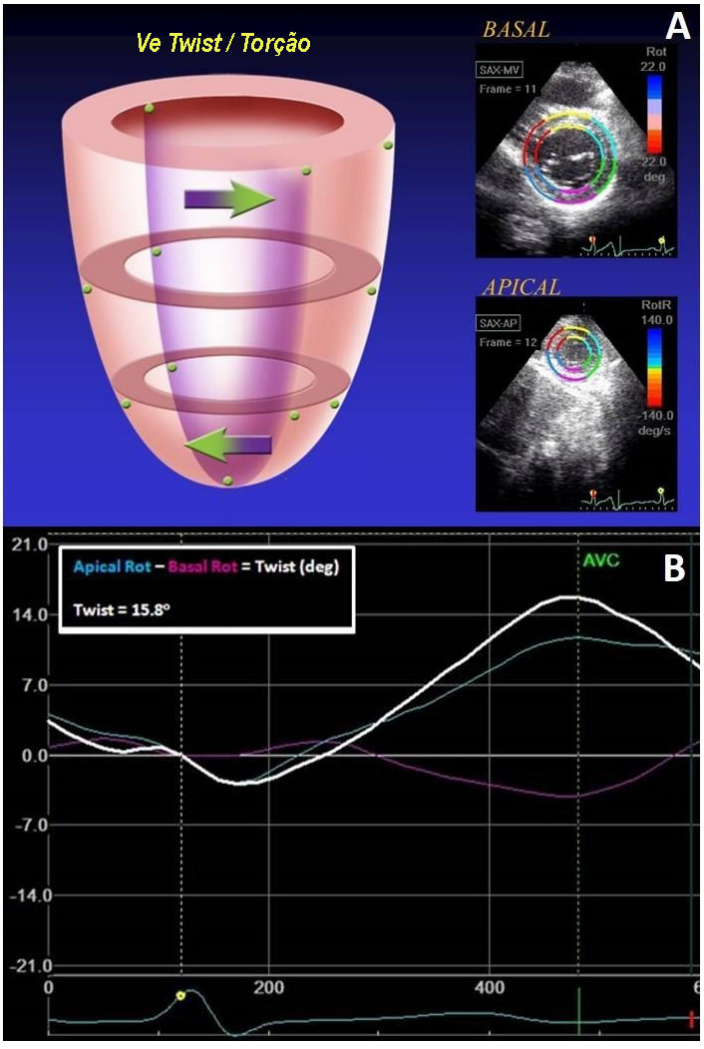


Figura 2 – *A: Representação de twist / torção do VE no sentido horário na base e no sentido anti-horário no ápice (vista do ápice). B: Exemplo de análise de twist de VE (linha branca, twist VE, linha ciana, rotação apical, linha rosa, rotação basal).*

subótimo de um segmento, o ajuste também foi possível. Após a aceitação desta análise, curvas foram fornecidas para todas as variáveis estudadas e esses dados foram exportados para uma planilha. Os valores globais foram definidos como a média dos segmentos analisados.

As análises de correlação foram realizadas usando dados globais e por grupos, de acordo com a sua FEVE: grupo 1 (FEVE > 0,55), grupo 2 (FEVE: 0,55-0,30) e grupo 3 (FEVE < 0,30).

Análise estatística

As variáveis contínuas são apresentadas como média ± DP e as variáveis categóricas como números e proporções. Realizou-se o teste de Kolmogorov-Smirnov e uma análise de histograma para verificar a normalidade da distribuição dos dados. Assumiu-se uma distribuição normal das variáveis analisadas. A correlação das variáveis foi realizada por análise de regressão linear com determinação do coeficiente de correlação de Pearson. Seis pacientes foram escolhidos aleatoriamente, três com FEVE normal e três com disfunção sistólica, para análise da variabilidade interobservador e intraobservador. Valores de p bicaudal < 0,05 num intervalo de confiança de 95% foram considerados estatisticamente significativos. As estatísticas foram realizadas usando SPSS 20.0 para Macintosh (SPSS Inc., Chicago, IL).

Resultados

Entre os 135 pacientes inicialmente incluídos neste estudo, 4 foram excluídos porque a análise ST não foi possível devido a imagens acústicas de baixa qualidade. Portanto, a população final do estudo foi representada por um total de 131 indivíduos. A exequibilidade global para a análise ST foi de 97%. A idade média foi de 46 ± 14 anos e 57 (43%) eram homens. Um total de 27 (20,6%) indivíduos tinham hipertensão.

As características clínicas da linha de base estão descritas na tabela 1. A maior quantidade de pacientes estava na classe I (NYHA) da classificação funcional de insuficiência cardíaca congestiva e entre todos os medicamentos cardiovasculares rotineiramente prescritos, os inibidores da enzima conversora de angiotensina, β-bloqueador e diuréticos foram os mais utilizados.

As características ecocardiográficas convencionais e os dados das análises de ST são apresentados na tabela 2. A FEVE média foi de 0,52 ± 0,17, variando de 0,12 a 0,72. Os valores médios e intervalos de dados de ST são os seguintes: SLG, 17,64% ± 5,73 (3,47-2,64); SRL, 1,00 s-1 ± 0,27 (0,39-1,58); Twist, 14,90° ± 7,08 (-9,54 - 31,60); Torção, 1,78°/cm ± 0,91 (-1,03-4,05).

Uma correlação muito forte foi identificada entre a FEVE e a SLG (r = 0,95; r^2 = 0,89; p < 0,001) (Figura 3). A correlação entre FEVE e SRL também foi boa (r = 0,85; r^2 = 0,73; p < 0,001). Por outro lado, comparando-se a esses parâmetros longitudinais, a correlação entre FEVE e mecânica de torção foi mais fraca: *twist* (r = 0,78; r^2 = 0,60; p < 0,001); Torção (r = 0,75, r^2 = 0,56, p < 0,001).

Tabela 1 – Características clínicas, demográficas e hemodinâmicas

Variáveis	
Idade (a)	46 ± 14
Gênero M	57 (43%)
Peso (Kg)	70,3 ± 14,4
Altura (cm)	165 ± 10
SC (m^2)	1,77 ± 0,21
IMC (kg/m^2)	25,6 ± 3,9
HAS	27 (21%)
DM	6 (5%)
CHF (NYHA) (NYHA)†	
I	38 (29%)
II	20 (15%)
III/IV	3 (2%)
Terapia	
Digital	10 (8%)
IECA	46 (35%)
Bloqueador	50 (38%)
BRA	14 (11%)
Diuréticos	40 (30%)
Ant. Aldost.	31 (24%)
FC (bpm)	69 ± 12
PAS (mmHg)	123 ± 15
PAD (mmHg)	75 ± 11

SC: superfície do corpo; IMC: índice de massa corporal; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; CHF (NYHA): classe funcional de insuficiência cardíaca congestiva; IECA: inibidor da enzima de conversão da angiotensina; β bloqueador: bloqueador beta, BRA: bloqueador do receptor da angiotensina II; Ca ++: bloqueador dos canais de cálcio; Aldost Ant: antagonista de aldosterona; FC: frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica.

A análise das correlações de acordo com os níveis de dados de comprometimento sistólico é apresentada na tabela 3. A correlação foi maior entre SLG e FEVE em grupos com disfunção sistólica leve / moderada (r = 0,88; p < 0,001) e grave < 0,001). Por outro lado, esta correlação foi muito fraca nos casos de contração do VE preservada (r = 0,40; p < 0,001).

Variabilidade intraobservador e interobservador

As variabilidades interobservador e intraobservador para parâmetros longitudinais foram de 6% e 5%, respectivamente, com menor variabilidade para strain longitudinal (3 e 4%).

Para as variáveis obtidas a partir da incidência de eixo curto, incluindo *twist* e torção, a variabilidade interobservador foi de 23%. A torção apresentou o maior valor (38%). A variabilidade intraobservador foi de 19%. A rotação basal foi a mais alta (32%).

Tabela 2 – Variáveis ecocardiográficas

Variáveis	
AE (mm)	37,3 ± 6,2
DDVE (mm)	54,7 ± 10,7
DSVE (mm)	40,8 ± 13,8
EFVE (%)	26,7 ± 10,8
VDFVE (ml)	138,9 ± 66,3
VSFVE (ml)	76,2 ± 61,2
FEVE (%)	51,7 ± 17,2
Disfunção Diastólica	
Normal	71 (54%)
Grau I	40 (30%)
Grau II	14 (11%)
Grau III	1 (1%)
Grau IV	5 (4%)
E onda (m/s)	0,77 ± 0,21
TDE (ms)	214,0 ± 65,9
A onda (m/s)	0,60 ± 0,21
s' (cm/s)	0,06 ± 0,02
e' (cm/s)	0,08 ± 0,03
a' (cm/s)	0,07 ± 0,02
E/e'	12,7 ± 8,3
Grau de RM	
Ausente/Trivial	77 (59%)
Leve	38 (29%)
Moderado	10 (8%)
Severo	6 (5%)
SLG (%)	–17,64 (± 5,73)
SRL (1/s)	–1,00 (± 0,27)
Twist (°)	14,91 (± 7,08)
Torção (°/cm)	1,78 (± 0,91)

Variáveis contínuas expressas como média ± DP. Variáveis categóricas expressas em frequência (proporção). AE: átrio esquerdo; DDVE: diâmetro diastólicodo ventrículo esquerdo; DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; EFVE: encurtamento fracionário de ventrículo esquerdo; VDFVE: volume diastólico final do ventrículo esquerdo; VSFVE: volume sistólico final do ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; TDE: tempo de desaceleração da onda E; A onda: velocidade da onda A; s': velocidade de onda s; e': velocidade da onda e'; a': velocidade da onda a'; Grau de RM: grau de regurgitação mitral. SLG: strain longitudinal global; SRL: strain rate longitudinal.

Discussão

Neste estudo procurou-se correlacionar esses novos parâmetros de avaliação sistólica com a FEVE, a fim de determinar qual deles apresenta a maior correlação com esse índice clássico na ecocardiografia. Nosso principal interesse foi nas correlações SLG e twist / torsão do VE, já que eles são os mais utilizados.

Nossos resultados mostraram uma forte correlação entre a FEVE e SLG. Essa correlação já foi demonstrada experimentalmente por Weideman et al.[13] e em estudos clínicos prévios de Reant et al.,[14] Hayat et al.[15] e Kleijn et al.[16] Esses autores também encontraram esta boa correlação, especialmente com a medição da área global de *strain* usando ecocardiografia tridimensional de rastreamento de *speckles* (r = 0,81–0,91). Goo-Yeong Cho et al.[17] testaram SLG e *strain* circunferencial como substitutos da FEVE como ferramenta prognóstica para eventos adversos cardíacos em pacientes com insuficiência cardíaca aguda. Ambos foram preditores prognósticos independentes de morte e readmissão por insuficiência cardíaca.[17]

Nosso objetivo foi também buscar correlação com outros parâmetros de mecânica torcional do VE, *twist* e torção. Também demonstramos uma boa correlação com a FEVE, mas não tão forte quanto a que encontramos com SLG. Uma explicação para esse fato pode residir no movimento tridimensional dos segmentos miocárdicos. Como o 2D-ST perde uma orientação deste movimento, a precisão do rastreio do speckle do miocárdio diminui, possivelmente afetando esses valores. Isso é mais significativo no eixo curto do VE, onde são feitas medições circunferenciais e radiais. Movimento longitudinal fora do plano é perdido e tem um impacto razoável no rastreamento, às vezes aparecendo como ruído. Por outro lado, o movimento circunferencial e de rotação do VE não tem um impacto substancial no eixo longitudinal afetando ligeiramente o rastreamento.[18]

Aspectos clínicos

Os resultados obtidos neste estudo têm significância clínica e prática, especialmente nos casos de FEVE estimados em seus limites normais inferiores (FEVE 0,50-0,55). Nesses casos, SLG pode ajudar a definir objetivamente a força de contração do VE. Valores mais baixos de SLG em um ajuste de uma FEVE normal podem representar uma superestimação da fração de ejeção ou uma possível diminuição na deformação miocárdica, um passo imediatamente antes de uma futura redução global da contração do VE. Além disso, a análise SLG é relativamente fácil de ser realizada, levando apenas alguns minutos durante um ecocardiograma convencional e adiciona um parâmetro sensível e objetivo para a avaliação da função sistólica do ventrículo esquerdo.

Finalmente, apesar de apresentarem uma correlação ainda pior com a FEVE, o *twist* e a torção do VE são ainda bons parâmetros sensíveis que podem agregar uma caracterização objetiva da função sistólica global miocárdica.

Limitações

Apesar do método ST ter sido amplamente validado, é uma técnica evolutiva, e ainda são necessárias melhorias, como a precisão de rastreamento. Além disso, essa precisão também é altamente dependente da qualidade da imagem. Uma resolução subótima pode produzir um impacto negativo nos resultados finais.

Neste estudo, utilizamos o 2D-ST, não contemplando a análise do movimento de segmentos miocárdicos tridimensionais.

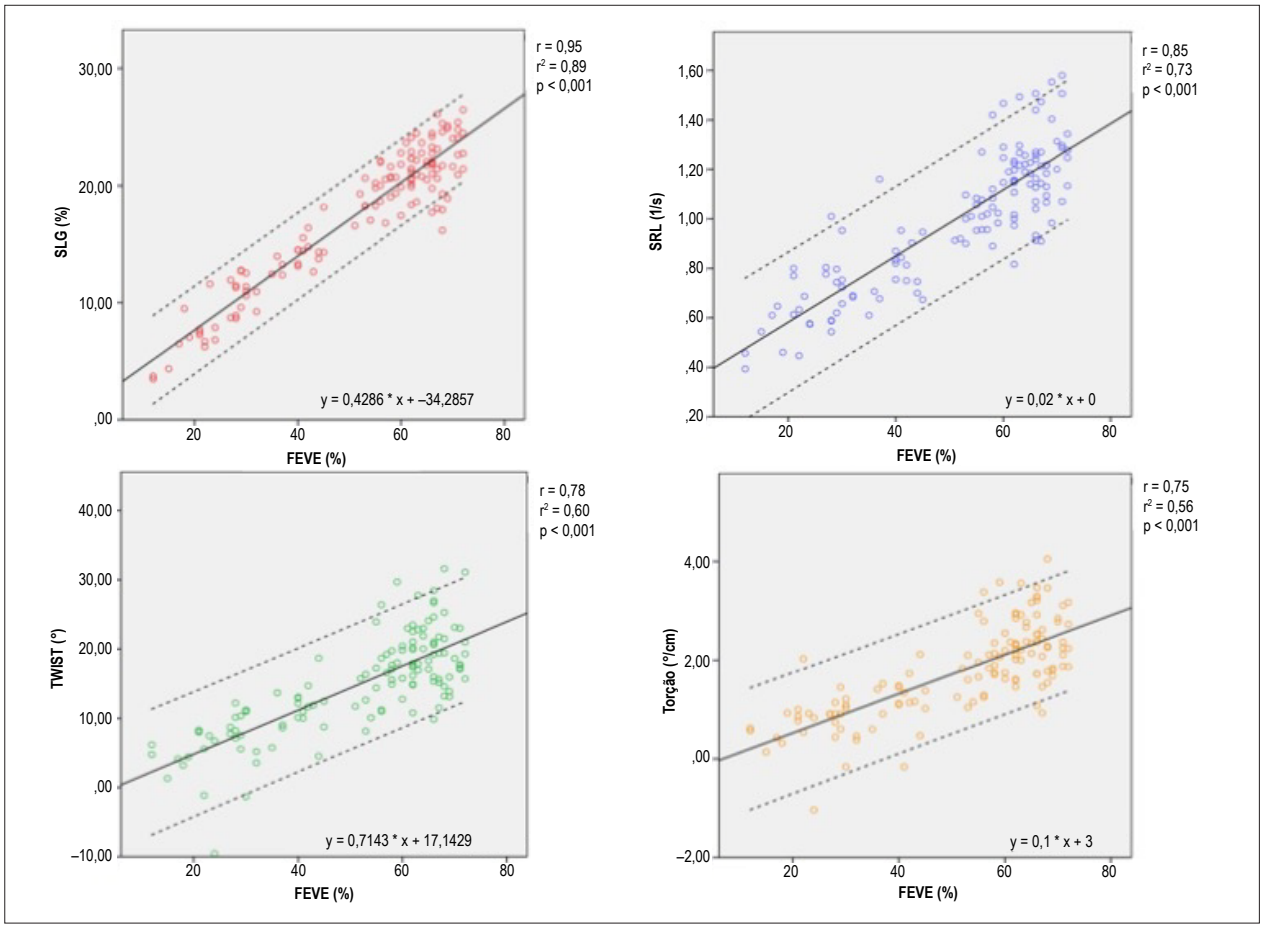


Figura 3 – *Correlação de diferentes parâmetros de contração do VE com FEVE (p < 0,001 para todas as correlações). SLG e SLGRs são exibidos em valores absolutos. FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; SLG: strain longitudinal global; SRL: strain rate longitudinal.*

Tabela 3 – Correlação entre FEVE e parâmetros de mecânica de contração do VE, de acordo com os níveis de comprometimento sistólico. Coeficiente de Pearson (r)

	FEVE > 0,55	FEVE 0.55 – 0,30	FEVE < 0,30
FEVE X SLG	– 0,40 *	– 0,88 *	– 0,82 *
FEVE X SRL	– 0,36 $^{\Delta}$	– 0,57 $^{¥}$	– 0,55 $^{\Phi}$
FEVE X Twist	0,13 $^{\Phi}$	0,44 $^{¥}$	0,34 $^{\Phi}$
FEVE X Torção	0,14 $^{\Phi}$	0,45 $^{¥}$	0,23 $^{\Phi}$

*FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; SLG: strain longitudinal global; SRL: strain rate longitudinal. * p < 0,001; $^{\Delta}$ p = 0,02; $^{¥}$ p = 0,03; $^{\Phi}$ p = NS*

A falta de análise de um movimento para fora do plano pode ter tido algum impacto no resultado final. Atualmente, o 3D-ST pode superar esse inconveniente.[19]

A subjetividade da ecocardiografia pode trazer vieses de quantificação. Isto é exemplificado quando se refere ao nível de "corte" do VE no seu eixo curto. Marcos anatômicos foram seguidos para tentar padronizar os níveis, como a valva mitral para o nível basal e os músculos papilares para o nível médio. No entanto, para o segmento apical, não há marcador anatômico e pequenas variações no nível de aquisição de imagem podem levar a valores distorcidos. Para excluir este fato, estabelecemos outro critério: uma identificação visual de, pelo menos, uma tendência de rotação do ápice (diferenciando-se do nível médio do VE).

Conclusões

O SLG do ventrículo esquerdo tem forte correlação positiva com o parâmetro clássico de fração de ejeção, especialmente em casos com comprometimento sistólico do VE. O SRL também demonstrou uma boa correlação. A utilidade clínica destes dados baseia-se especialmente nos casos de valores limite inferiores da FEVE (0,50-0,55), existindo uma possibilidade de disfunção ventricular sistólica. SLG incrementa a análise da função sistólica do VE. Por outro lado, apesar de ser a pedra angular da mecânica do VE, o *twist* e a torção têm uma correlação mais fraca com a ejeção do VE, quando comparados ao SLG.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, redação do manuscrito e revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Lima MSM, Villarraga HR, Mathias Junior W, Tsutsui JM; Obtenção de dados: Lima MSM, Abduch MCD, Lima MF, Cruz CBBV, Sbano JCN; Análise e interpretação dos dados e obtenção de financiamento: Lima MSM, Tsutsui JM; Análise estatística: Lima MSM, Villarraga HR.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela FAPESP.

Vinculação acadêmica

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

Referências

1. Langeland S, D'Hooge J, Wouters PF, Leather HA, Claus P, Bijnens B, et al. Experimental validation of a new ultrasound method for the simultaneous assessment of radial and longitudinal myocardial deformation independent of insonation angle. Circulation. 2005;112(14):2157-62.
2. Helle-Valle T, Crosby J, Edvardsen T, Lyseggen E, Amundsen BH, Smith HJ, et al. New noninvasive method for assessment of left ventricular rotation - Speckle tracking echocardiography. Circulation. 2005;112(20):3149-56.
3. Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E, et al. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography - Validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. J Am Coll Cardiol. 2006;47(4):789-93.
4. Edvardsen T, Helle-Valle T, Smiseth OA. Systolic dysfunction in heart failure with normal ejection fraction: Speckle-tracking echocardiography. Prog Cardiovasc Dis. 2006;49(3):207-14.
5. Notomi Y, Lysyansky P, Setser RM, Shiota T, Popovic ZB, Martin-Miklovic MG, et al. Measurement of ventricular torsion by two-dimensional ultrasound speckle tracking imaging. J Am Coll Cardiol. 2005;45(12):2034-41.
6. Becker M, Bilke E, Kuehl H, Katoh M, Kramann R, Franke A, et al. Analysis of myocardial deformation based on pixel tracking in two dimensional echocardiographic images enables quantitative assessment of regional left ventricular function. Heart. 2006;92(8):1102-8.
7. Opdahl A, Helle-Valle T, Remme EW, Vartdal T, Pettersen E, Lunde K, et al. Apical rotation by speckle tracking echocardiography: A simplified bedside index of left ventricular twist. J Am Soc Echocardiogr. 2008;21(10):1121-8.
8. Kim H-K, Sohn D-W, Lee S-E, Choi S-Y, Park J-S, Kim Y-J, et al. Assessment of left ventricular rotation and torsion with two-dimensional speckle tracking echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2007;20(1):45-53.
9. Bansal M, Leano RL, Marwick TH. Clinical assessment of left ventricular systolic torsion: Effects of myocardial infarction and ischemia. J Am Soc Echocardiogr. 2008;21(8):887-94.
10. Park S-J, Miyazaki C, Bruce CJ, Ommen S, Miller FA, Oh JK. Left ventricular torsion by two-dimensional speckle tracking echocardiography in patients with diastolic dysfunction and normal ejection fraction. J Am Soc Echocardiogr. 2008;21(10):1129-37.
11. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2015;28(1):1-39.
12. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, et al. Definitions for a Common Standard for 2D Speckle Tracking Echocardiography: Consensus Document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to Standardize Deformation Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2015;16(1):1-11.
13. Weidemann F, Jamal F, Sutherland GR, Claus P, Kowalski M, Hatle L, et al. Myocardial function defined by strain rate and strain during alterations in inotropic states and heart rate. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2002;283(2): 792-9.
14. Reant P, Barbot L, Touche C, Dijos M, Arsac F, Pillois X, et al. Evaluation of global left ventricular systolic function using three-dimensional echocardiography speckle-tracking strain parameters. J Am Soc Echocardiogr. 2012;25:68-79.
15. Hayat D, Kloeckner M, Nahum J, Ecochard-Dugelay E, Dubois-Rande JL, Jean-Francois D, et al. Comparison of real-time three-dimensional speckle tracking to magnetic resonance imaging in patients with coronary heart disease. Am J Cardio.l 2012;109(2):180-6.
16. Kleijn SA, Brouwer WP, Aly MF, Russel IK, de Roest GJ, Beek AM, et al. Comparison between three-dimensional speckle-tracking echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging for quantification of left ventricular volumes and function. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2012;13(10):834-9.
17. Cho GY, Marwick TH, Kim HS, Kim MK, Hong KS, Oh DJ. Global 2-dimensional strain as a new prognosticator in patients with heart failure.J Am Coll Cardiol. 2009;54(7):618-24.
18. Maffessanti F, Nesser HJ, Weinert L, Steringer-Mascherbauer R, Niel J, Gorissen W, et al. Quantitative evaluation of regional left ventricular function using three-dimensional speckle tracking echocardiography in patients with and without heart disease. Am J Cardiol. 2009;104(12):1755-62.
19. Jasaityte R, Heyde B, D'hooge J. Current state of three-dimensional myocardial strain estimation using echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2013;26(1):15–28.

Impacto do Uso de Diferentes Critérios Diagnósticos na Prevalência de Dislipidemia em Gestantes

Impact of the Use of Different Diagnostic Criteria in the Prevalence of Dyslipidemia in Pregnant Women

Alina Coutinho Rodrigues Feitosa,[1,2,3] Luciana Tedgue Barreto,[3] Isabela Matos da Silva,[3] Felipe Freire da Silva,[3] Gilson Soares Feitosa Filho[3]

Maternidade Professor José Maria de Magalhães Neto;[1] Hospital Santa Isabel da Santa Casa de Misericórdia da Bahia;[2] Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública,[3] Salvador, BA – Brasil

Resumo

Fundamento: Durante a gestação ocorrem, fisiologicamente, elevações do colesterol total (CT) e triglicerídios (TG). Alguns autores definem dislipidemia (DLP) gestacional quando as concentrações de CT, LDL e TG são superiores ao percentil 95 (P95%) e de HDL, inferiores ao percentil 5 (P5%) para a idade gestacional.

Objetivo: Comparar a prevalência da DLP em gestantes conforme critério por percentis com o da V Diretriz Brasileira de Dislipidemia e avaliar a associação com desfechos materno-fetais.

Métodos: Gestantes com patologias de alto risco, idade entre 18 a 50 anos, e, pelo menos um perfil lipídico durante a gestação foram classificadas quanto à presença de DLP por dois critérios. Dados clínicos e laboratoriais das mães e neonatos foram avaliados.

Resultados: Estudou-se 433 gestantes com idade de 32,9 ± 6,5 anos. A maioria (54,6%) teve o perfil lipídico coletado no terceiro trimestre. A prevalência de quaisquer das alterações lipídicas, conforme os critérios da Diretriz Nacional, foi de 83,8%: CT ≥ 200 mg/dL foi encontrado em 49,9%; LDL ≥ 160 mg/dL, em 14,3%, HDL ≤ 50 mg/dL em 44,4% e TG ≥ 150 mg/dL, em 65,3%. Quaisquer das alterações lipídicas pelo critério dos percentis foi encontrada em 19,6%: sendo que elevação superior ao P95% para CT foi encontrada em 0,7%; para LDL, em 1,7%; para TG, em 6,4% e inferiores ao P5% para o HDL em 13%. A frequência das comorbidades: hipertensão, diabetes, tabagismo, obesidade e pré-eclâmpsia foi semelhante entre as gestantes quando se comparou DLP pelos dois critérios.

Conclusão: A prevalência de DLP na gestação variou significativamente conforme o critério utilizado, entretanto nenhum demonstrou superioridade na associação com comorbidades. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(1):30-38)

Palavras-chave: Dislipidemias / diagnóstico; Gestação de Alto Risco; Complicações na Gravidez; Lipídeos; Prevalência.

Abstract

Background: *There is a physiologic elevation of total cholesterol (TC) and triglycerides (TG) during pregnancy. Some authors define dyslipidemia (DLP) in pregnant women when TC, LDL and TG concentrations are above the 95th percentile (p95%) and HDL concentration is below the 5th percentile (P5%) for gestational age (GA).*

Objective: *To compare the prevalence of DLP in pregnant women using percentiles criteria with the V Brazilian Guidelines on Dyslipidemia and the association with maternal and fetal outcomes.*

Results: *Pregnant women with high-risk conditions, aged 18-50 years, and at least one lipid profile during pregnancy was classified as the presence of DLP by two diagnostic criteria. Clinical and laboratorial data of mothers and newborns were evaluated.*

Conclusion: *433 pregnant women aged 32.9 ± 6.5 years were studied. Most (54.6%) had lipid profile collected during third trimester. The prevalence of any lipid abnormalities according to the criteria of the National Guidelines was 83.8%: TC ≥ 200 mg/dL was found in 49.9%; LDL ≥ 160 mg/dL, in 14.3%, HDL ≤ 50 mg/dL in 44.4% and TG ≥ 150 mg/dL in 65.3%. Any changes of lipid according to percentiles criteria was found in 19.6%: elevation above the P95% for TC was found in 0.7%; for LDL, 1.7%; for TG 6.4% and HDL lower than the P5% in 13%. The frequency of comorbidity: hypertension, diabetes, smoking, obesity and preeclampsia was similar among pregnant women when DLP was compared by both criteria.*

Conclusion: *The prevalence of DLP during pregnancy varies significantly depending on the criteria used, however none demonstrated superiority in association with comorbidities. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(1):30-38)*

Keywords: *Dyslipidemias / diagnosis; Pregnancy / high-risk; Pregnancy Complications; Lipids; Prevalence.*

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

Correspondência: Luciana Tedgue Barreto •
Alameda dos Sombreiros, nº 1050, Caminho das Árvores. CEP 41820-420, Salvador, BA – Brasil
E-mail: lucianatbarreto@gmail.com
Artigo recebido em 03/07/2016, revisado em 28/11/2016, aceito em 24/02/2017

DOI: 10.5935/abc.20170070

Introdução

Lípides e lipoproteínas modificam-se na gestação em função de interações entre fatores genéticos, energéticos e hormonais. A hiperlipidemia gestacional é fisiológica e resulta do aumento na resistência à insulina, síntese de lipoproteínas e lipólise no tecido adiposo que mobilizam gorduras para servir como substrato energético para o crescimento fetal.[1-4]

A maioria das gestantes apresenta aumento de triglicérides (TG) no terceiro trimestre, das lipoproteínas de alta densidade (HDL) na segunda metade da gestação e elevações das lipoproteínas de densidade intermediária (IDL) e baixa (LDL) progressivas ao longo dos trimestres.[5]

No último trimestre o colesterol total (CT) pode aumentar em 25 a 50% e o TG, em 200 a 400%.[6,7]A dislipidemia (DPL) na gestação caracteriza-se por concentrações de TG e CT superiores ao percentil 95 e de HDL inferiores ao percentil 5[8] e esta definição difere da usada para adultos segundo o *Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults* (NCEP)[9] utilizado na V Diretriz Brasileira. Diversos pesquisadores avaliaram os lípides na gestação utilizando o critério dos percentis[5,10-14] e valores de referência por trimestre foram estabelecidos.[2]

A hiperlipidemia gestacional está associada a morbidades metabólicas como obesidade[15,16] e diabetes gestacional[1,6] e é fator de risco para pancreatite aguda,[17] pré-eclâmpsia[3,15,18,19] e parto pré-termo.[18,20] Hipertrigliceridemia no final da gestação associa-se ao desenvolvimento de DLP nas décadas posteriores ao parto[2,8] e a prole tem maior risco de nascer grande para a idade gestacional[21] e de ter aterosclerose na vida adulta.[22-25]

Embora a gravidez seja reconhecida como potencial causa de DLP,[26] o perfil lipídico não faz parte da rotina de exames obstétricos.[27] A ausência de consenso a respeito dos valores de referência por trimestre, a falta de padronização do critério para diagnóstico, a ausência de determinação dos grupos de risco e de evidências que demonstrem o impacto do tratamento da DLP na gestação limitam a realização do rastreamento.

Em população de gestantes de alto risco, comparamos a prevalência da DLP definida pelos critérios da V Diretriz Brasileira de Dislipidemia com os critérios específicos para a gestação. Avaliamos, também, a concordância entre os critérios e a relação entre o perfil lipídico materno com desfechos materno-fetais.

Métodos

População do estudo

A população de estudo foram gestantes com idade entre 18 a 50 anos acompanhadas no ambulatório de endocrinopatias na gestação da Maternidade Professor José Maria de Magalhães Neto (MPJMMN) da Santa Casa da Bahia entre abril de 2010 e março de 2014. Eram elegíveis as que tivessem pelo menos uma avaliação de perfil lipídico durante a gestação analisada em único laboratório e parto na MPJMMN. Os dados demográficos, clínicos, obstétricos, laboratoriais e do parto foram obtidos dos prontuários. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa local.

Mensuração de lípides

As amostras de sangue foram coletadas após jejum de 12 horas. As concentrações plasmáticas do colesterol total, HDLc e TG foram determinadas pelo método enzimático colorimétrico automatizado e o colesterol de LDL foi mensurado pelo método cinético automatizado. Nas gestantes em que havia mais de um lipidograma coletado durante a gestação, foi considerado para análise o primeiro exame realizado. Menos da metade teve mais que um lipidograma na gestação. Fizeram, respectivamente, dois, três e quatro lipidogramas durante a gravidez: 109 (25,2%), 31 (7,2%) e 6 (1,4%). A idade gestacional (IG) em semanas no momento da coleta de sangue foi obtida a partir estimativa da idade gestacional durante a primeira ultrassonografia (USG). Nas pacientes em que a primeira USG não estava disponível, estimou-se a IG na data da coleta do lipidograma pela data da última menstruação.

Definição de dislipidemia na gestação

A prevalência de dislipidemia foi avaliada considerando-se duas definições: 1. "Critério dos percentis" quando houvesse elevação das concentrações de CT, LDL-c e TG superiores ao percentil 95 e de HDL-c inferiores ao percentil 5 para a idade gestacional.[5] Os valores de normalidade em gestantes no primeiro, segundo, terceiro trimestres gestacional foram obtidos do estudo de Piechota e Staszewski[2] e estão disponíveis na tabela 1. 2. "Critério da V Diretriz Brasileira de Dislipidemia" quando o CT, LDL e TG fossem, respectivamente, superiores a 200 mg/dl, 160 mg/dl e 150 mg/dl, o HDL-c, inferior a 50 mg/dl.[28] Foi caracterizada como portadora de dislipidemia a gestante em que pelo menos uma fração lipídica estivesse alterada.

Ganho de peso materno

O ganho de peso pela gestante foi categorizado como abaixo, dentro ou acima do alvo de acordo com o recomendado pelo *Institute of Medicine,*[29] que orienta diferentes intervalos de ganho de peso de acordo com o IMC pré-gestacional.

Desfechos neonatais

Neonatos foram classificados como pequenos para a idade gestacional (PIG) quando o peso ao nascer foi inferior ao percentil 10 e grandes para a idade gestacional (GIG) quando o peso foi superior ao percentil 90 para a idade gestacional e sexo. A referência utilizada foi a população brasileira de Pedreira et al.[30]

A prematuridade foi definida como idade gestacional ao nascer entre 24 a 36 semanas e 06 dias de gestação. Os neonatos prematuros foram classificados segundo graus de severidade da prematuridade em: pré-termo extremo (< 31 semanas), pré-termo moderado (31 a 33 semanas e 6 dias) e pré-termo tardio (4 a 36 semanas e 6 dias). A datação da gestação foi estabelecida por meio da primeira USG e pelo Capurro somático. Nos casos em que a primeira USG não estava disponível (0,81%), estimou-se a IG ao nascer pela DUM e pelo Capurro somático.

Tabela 1 – Percentis 95 para CT, LDLc e TG e 5 para HDLc em mg/dl segundo Piechota e Staszekski[2]

Período	CT (mg/dl)	LDLc (mg/dl)	HDLc (mg/dl)	TG (mg/dl)
Fora da gestação	251	167	34	171
1° Trimestre	277	186	35	175
2° Trimestre	319	217	42	254
3° Trimestre	380	250	40	414

CT: colesterol total; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade; TG: triglicerídios.

Análise estatística

Os dados foram analisados para caracterizar a normalidade da distribuição pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Variáveis contínuas com distribuição normal foram apresentados como média ± desvio-padrão e, para as distribuições não-normais, como mediana e intervalo interquartil. As variáveis categóricas foram reportadas em valores absolutos e percentuais. Os sujeitos da pesquisa foram categorizados como portadores de dislipidemia por cada um dos dois critérios e as diferenças estatísticas entre variáveis contínuas foram obtidas por meio do teste *t* de Student não pareado quando as variáveis tinham distribuição normal ou pelo U de *Mann-Whitney* quando tinham distribuição não-paramétrica. A associação entre os dados laboratoriais de lípides e frações, cuja distribuição foi não normal, com variáveis clínicas: idade gestacional ao parto, peso do neonato e ganho de peso materno foram investigadas por meio dos testes de correlação de *Spearman*. A concordância entre os dois critérios definidores de dislipidemia foi avaliada pelo índice Kappa. Curvas ROC foram criadas, duas nas quais a variável de teste foi o critério de dislipidemia por percentis (curvas A e B) e duas (curvas C e D) com o critério da diretriz, para determinar a acurácia em predizer os desfechos dicotômicos de peso do neonato superior ao percentil 90% e idade gestacional ao nascer igual ou inferior a 37 semanas. Calculamos a área sob a curva e o intervalo de confiança de 95%. Valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significante. Todas as análises foram feitas no programa SPSS versão 13.

Resultados

Foram avaliadas 433 gestantes com idade média de 32,9 ± 6,4 anos e idade gestacional média de 24,8 ± 7,6 semanas. O principal motivo de encaminhamento para o ambulatório de doenças endócrinas na gestação foi o diabetes, que representou 84,8% dos casos, doenças tireoidianas foram responsáveis por 6,9% dos encaminhamentos e 43,2% eram hipertensas. As características clínicas e demográficas da população estão na Tabela 2.

Dislipidemia por elevação do CT, LDLc e TG ou redução do HDLc foi 4,3 vezes mais frequente quando se considerou dislipidemia pelo critério da V Diretriz Brasileira de Dislipidemia em relação ao critério dos percentis (83,8 vs. 19,6%). Os 85 casos de dislipidemia identificados pelo critério dos percentis estavam em meio aos 363 casos identificados pelo critério da V diretriz. A alteração lipídica mais encontrada foi a redução do HDLc, conforme o critério dos percentis e a elevação dos triglicérides, conforme o critério da V diretriz (Tabela 3). Além disso, houve aumento da frequência de quaisquer das alterações lipídicas com a progressão dos trimestres (Figuras 1 e 2).

A frequência das comorbidades HAS, DM, tabagismo, obesidade e pré-eclâmpsia prévia foi semelhante quando comparadas com as gestantes sem dislipidemia por quaisquer dos critérios. O CT (190 vs. 206 mg/dl, $p = 0,005$) e HDLc (39 vs. 51 mg/dl, $p = < 0,0001$) foram menores nas portadoras de dislipidemia pelo critério dos percentis enquanto a concentração de TG foi significativamente maior (224 vs. 191 mg/dl, $p = 0,002$). Não houve correlações entre o colesterol e frações com a idade gestacional ao parto e peso do neonato. O colesterol total e LDL estiveram inversamente relacionados com o ganho de peso materno ($r = –0,173$, $p = 0,003$ e $r = –0,177$, $p = 0,003$, respectivamente).

A concordância entre os dois critérios definidores de dislipidemia foi de 0,09 (Kappa). Todas as gestantes com dislipidemia pelo critério dos percentis estavam contidas nas identificadas pelo critério da diretriz, entretanto 80,2% das gestantes sem dislipidemia pelo critério dos percentis eram dislipidêmicas pela Diretriz Brasileira. A área sob a curva (AUC) ROC para peso ao nascer e idade gestacional revelaram falta de acurácia de ambos os critérios de dislipidemia para predizer o risco de macrossomia e prematuridade: dislipidemia pelo critério da Diretriz Nacional, AUC 0,49 (IC 95% 0,39 a 0,58) para peso ao nascer e 0,51 (IC 95% 0,43 a 0,59) para idade gestacional ao nascimento; dislipidemia pelo critério dos percentis, AUC 0,49 (IC 95% 0,4 a 0,59) para peso ao nascer e 0,47 (IC 95% 0,44 a 0,60) para idade gestacional ao nascer, conforme Figura 3.

Discussão

O presente estudo revelou, numa população de gestantes portadoras de patologias de alto risco gestacional, que a frequência do diagnóstico de dislipidemia pelo critério da V diretriz brasileira foi maior que a identificada pelo critério dos percentis e que nenhum dos critérios foi capaz de predizer risco de macrossomia e prematuridade na prole de gestantes afetadas. Estes achados evidenciam o impacto da utilização de critérios diferentes na determinação da prevalência de uma mesma doença, entretanto a falta da associação entre a presença de dislipidemia e desfechos fetais gera questionamentos sobre a importância clínica da detecção da dislipidemia na gestação pelos critérios avaliados neste estudo.

Tabela 2 – Características clínicas e demográficas da população geral categorizada de acordo com a presença de qualquer alteração lipídica segundo os critérios de percentis e o da V diretriz brasileira (n = 433, resultados expressos em média, desvio padrão, mediana e variação interquartil)

	Geral n = 433	Dislipidemia Critério dos percentis n = 85	Dislipidemia Critério da diretriz n = 363	Sem dados	p
Idade§	32,9 ± 6,5 33,1 (28,5–37,9)	31,9 ± 6,4 32,0 (27,6–37,5)	32,9 ± 6,4 33,1 (28,7–37,9)	0	0,1
Primigesta (%)	24,7%	31,0%	25,7%	44	0,19
n por trimestre (1°, 2° e 3°)	23/173/237 5,4/40,0/54,6%	4/34/47 4,7/40,0/55,3%	14/130/219 3,9/35,8/60,3%	0	
IMC pré-gestacional§ (kg/m^2)	30,1 ± 6,5 29,7 (25,4–34,2)	29,0 ± 6,9 27,4 (23,4–32,5)	30,3 ± 6,5 30,1 (25,9–34,3)	108	0,09
HAS prévia (%)	167 (43,2%)	27 (38,6%)	141 (43,4%)	46	0,41
DM (%)	323 (84,8%)	57 (82,6%)	275 (85,7%)	52	0,39
DLP prévia (%)	80 (21,0%)	19 (27,9%)	69 (21,6%)	52	0,1
Tabagismo (%)	9 (2,4%)	3 (4,4%)	8 (2,5%)	51	0,25
Pré-eclâmpsia prévia (%)	42 (14,0%)	7(14,9%)	36 (1,4%)	133	0,86
Parto prematuro prévio (%)	89 (20,6%)	18 (21,2%)	70 (19,3%)	0	0,58
Tipo parto (vaginal)	152 (35,1%)	31 (36,5%)	133 (36,6%)	0	0,92
CT (mg/dl) ¶	204,0 ± 83,1 199,0 (169,0–229,0)	212,8 ± 167,9 190,0 (151,0–235,0)	211,2 ± 88,2 206,1 (175,0–235,3)	6	0,005
LDLc (mg/dl) ¶	109,7 ± 42,8 105,0 (81,2–131,0)	115,2 ± 61,1 104,0 (71,0–151,0)	114,9 ± 43,6 111,0 (85,0–136,0)	22	0,22
HDLc (mg/dl) ¶	55,2 ± 15,1 54,0 (45,0–63,2)	40,9 ± 13,0 39,0 (35,0–45,8)	53,7 ± 15,4 51,0 (44,0–62,8)	11	< 0,0001
TG (mg/dl) ¶	199,9 ± 176 176,0 (136,0–229,0)	296,6 ± 664,2 224,0 (152,0–272,0)	215,8 ± 327,8 191,0 (152,0–237,0)	12	0,002
IG no parto (semanas) ¶	37,5 ± 3,0 38,0 (37,0–39,0)	37,4 ± 2,6 38,0 (37,0–39,0)	37,6 ± 2,9 38,0 (37,0–39,0)	0	0,15
Peso neonato (g) ¶	3187 ± 852 3325 (2794–3677)	3183 ± 792 3335 (2785–3695)	3195 ± 806 3325 (2812–3686)	0	0,94
HbA1c (g/dl) ¶	6,3 ± 1,7 6,0 (5,3–7,2)	6,7 ± 1,9 6,5 (5,4–7,9)	6,3 ± 1,6 6,0 (5,3–7,1)	141	0,09
Ganho de peso (kg) §	8,8 ± 8,3 8,6 (3,7–13,3)	7,9 ± 8,2 8,3 (1,1–14,2)	8,6 ± 8,2 8,7 (3,6–13,6)	136	0,46
Adequação do IMC B/I/A*	112/85/97 38,1/28,9/33	22/12/16 44,0/24,0/32%	92/69/84 37,6/28,2/34,3	139	

*IMC: índice de massa corporal; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; DLP: dislipidemia; IG: idade gestacional no parto. CT: colesterol total; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade; TG: triglicerídios.*Adequação do peso conforme Institutes of Medicine (IOM). B: baixo; I: ideal; A: alto. Para os valores de p: comparou-se os grupos de acordo com a presença de dislipidemia considerando-se os dois critérios, quando a distribuição foi normal, usou-se o teste t de Students§; quando a distribuição não paramétrica, usou-se o teste U de Mann Whitney¶.*

A motivação para comparar dois critérios diagnósticos para a definição de dislipidemia na gestação foi a falta de consenso sobre qual a melhor forma de diagnosticar a dislipidemia na gestação. A concordância entre os dois critérios foi pobre e isto explicou a diferença expressiva na prevalência.

A adoção de uma estratégia diagnóstica com instituição de pontos de corte e critérios definidores de uma doença não é uma tarefa simples. Nas patologias em que variáveis contínuas como lípides, pressão arterial e glicemias são utilizadas para diagnóstico, a escolha do melhor ponto de corte para determinar a enfermidade é frequentemente difícil.[31] Uma das estratégias utilizadas para estabelecer pontos de corte é a definição estatística baseada na frequência e distribuição da variável na população. Entretanto a determinação de ponto corte ótimo para um diagnóstico em caso de mensuração de variáveis contínuas depende do encontro de um valor que mantenha o equilíbrio entre os custos médicos, sociais e econômicos de se fazer o diagnóstico em pessoas sem risco substancial de efeitos adversos de uma doença e o de não diagnosticar aqueles sob risco real de danos pela doença.[32] Estabelecer o diagnóstico de uma doença por definição estatística nem sempre revela a associação com o risco e, desta forma, o valor do diagnóstico. Os pontos de cortes de glicemia para o diagnóstico do diabetes, por exemplo, foram justificados pela associação com o aumento dramático na prevalência de complicações microvasculares consideradas específicas para o diabetes[33] o que não foi determinado para lípides e maus desfechos maternos fetais.

Tabela 3 – Prevalência de dislipidemia de acordo com os dois critérios (n = 433)

Colesterol e frações	Critério dos percentis Prevalência geral n (%) Prevalência por trimestre n (%)	Critério da diretriz Prevalência geral n (%) Prevalência por trimestre n (%)	Sem dados
CT	3 (0,7) 0 (0); 2 (66,7); 1 (33,3)	213 (49,9) 4 (1,9); 67 (31,5);142 (66,7)	6
LDL	7 (1,7) 1(14,3); 1(14,3); 5(71,4)	40 (11) 0 (0); 13 (32,5); 27 (67,5)	22
HDL	55 (13) 1 (1,8); 18 (32,7); 36 (65,5)	161 (44,4) 12 (7,5); 51 (31,5); 98 (60,9)	11
TG	27 (6,4) 2 (7,4); 18 (66,7); 7 (25,9)	275 (65,3) 3 (1,1); 94 (34,2); 178 (64,7)	12
Qualquer alteração lipídica	85 (19,6) 4 (4,7); 34 (40); 47 (55,3)	363 (83,8) 14 (3,9); 130 (35,8); 219 (60,3)	22
Todas as alterações lipídicas	0 (0)	13 (3,6) 0(0); 2(15,4); 13(84,6)	22

CT: colesterol total; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade; TG: triglicerídios.

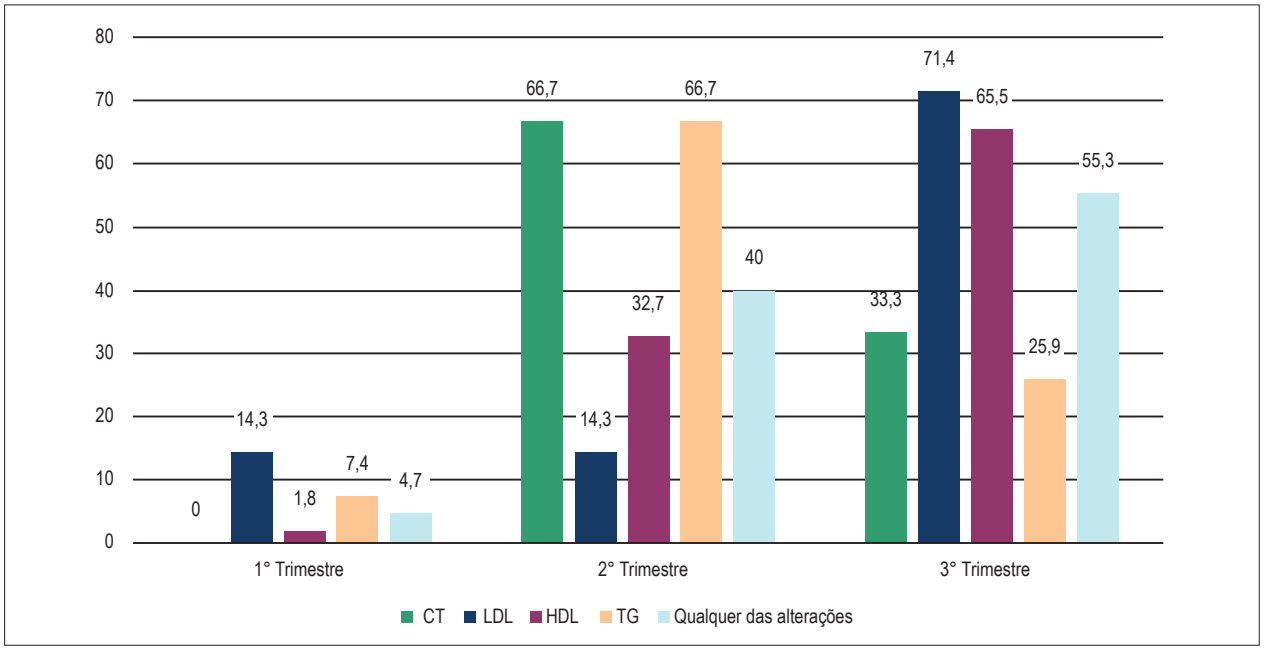


Figura 1 – *Prevalência da dislipidemia conforme critérios dos percentis. CT: colesterol total; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade; TG: triglicerídios.*

O uso do critério para definição da dislipidemia em adultos resultou em uma prevalência 4,3 vezes maior que a encontrada pelo critério dos percentis específicos para gestantes. No entanto, a frequência das comorbidades HAS, DM e pré-eclâmpsia prévia foi semelhante nas gestantes com dislipidemia por quaisquer dos critérios, quando comparadas as sem dislipidemia, não havendo, na população estudada, superioridade de um dos critérios para identificar gestantes sob maior risco. As áreas sob a curva ROC revelaram falta de acurácia em quaisquer dos critérios para estabelecer o maior risco de macrossomia e prematuridade. É sabido que a hipertrigliceridemia associa-se com diabetes gestacional e pré-eclâmpsia,[15] mas é desconhecido se a força da associação com as morbidades difere conforme o critério para dislipidemia, no entanto o presente estudo revelou não haver associação com ambos os critérios. Ao utilizar critérios diferentes para diagnosticar uma mesma doença, o resultado foi o encontro de prevalências diferentes que poderia ter gerado investigações adicionais, custos e terapias desnecessárias. A semelhante proporção das comorbidades pode ser explicada pela homogeneidade da população do presente estudo, constituída por gestantes com patologias de alto risco em que quase 90% eram portadoras de diabetes.

O presente estudo revelou que a prevalência da dislipidemia aumentou ao longo dos trimestres quando se utilizou o critério da V diretriz. Este achado é compatível com o comportamento fisiológico da hiperlipidemia gestacional

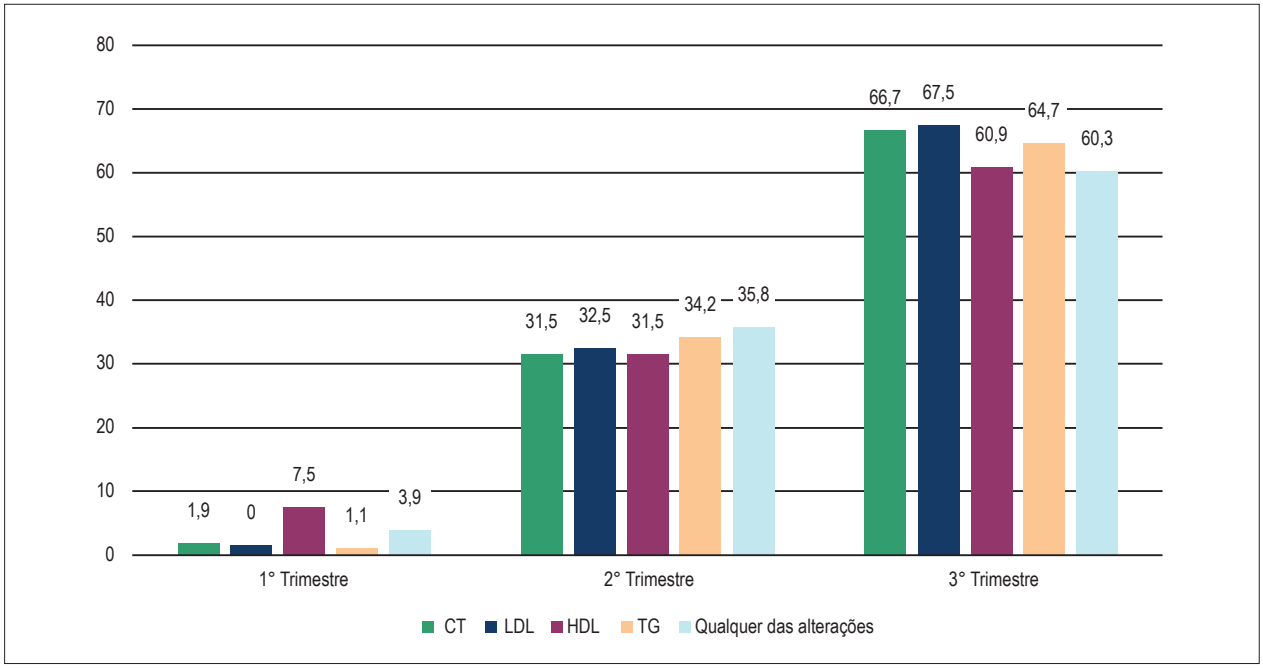


Figura 2 – *Prevalência da dislipidemia conforme critério da diretriz. CT: colesterol total; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade; TG: triglicerídios.*

e já foi demonstrado em diversos estudos.[34,35] No entanto a frequência de alterações lipídicas não foi progressiva com o avançar da gestação para o colesterol e TG quando se usou o critério dos percentis. É possível que o número limitado de pacientes com alterações nestas frações lipídicas tenha favorecido o acaso e não demostrado o comportamento fisiológico dos lípides para o critério dos percentis. Porém ao se analisar dislipidemia por qualquer alteração lipídica, aumentando o tamanho amostral para cada fração lipídica, verificamos que, para ambos os critérios, a dislipidemia foi mais frequente com o avançar dos trimestres.

Controvérsias e questionamentos a respeito de definições diferentes para a mesma doença são internacionais. Em relação à dislipidemia em grávidas, a comunidade científica clama por atenção e pesquisas sobre metabolismo lipídico na gestação.[3] O fato de não haver uma padronização do critério ideal, poderá resultar na escolha, pelo médico que assiste a gestante, de qualquer um dos critérios sem que tenha sido demonstrado o benefício do uso. Na ausência de evidências de pontos de corte que identifiquem o(s) possível(is) risco(s), parece razoável utilizar a estratégia da definição dos percentis baseada na frequência de distribuição dos lípides na gestação. Entretanto existem problemas que limitam a utilização do critério dos percentis: é necessário existir uma tabela de referência para lípides na gestação categorizada por trimestre para estabelecer os pontos de cortes para cada lípide e não há um padrão estabelecido e internacionalmente aceito. Há poucos estudos que reportam os valores de referência por trimestre[2,34,36] e nenhum no Brasil, ao nosso conhecimento. Há diversas publicações brasileiras que demonstram associações entre lípides e IMC,[37] sintomas depressivos,[38] mudanças na pressão,[39] risco de diabetes gestacional[40] sem, no entanto, utilizar pontos de corte para determinar o aumento de morbidades ou riscos específicos para a dislipidemia na gestação. O presente estudo demonstrou que as gestantes com dislipidemia definida pelos critérios da diretriz tinham maior CT e HDL e menores concentrações de TG que as gestantes com dislipidemia pelos critérios dos percentis, sugerindo que o critério da diretriz seleciona os casos de maior gravidade em relação a dislipidemia. Entretanto o estudo não mostrou superioridade de quaisquer dos critérios em relação a associação com outras morbidades maternas ou fetais levantando a questão do porquê diagnosticar uma doença que não modifica desfechos clínicos materno-fetais. Estes achados, no entanto, devem ser confirmados com maior número de gestantes e em gravidezes de baixo risco para definir a importância da dislipidemia na gestação e qual o critério diagnóstico utilizar.

Este trabalho apresenta, no entanto, algumas limitações. Trata-se de estudo unicêntrico com gestantes provenientes do estado da Bahia. A amostra avaliada é, presumivelmente miscigenada, entretanto, é conhecido que importantes diferenças populacionais ocorrem de acordo com a região do país e a Bahia é o estado com maior percentual de contribuição africana na ancestralidade.[41] Enquanto o impacto das diferenças étnicas/raciais na relação entre dislipidemia e taxas de doença cardiovascular carecem de determinação, negros e brancos não hispânicos são menos propensos a ter dislipidemia que asiáticos e mexicanos americanos[42] e não sabemos se o mesmo acontece na população brasileira. Os resultados do presente estudo, portanto, não permitem a generalização nacional ou internacional e a ausência de associação com desfechos clínicos pode ter sido resultado de influência racial e/ou limitado tamanho amostral.

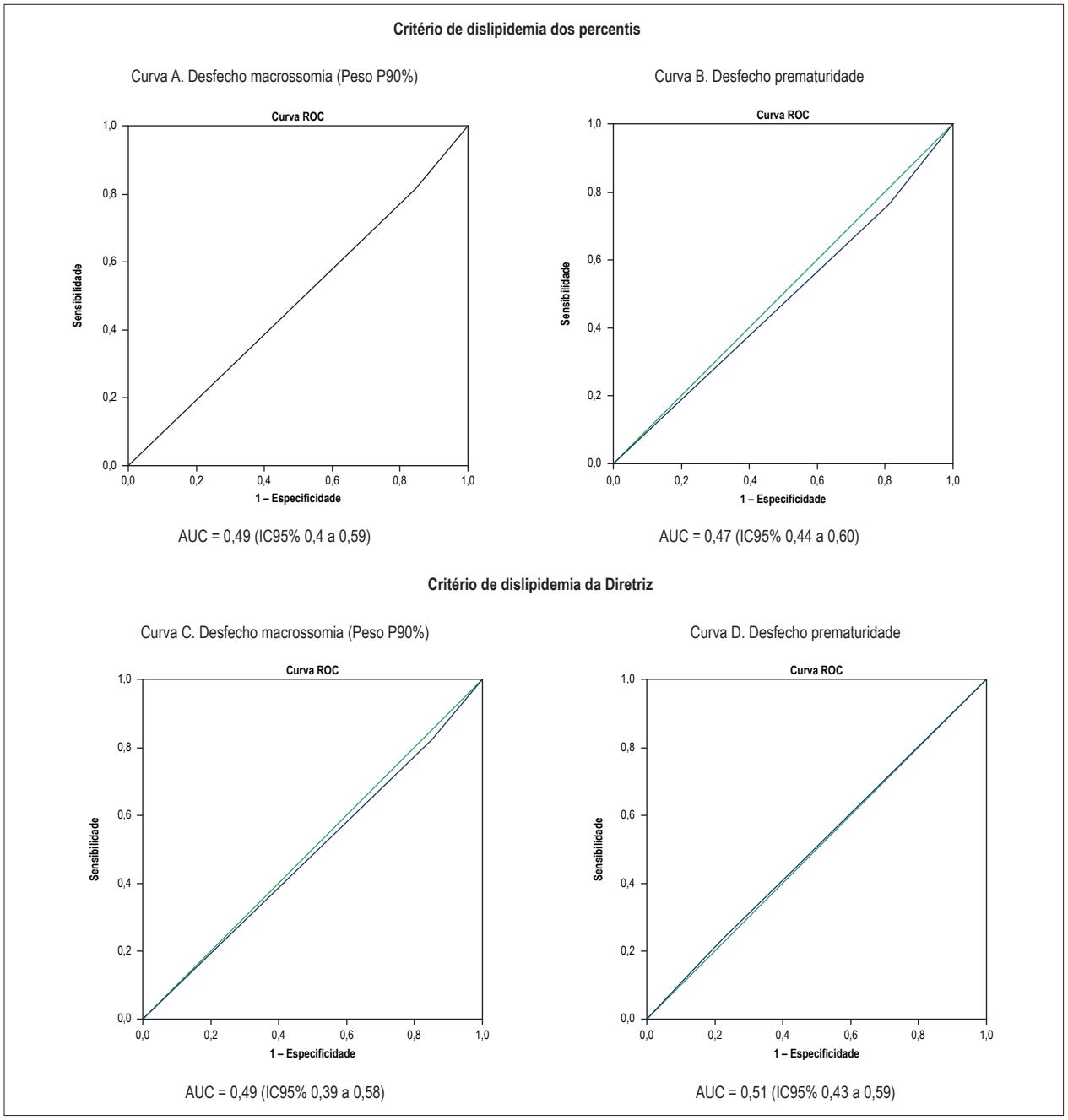


Figura 3 – *Curvas ROC dos desfechos fetais e dislipidemia pelos critérios dos Percentis e da Diretriz.*

A maioria das gestantes tinha apenas uma determinação do lipidograma e sabemos que as frações lipídicas, especialmente a concentração de triglicerídeos, sofrem alterações significativas a depender da alimentação, exercício e variações intra e inter ensaios laboratoriais. Apesar de reconhecer a possibilidade da influência de uma determinação isolada na redução da robustez dos achados, significativa parcela dos estudos observacionais que investigam associações entre dislipidemia e desfechos, o fazem com única determinação, de forma que o nosso estudo não difere do método comumente empregado em pesquisas nesta área. Todas as mensurações foram feitas em jejum de 12 horas, que é também, a forma mais utilizada na determinação do lipidograma e investigação de desfechos relacionados à dislipidemia.

A natureza transversal do estudo com coleta de dados em prontuário é uma limitação, na medida em que fatores de confusão poderiam ter sido negligenciados. A falta de reconhecimento e apropriada avaliação da influência dos fatores confundidores possivelmente interferem nos resultados. A maioria das gestantes investigadas era portadora de diabetes e obesidade, morbidades associadas à dislipidemia e não foi

estabelecida a contribuição independente de cada morbidade nos achados. Enquanto a limitação em estabelecer a relação causal por falta de prova da sequência temporal entre exposição ao fator de risco e desenvolvimento da doença é uma reconhecida desvantagem de estudos transversais, este tipo de estudo é importante para o cálculo de prevalência das doenças, principal foco do presente trabalho.

Conclusão

A prevalência de dislipidemia avaliada pelo critério da V diretriz brasileira de dislipidemia para adultos foi maior do que a prevalência identificada pelo critério dos percentis específicos da gestação sem, no entanto, demonstrar superioridade na associação com morbidades.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Feitosa ACR; Obtenção de dados: Feitosa ACR, Barreto LT, Silva IM, Silva FF; Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Feitosa ACR, Feitosa Filho GS; Análise estatística: Feitosa ACR, Barreto LT; Redação do manuscrito: Feitosa ACR, Barreto LT, Feitosa Filho GS.

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. Butte NF. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. Am J Clin Nutr. 2000;71(5 Suppl):1256S-61S.
2. Piechota W, Staszewski A. Reference ranges of lipids and apolipoproteins in pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1992;45(1):27-35.
3. Barrett HL, Deker Nitert M, McIntyre HD, Callaway LK. Normalizing metabolism e diabetic pregnancy: is it time to target lipids? Diabetes Care. 2014;37(5):1484-93.
4. Lain KY, Catalano PM. Metabolic changes in pregnancy. Clin Obstet Gynecol. 2007;50(4):938-48.
5. Knopp RH, Bergelin RO, Wahl PH, Walden OE, Chapman M, Irvine S. Population-based lipoprotein lipid reference values for pregnant women compared to nonpregnant women classified by sex hormone usage. Am J Obstet Gynecol. 1982;143(6):626-37.
6. Knopp RH, Warth MR, Carroll CJ. Lipid metabolism in pregnancy: changes in lipoprotein, triglycerides and cholesterol in normal pregnancy and the effects of diabetes mellitus. J Reprod Med. 1973;10:95-101.
7. Sattar N, Greer IA, Louden J, Lindsay G, McConnell M, Shepherd J, et al. Lipoprotein subfraction changes in normal pregnancy: threshold effect of plasma triglyceride on appearance of small, dense low density lipoprotein. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82(8):2483-91.
8. Montes A, Walden CE, Knopp RH, Cheung M, Chapman MB, Albers JJ. Physiologic and supraphysiologic increases in lipoprotein lipids and apoproteins in late pregnancy and postpartum. Possible markers for the diagnosis of "prelipemia". Arteriosclerosis. 1984;4(4):407-17.
9. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. Circulation. 2002;106(25):3143-421.
10. Potter JM, Nestek PJ. The hyperlipidemia of pregnancy in normal and complicated pregnancies. Am J Obstet Gynecol. 1979;133(2):165-70.
11. Ordovas JM, Pocovi M, Grande F. Plasma lipids and cholesterol esterification rate during pregnancy. Obstet Gynecol. 1984;63(1):20-5.
12. Oliver MF, Boyd GS. Plasma lipid and serum lipoprotein patterns during pregnancy and puerperium. Clin Sci. 1955;14(1):15-23.
13. Alvarez RR, Gaiser DF, Simkins DM, Smith EK, Bratvold GE. Serial studies of serum lipids in normal human pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1959;77(4):743-59.
14. Darmday JM, Postle AD. Lipid metabolism in pregnancy. Br J Obstet Gynaecol. 1982;89(3):211-5.
15. Wiznitzer A, Mayer A, Novack V, Sheiner E, Gilutz H, Malhotra A, et al. Association of lipid levels during gestation with preeclampsia and gestational diabetes mellitus: a population-based study. Am J Obstet Gynecol. 2009;201(5):482.e1-8.
16. Ramsey JE, Ferrell WR, Crawford L, Wallace AM, Greer IA, Sattar N. Maternal obesity is associated with dysregulation of metabolic, vascular, and inflammatory pathways. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(9):4231-7.
17. Dominguez-Munoz JE, Malfertheiner P, Ditschuneit HH, Blanco-Chavez J, Uhl W, Büchler M, et al. Hyperlipidemia in acute pancreatitis: relationship with etiology, onset, and severity of the disease. Int J Pancreatol. 1991;10(3-4):261-7.
18. Vrijkotte TG, Krukziener N, Hutten BA, Vollebregt KC, van Eijsden M, Twickler MB, et al. Maternal lipid profile during early pregnancy and pregnancy complications and outcomes: the ABCD study. J Endocrinol Metab. 2012;97(11):3917-25.
19. Spracklen CN, Smith CJ, Saftias AF, Robinson JG, Ryckman KK. Maternal hyperlipidemia and the risk of preeclampsia: a metanalysis. Am J Epidemiol. 2014;180(4):346-58.
20. Mudd LM, Holzman CB, Catov JM, Senagore PK, Evans RW. Maternal lipids at mid-pregnancy and the risk of preterm delivery. Acta Obstet Gynecol Scand. 2012;91(6):726-35.
21. Son GH, Kwon JY, Kim YH, Park YW. Maternal serum triglycerides as predictive factors for large-for-gestational age newborns in women with gestational diabetes mellitus. Acta Obstet Gynecologica Scandinavica 2010; 89: 700-4.
22. Herrera E. Lipid metabolism in pregnancy and its consequences in the fetus and newborn. Endocrine. 2002;19(1):43-55.

23. Palinski W, Napoli C. The fetal origins of atherosclerosis: maternal hypercholesterolemia, and cholesterol-lowering or antioxidant treatment during pregnancy influence in utero programming and postnatal susceptibility to atherogenesis. FASEB J. 2002;16(11):1348-60.

24. Napoli C, Dármieno FP, Macini FP, Postiglione A, Witztum JL, Palumbo G, et al. Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced maternal hypercholesterolemia: intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. J Clin Invest. 1997;100(11):2680-90.

25. Gunderson EP, Lewis CE, Murtaugh MA, Quesemberry CP, Smith West D, Sidney S. Long-term plasma lipid changes associated with a first birth: the coronary artery risk development in young adults study. Am J Epidemiol. 2004;159(11):1028-39.

26. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, Goldberg IJ, Sacks F, Murad MH, et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an endocrine socity clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(9):2969-89.

27. Assistência Pré-Natal - Manual de orientação. Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia; 2016.

28. 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.

29. Institute of Medicine (US) and National Research Council (US) Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines; Rasmussen KM, Yaktine AL (Editors). Weight gain during pregnancy: reeexamining the guidelines. Washington (DC): National Academies Press; 2009.

30. Pedreira CE, Pinto FA, Pereira SP, Costa ES. Padrões de peso ao nascimento por idade gestacional no Brasil. An Acad Bras Ciênc. 2011;83(2):619-25.

31. Jekel JK, Katz DL, Elmore JG, Wild DM. Epidemiology, biostatistics and preventive medicine. 3rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007. p. 105-19.

32. Knower WC. Screening for NIDDM: opportunities for detection, treatment, and prevention. Diabetes Care. 1994;17(5):445-50.

33. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 1997;20(7):1183-97.

34. Lippi G, Albiero A, Montagnana N, Salvagno GL, Scevaralli S, Franchi M, et al. Lipid and lipoprotein profile in physiological pregnancy. Clin Lab. 2007;53(3-4):173-7.

35. Alvarez JJ, Montelongo A, Iglesias A, LAsuncion MA, Herrera E. Longitudinal study on lipoprotein profile, high density lipoprotein subclass, and postheparin lipases during gestation in women. J Lipid Res. 1996;37(2):299-308.

36. Knopp RH, Bonet B, Lasunción MA, Montelongo H, Herrera E. Lipoprotein metabolism in pregnancy. In: Herrera E, Knopp RH. Perinatal Biochemistry. Washington: CRC Press; 1992. p. 19-52.

37. Farias DR, Franco-Sena AB, Vilela AA, Lepsch J, Mendes RH, Kac G. Lipid changes throughout pregnancy according to pre-pregnancy BMI: results from a prospective cohort. BJOG. 2016;123(4):570-8.

38. Teofilo MM, Farias DR, Pinto TJ, Vilela AA, Vaz Idos S, Nardi AE, et al. HDL-cholesterol concentrations are inversely associated with Edinburgh Postnatal Depression Scale scores during pregnancy: results from a Brazilian cohort study. J Psychiatr Res. 2014;58:181-8.

39. Farias DR, Franco-Sena AB, Rebelo F, Schlussel MM, Salles GF, Kac G. et al. Total cholesterol and leptin concentrations are associated with prospective changes in systemic blood pressure in healthy pregnant women. J Hypertens. 2014;32(1):127-34.

40. Santos-Weiss IC, Réa RR, Fadel-Picheth CM, Rego FG, Pedrosa Fde O, Gillery P, et al. The plasma logarithm of the triglyceride/HDL-cholesterol ratio is a predictor of low risk gestational diabetes in early pregnancy. Clin Chim Acta. 2013;418:1-4.

41. de Moura RR, Coelho AV, Balbino Vde Q, Crovella S, Brandão LA. Meta-analysis of Brazilian genetic admixture and comparison with other Latin America countries. Am J Hum Biol. 2015;27(5):674-80.

42. Frank ATH, Zhao B, Jose PO, Azar KM, Fortmann SP, Palaniappan LP. Racial/ethnic differences in dyslipidemia patterns. Circulation. 2014;129(5):570-9.

Lançamento

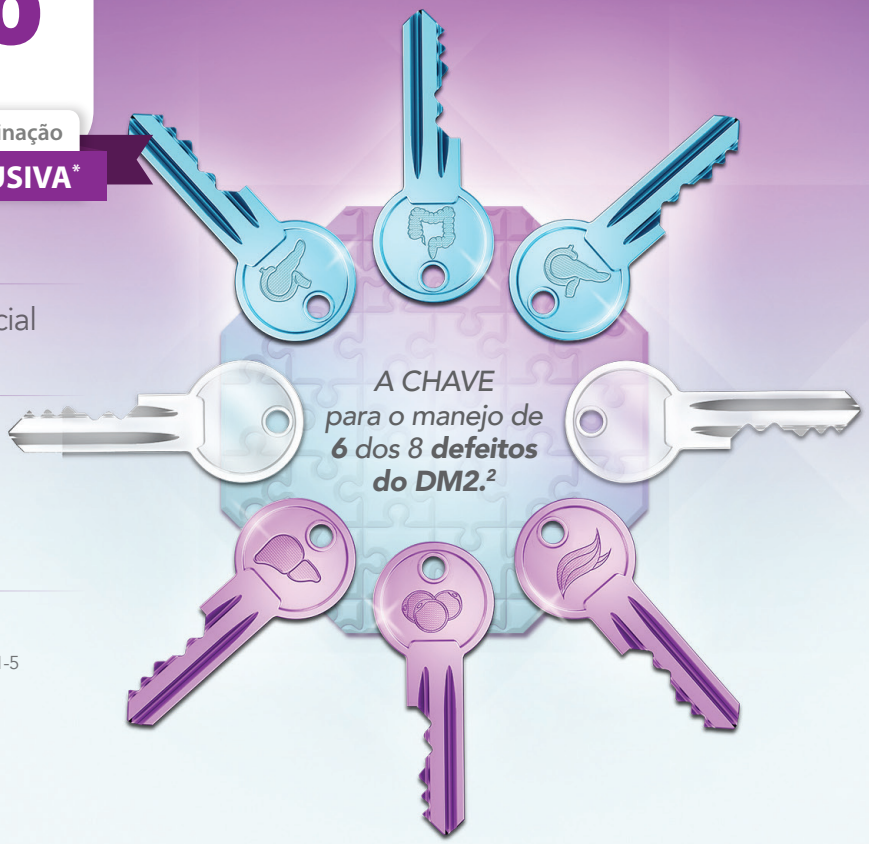
Nesina Pio*

alogliptina+pioglitazona

Agora em combinação com Pioglitazona[1]

Combinação EXCLUSIVA*

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



Sinergia de ação em um ÚNICO comprimido[1-5]

POSOLOGIA CÔMODA[1]
1x ao dia

Caixas com 30 comprimidos[1]

$

PREÇO ACESSÍVEL

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

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

Referências bibliográficas: 1. Nesina Pio*[bula]. São Paulo. Takeda Pharma Ltda. **2.** Triplitt C, et al. Pioglitazone and alogliptin combination therapy in type 2 diabetes: a pathophysiologically sound treatment. Vac Health Risk Manag. 2010;6:671-90. **3.** Bosi E, et al. Alogliptin as a thirs oral antidiabetic drug in patients with type 2 diabetes and inadequate glycaemic controlo n 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 b-cell function in patients with recente-onset type 2 diabetes. Eur J Endocrinol. 2014;170():565-74. **5.** Rosenstock et al. Initial combination therapy with alogliptin and pioglitazone in druf-naive 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 ipoglicemia 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. As 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 genfibrozila) 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, femprocumona 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 creatina 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 comprimidos (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

Takeda

Análise do Impacto Econômico das Doenças Cardiovasculares nos Últimos Cinco Anos no Brasil

Analysis of the Economic Impact of Cardiovascular Diseases in the Last Five Years in Brazil

Alessandra de Sá Earp Siqueira, Aristarco Gonçalves de Siqueira-Filho, Marcelo Gerardin Poirot Land
Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Resumo

Fundamento: Existe uma preocupação crescente com o impacto econômico das doenças cardiovasculares (DCV) no Brasil e no mundo.

Objetivo: Estimar o impacto econômico das DCV no Brasil nos últimos cinco anos.

Métodos: As informações para estimar os custos em DCV foram retiradas de bancos de dados nacionais, somando os custos diretos com hospitalizações, atendimentos ambulatoriais e benefícios concedidos pela previdência. Custos indiretos foram acrescidos ao cálculo, como a perda de renda causada pela morbidade ou pela mortalidade da DCV.

Resultados: A mortalidade por DCV representa 28% do total de óbitos ocorridos no Brasil nos últimos cinco anos e atinge 38% dos óbitos na faixa etária produtiva (18 a 65 anos). Os custos estimados por DCV foram de R$ 37,1 bilhões de reais no ano de 2015, um aumento percentual de 17% no período de 2010 a 2015. Os custos estimados pela morte prematura por DCV representam 61% do total de custo por DCV, os custos diretos com internações e consultas foram de 22% e os custos pela perda da produtividade relacionados à doença foram de 15% do total. Os gastos com saúde no Brasil são estimados em 9,5% do PIB e o custo médio das DCV foi estimado em 0,7% do PIB.

Conclusão: Os custos com DCV vêm aumentando significativamente nos últimos cinco anos. Estima-se que os custos por DCV aumentem à medida que a população brasileira envelhece e que a prevalência de DCV aumenta. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(1):39-46)

Palavras-chave: Doenças Cardiovasculares / economia; Doenças Cardiovasculares / mortalidade; Custos e Análise de Custos; Hospitalização.

Abstract

Background: *There is growing concern about the economic impact of cardiovascular diseases (CVD) in Brazil and worldwide.*

Objective: *To estimate the economic impact of CVD in Brazil in the last five years.*

Methods: *The information to estimate CVD costs was taken from national databases, adding the direct costs with hospitalizations, outpatient visits and benefits granted by social security. Indirect costs were added to the calculation, such as loss of income caused by CVD morbidity or mortality.*

Results: *CVD mortality accounts for 28% of all deaths in Brazil in the last five years and for 38% of deaths in the productive age range (18 to 65 years). The estimated costs of CVD were R $ 37.1 billion in 2015, a 17% increase in the period from 2010 to 2015. The estimated costs of premature death due to CVD represent 61% of the total cost of CVD, Direct costs with hospitalizations and consultations were 22%, and costs related to the loss of productivity related to the disease were 15% of the total. Health expenditures in Brazil are estimated at 9.5% of GDP and the average cost of CVD was estimated at 0.7% of GDP.*

Conclusion: *CVD costs have increased significantly in the last five years. It is estimated that CVD costs increase as the Brazilian population ages and the prevalence of CVD increases. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(1):39-46)*

Keywords: *Cardiovascular Diseases / economy; Cadiovascular Diseases / mortality; Costs and Cost Analysis; Hospitalization.*

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

Correspondência: Alessandra de Sá Earp Siqueira •
Rua Ministro Correia de Melo, 70/202, CEP 22430-110, Leblon, RJ – Brasil
E-mail: asesiqueira@gmail.com
Artigo recebido em 13/07/2016, revisado em 11/11/2016, aceito em 09/03/2017

DOI: 10.5935/abc.20170068

Introdução

As doenças crônicas não-transmissíveis (DCNT) - principalmente doenças cardiovasculares (DCV), câncer, doenças respiratórias crônicas - são a maior causa de óbito, causando aproximadamente 38 milhões mortes anualmente no mundo.[1] Aproximadamente 82% das mortes prematuras por doenças não-transmissíveis ocorrem em países de baixa e média renda, o que ser em grande parte, evitado. Estatísticas mostram que aproximadamente metade destas mortes ocorre durante a vida produtiva dos indivíduos[2] e as DCV são responsáveis pela maior parte delas, correspondendo a 37%.[1]

O impacto socioeconômico das doenças crônicas é crescente, sendo considerado um problema para a saúde pública mundial. Além das mortes prematuras, as DCNT são responsáveis por incapacidade laboral, redução das rendas familiares e redução da produtividade.[3,4] O gasto atual com saúde no Brasil é de aproximadamente 9,5% do PIB *per capita*. Dados da Organização Mundial de Saúde apontam gastos da saúde de 1078 dólares *per capita* no ano de 2012 no Brasil. Destes, 47,5% são financiados pelo governo, o que corresponde a 7,9% do gasto total do governo brasileiro.[5] Neste mesmo período, países desenvolvidos gastam em média 4632 dólares *per capita*, que correspondem à média de 16,8% dos gastos governamentais com saúde.

O custo das internações por doenças cardiovasculares é considerado o maior dentre as causas de internações hospitalares no Brasil[6] e dados recentes do IBGE mostram que o Brasil está mudando muito rapidamente a sua estrutura etária, aumentando a proporção de idosos e a expectativa de vida do brasileiro.[7] O envelhecimento tende a aumentar a incidência de DCV e, consequentemente os seus custos de forma exponencial.[8]

Este estudo foi elaborado para estimar o impacto econômico das DCV com base em dados brasileiros. Nossa estimativa de impacto socioeconômico é baseada nos gastos governamentais do Brasil, uma vez que usou-se a informação da base de dados públicos do sistema de saúde. A metodologia proposta no presente estudo inclui os custos diretos e indiretos relacionados às DCV.

Métodos

Os custos em saúde podem ser divididos em: 1. Custos diretos: custos dos **cuidados médicos** diretos ao paciente, tais como serviços médicos prestados e tratamentos realizados, e os **custos não médicos** (visitas não-médicas);[9] 2. Custos indiretos: custos da morbidade e custos da mortalidade. Os **custos da morbidade** são definidos como os gastos pela perda temporária ou permanente das atividades laborais pela doença estudada. Os **custos da mortalidade** são os custos estimados pela morte prematura em consequência da doença.[1,9]

Fontes de dados

As fontes de dados são informações de acesso público sobre o Sistema de Mortalidade Hospitalar (SIM),[10] a morbidade hospitalar obtida nos eventos com faturamento aprovados de internações hospitalares do Sistema de Informações Hospitalares (SIH) e ambulatoriais (SIA) do DATASUS,[11] além das informações sobre gastos com afastamentos temporários e/ou permanentes na Previdência Social – DATAPREV.[12]

Para estimar os custos totais das doenças no Brasil foram coletadas informações de estudos observacionais prévios,[13] além das obtidas no acesso à base de dados da Organização Mundial de Saúde (OMS).[14] Para estimar os custos da assistência privada, foram utilizadas as fontes de informações na Agência Nacional de Saúde (ANS)

Para a estimativa do impacto sobre o custo da mortalidade, foram utilizadas informações de estimativas do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), tais como: estimativas populacionais, expectativa de vida do brasileiro por sexo e faixa etária, salário médio da população brasileira e taxa de desemprego.[7] Foi considerada faixa produtiva a idade de 18 a 65 anos.

Internações hospitalares

O número de internações hospitalares por DCV está disponível nos dados de faturamentos aprovados no SIH-SUS,[11] e corresponde a todos os eventos cadastrados no Capítulo CID-10: IX Doenças do aparelho circulatório, no SUS.[15] Para estimar o número de internações hospitalares na assistência privada, foram utilizados bancos de dados públicos da (ANS),[16] que mostram a taxa de cobertura dos beneficiários dos planos privados de saúde, ou seja, o percentual de beneficiários que utilizam os planos privados para assistência hospitalar e ambulatorial a cada ano. A fórmula utilizada para estimar o número de internações a assistência suplementar foi:

$$\text{Número de internações da assistência suplementar} = \frac{\text{número de internações SUS x taxa de cobertura ANS}}{(100 - \text{taxa de cobertura da ANS})}$$

Atendimento ambulatorial

O número de consultas médicas realizadas por DCV foi estimado através da Produção Ambulatorial do SUS - Brasil - por local de atendimento, disponível no SIA/SUS.[11] Foram extraídas as informações de quantidades aprovadas no Subgrupo procedimento: 0301 Consultas/Atendimentos /Acompanhamentos. Como não está disponível no sistema de informações de saúde o número de consultas realizadas por CID de doença, no presente estudo calculou-se o percentual de internações por DCV do total de internações ocorridas. Este valor percentual foi aplicado no total de consultas realizadas no SUS (10% do total), dado que pode estar subestimado. Para estimar o número de atendimentos ambulatoriais realizados no setor privado foi aplicada a taxa de cobertura da ANS.

Os atendimentos no SUS ocorridos aos beneficiários do setor privado são contabilizados pela ANS[16] e os valores de reembolsos das internações e/ou atendimentos ambulatoriais foram contabilizados nos cálculos dos custos diretos.

Custos diretos

Os custos diretos foram calculados em moeda brasileira (reais) para o ano de 2016.

Os custos hospitalares relacionados a eventos por DCV foram separados de forma didática em: 1. Tratamentos clínicos das DCV - subgrupo 0303, intitulado de "Tratamentos clínicos (outras especialidades)"; 2. Tratamentos cirúrgicos das DCV - subgrupo 0406, intitulado "Cirurgia do aparelho circulatório" - que incluem: procedimentos cirúrgicos cardiológicos, procedimentos em arritmia (marcapassos, cardiodesfibriladores e estudos eletrofisiológicos - EEF), angioplastias coronarianas e tratamentos de doenças vasculares (cirúrgicos e/ou percutâneos).[11]

Os custos das internações cirúrgicas foram acrescidos da estimativa de gastos das órteses, próteses ou materiais especiais (OPME). Para estimar os custos gastos com OPME, utiliza-se a base de preço disponível na ANVISA, com o menor preço praticado no Brasil para cada tipo de OPME.

Custos indiretos

Os custos indiretos são calculados através dos **custos da morbidade** (perda da produtividade causados pela DCV) somados aos **custos da mortalidade,** custos pela morte prematura pela DCV.[17] Os custos da morbidade podem ser definidos como tempo e produção econômica perdida pela ausência do paciente as suas atividades habituais e laborais como resultado direto da DCV ou do seu tratamento.[18] Os cálculos foram agrupados em dois componentes: 1. Custos pelos afastamentos temporários ao trabalho dos pacientes empregados (absenteísmo): neste componente são inseridos os afastamentos para internações e consultas médicas, e somados os valores gastos no deslocamento, ou seja, do transporte para cada consulta realizada; 2. Custos dos pacientes que não se encontram mais em condições laborais em consequência à DCV (afastamentos definitivos ou temporários pagos pelo governo): custos com as aposentadorias e auxílio-doença ocasionados pela DCV.

Benefícios Previdenciários

Para se estimar o impacto dos afastamentos temporários (auxílio-doença) e definitivos (aposentadorias) foi utilizada a informação disponível no site da Previdência Social. Foi feita a análise da quantidade de benefícios concedidos por DCV, através da exclusão dos benefícios ocorridos por outras doenças fora do Capítulo CID-10: IX. Doenças do aparelho circulatório.[12]

Os benefícios concedidos pela Previdência Social foram analisados pela frequência de eventos na amostra no grupo de doença do DCV no período de 2008 a 2013. E para a estimativa dos afastamentos ocorridos nos anos de 2014 e 2015, foi feita uma projeção baseada na série temporal do período de 2008 a 2013 a partir de um modelo (ARIMA). O modelo ARIMA é um tipo de modelo de média móvel. Uma metodologia muito utilizada para elaboração de estudos de previsão, aplicado no módulo de previsão do software de spss.[19] Os benefícios concedidos por DCV correspondem a 25% do total dos gastos concedidos pela Previdência.

Os **custos da mortalidade** são efetuados através da estimativa dos anos de vida produtiva perdidos pela morte prematura em consequência ás DCV. O cálculo é efetuado através da multiplicação do número de óbitos por DCV conforme a faixa etária pelo número de dias perdidos (diferença entre a expectativa de vida da população brasileira e a idade da morte prematura).[17] Este dado é expresso em valor econômico através da multiplicação dos dias perdidos pelo ganho estimado do brasileiro até a idade de 65 anos - Figura 1. No presente estudo, o salário utilizado para o cálculo foi o salário médio da população brasileira, corrigido pela taxa de desemprego da população no mesmo período.[7]

Resultados

A Tabela 1 mostra que houve um aumento de 3% da população brasileira nos últimos cinco anos era de 195.497.797 brasileiros em 2010 e foi para 204.450.649 brasileiros em 2015, com percentual de 49% do sexo masculino e 51% do sexo feminino. Houve um envelhecimento da população brasileira neste período, com aumento de 22% da população acima de 65 anos. Os óbitos por DCV representaram 28% do total de óbitos no Brasil.

Houve uma queda no número de internações clínicas por DCV de 874.949 no ano de 2010 para 807.304 no ano de 2015. Entretanto, houve um aumento das internações cirúrgicas por DCV de 246.038 para 279.010, com aumento percentual de 55% das internações para realização de procedimentos relacionados a cirurgias vasculares, de 35% para realização de angioplastias coronarianas, e de 34% nas internações para realização de Estudos Eletro Fisiológicos (EEF).

Custos diretos

A estimativa dos custos diretos do setor público com DCV no Brasil de 2010 a 2015 está demonstrada na

$$\text{Custo da Morbidade} = \left[\left(\text{número de dias de internação por DCV} + \frac{\text{número de consultas ambulatorias}}{2} \right) \times \text{salário médio por faixa etária e sexo} \right]$$

$$\text{Custo da Mortalidade} = \left(\text{número de mortes por DCV por faixa etária} \times \text{dias perdidos} \times \text{ganho no mesmo período} \right)$$

Figura 1 – *Fórmulas utilizadas para a estimativa de custo.*

Tabela 2. Os gastos estimados com consultas cardiológicas aumentaram de aproximadamente R$ 1.2 para 1,5 bilhões de reais. Os gastos com as internações hospitalares por DCV sofreram um incremento de 28%, com gastos mais expressivos pagos pelas internações cirúrgicas. O gasto direto total gasto com internações e consultas por DCV no ano de 2015 foi de R$ 5.103.930.001,38.

Os gastos relacionados aos OPME foram incluídos nos valores gastos com as internações cirúrgicas em DCV no SUS. Os valores médios praticados no Brasil gastos com OPME foram multiplicados pelo número de procedimentos com códigos da tabela de procedimento (TABNET)[20] que utilizam cada tipo de material. Os valores estimados constam da Tabela 3. O preço médio praticado no Brasil foi retirado da tabela de valores de mercado publicado pela ANVISA. Os gastos estimados em OPME aumentaram de R$ 557.624.803,82 em 2010 para R$ 715.347.170,25 em 2015 (incremento percentual de 28%).

Os valores reembolsados pela ANS ao setor público pelas Autorizações de Internação Hospitalar (AIH) e/ou Autorização de Procedimento de Alta Complexidade (APAC) por atendimentos no SUS são somados ao cálculo de custos diretos. A Tabela 4 mostra a taxa de cobertura da ANS ano a ano e os gastos com reembolsos ao SUS pelas internações e atendimentos ambulatoriais dos seus beneficiários. O valor do ano de 2015 foi estimado através do cálculo de progressão linear, já que o valor não se encontra disponível até a presente data.

Tabela 1 – População, óbitos, consultas, internações por DCV por ano. Brasil, 2010-2015

Dados/Ano	2010	2011	2012	2013	2014	2015
População brasileira	195.497.797	197.397.018	199.242.462	201.032.714	202.768.562	204.450.649
População com idade > 65 anos	13.253.407	13.749.501	14.289.040	14.870.086	15.489.166	16.143.835
Total de óbitos	1.136.947	1.170.498	1.181.166	1.210.474	1.199.937*	1.217.673*
Óbitos DCV	326.371	335.213	333.295	339.672	328.367*	334.076*
Internações DCV SUS	1.153.213	1.159.210	1.137.024	1.133.235	1.140.792	1.124.156
Consultas médicas DCV SUS	121.060.024	129.182.174	131.666.891	138.680.162	147.495.929	144.879.479
Internações cirúrgicas por DCV SUS	246.038	259.888	267.323	275.838	285.109	279.010
Internações por angioplastia coronariana SUS	55.980	62.221	67.113	70.744	73.939	75.410
Internações para implante de marcapasso SUS	19.937	20.857	21.959	22.448	23.426	23.300
Internações para realização de EEF SUS	5.532	6.052	6.392	6.962	6.751	7.417
Internações por cirurgias vasculares SUS	10.238	10.719	11.586	13.403	14.931	15.907
Internações clínicas por DCV SUS	874.949	870.306	844.018	831.130	819.789	807.304

*Fonte: IBGE, SIA/DATASUS e SIH/DATASUS. * o número de óbitos total e o número de óbitos por DCV nos anos de 2014 e 2015 foi estimado através do cálculo de progressão linear*

Tabela 2 – Valores gastos com consultas, internações no SUS por DCV por ano. Brasil, 2010-2015.

Dados/Ano	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Consultas médicas cardiológicas **estimadas** SUS	R$ 1.210.600.244,00	R$ 1.291.821.736,00	R$ 1.316.668.909,00	R$ 1.386.801.616,00	R$ 1.474.959.285,00	R$ 1.448.794.790,00
Internações DCV SUS	R$ 2.094.586.170,18	R$ 2.280.690.735,84	R$ 2.381.639.909,14	R$ 2.490.327.299,45	R$ 2.616.411.987,59	R$ 2.672.683.530,36
Internações cirúrgicas por DCV SUS	R$ 1.220.173.241,66	R$ 1.408.938.230,39	R$ 1.476.651.259,61	R$ 1.523.040.930,90	R$ 1.591.102.088,65	R$ 1.595.198.657,90
Angioplastia coronariana SUS	R$ 334.006.069,71	R$ 374.975.648,22	R$ 409.312.529,41	R$ 431.199.989,60	R$ 459.208.716,25	R$ 470.525.283,05
Marcapasso/ CDI SUS	R$ 239.463.794,84	R$ 255.854.307,54	R$ 271.049.370,77	R$ 283.030.018,64	R$ 305.711.764,52	R$ 314.135.570,00
Internações para realização de EEF	R$ 19.133.666,93	R$ 21.114.282,38	R$ 23.329.967,02	R$ 25.291.313,54	R$ 24.932.895,30	R$ 27.324.342,93
Cirurgias vasculares	R$ 158.714.446,97	R$ 164.802.452,92	R$ 172.418.564,05	R$ 195.286.271,67	R$ 212.540.472,21	R$ 205.203.059,86
Internações clínicas por DCV	R$ 850.627.032,61	R$ 867.021.396,62	R$ 889.182.386,96	R$ 914.259.698,41	R$ 951.621.476,71	R$ 982.451.681,02
Gastos diretos SUS	R$ 4.155.813.446,79	R$ 4.439.533.868,46	R$ 4.587.491.205,10	R$ 4.791.388.613,86	R$ 5.042.992.749,30	R$ 5.103.930.001,38

Fonte: SIA/DATASUS e SIH/DATASUS.

Tabela 3 – Valores gastos com materiais especiais no SUS por DCV por ano. Brasil, 2010-2015

Dados/Ano	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Gastos com stents coronarianos	R$ 213.729.307,50	R$ 237.557.185,46	R$ 256.234.637,63	R$ 270.097.644,33	R$ 282.296.021,21	R$ 287.912.237,92
Gastos próteses e stents vasculares	R$ 101.859.798,52	R$ 101.813.096,10	R$ 109.033.160,55	R$ 131.874.682,40	R$ 138.307.046,37	R$ 139.058.871,31
Gastos marcapasso	R$ 172.383.272,80	R$ 181.073.385,60	R$ 190.190.120,80	R$ 193.936.978,40	R$ 201.300.852,00	R$ 200.252.844,80
Gastos CDI	R$ 69.652.425,00	R$ 68.775.320,39	R$ 74.915.052,67	R$ 79.300.575,72	R$ 88.793.943,28	R$ 88.123.216,22
Gastos totais com OPME	R$ 557.624.803,82	R$ 589.218.987,54	R$ 630.372.971,64	R$ 675.209.880,86	R$ 710.697.862,85	R$ 715.347.170,25

Fonte: Tabela de procedimentos SIH/DATASUS e valores dos materiais da ANVISA.

Tabela 4 – Taxa de cobertura ANS e valores gastos reembolsados ao SUS por beneficiários da ANS. Brasil. 2010 - 2015

Dados/ano	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Taxa de cobertura (%)	23,6	24	24,6	25,5	26	25,6
Valor reembolsado ao SUS	R$ 78.850.898,00	R$ 74.994.805,00	R$ 88.213.668,00	R$ 84.807.361,00	R$ 96.928.835,33	R$ 103.459.587,90*

*Fonte: ANS. * estimado por cálculo de progressão linear.*

Os custos dos medicamentos utilizados para DCV foram estimados através da informação coletada no portal de transparência do Brasil. Foram somados todos os gastos diretos do governo federal com medicamentos a assistência farmacêutica.[21] Para o cálculo do percentual do gasto total com DCV, o mesmo percentual de 10% foi utilizado ano a ano.

Custos Indiretos

Os gastos da Previdência Social com aposentadorias e auxílio-doença por DCV está disponível com dados abertos no portal do DATAPREV.[12] Os dados disponíveis são referentes aos anos de 2008 a 2013, sem atualizações até a finalização do presente estudo. Os valores gastos nos anos de 2010 a 2013 no Brasil ocorridos por DCV estão detalhados na Tabela 5. Para se estimar os valores gastos nos anos de 2014 e 2015, foi feita análise estatística dos anos anteriores e estimado o valor gasto por progressão linear.

A Tabela 5 evidencia que foram gastos no ano de 2010 R$ 318.131.078,08 por afastamentos temporários ou permanentes por DCV no Brasil. O gasto estimado para 2015 é de R$ 380.402.308,87. Os gastos com aposentadorias por invalidez relacionados à DCV cresceram de forma exponencial. Este aumento não pôde ser justificado pelo PIB per capita do brasileiro. O PIB *per capita* no ano de 2010 do total de benefícios por DCV calculado foi de 1,63 e no ano de 2015 foi de 1,2. A quantidade de benefícios concedidos pela Previdência por DCV corresponde a 8% do total de benefícios concedidos. A quantidade de benefícios concedidos em aposentadorias por invalidez por DCV vem caindo no Brasil nos últimos anos (queda percentual de 10%) com aumento da quantidade de benefícios por auxílio-doença (aumento percentual de 6%).

Os custos da morbidade (absenteísmo) estão mostrados na Tabela 6. O número de internações e de consulta médicas no período de 2010 a 2015, por sexo, foi utilizado para o cálculo do número de dias perdidos pela DCV. O número de dias perdidos com consultas médicas foi dividido pela metade, considerando que o trabalhador perde metade de seu dia trabalhado para ser submetido a uma consulta médica. É acrescido ao valor o custo mínimo para o transporte, tendo sido considerado o valor mínimo de transporte público para cada ano no mesmo período. O custo de morbidade no ano de 2010 foi R$ 4.264.270.533,06, enquanto que o custo da morbidade em 2015 foi de R$ 5.657.186.269,96.

Os custos da mortalidade estão demonstrados na Tabela 7 e foram efetuados através da fórmula contida na Figura 1. Os anos de vida perdidos pela morte prematura por sexo são multiplicados pelo salário médio a cada ano, corrigidos pela taxa de desemprego no mesmo período. O custo da mortalidade chegou a R$ 22.275.402.229,74 reais em 2014 e foi estimado em quase 22 bilhões de reais no ano de 2015.

Os custos totais estimados com DCV no Brasil no período de 2010 a 2015 está evidenciado na Tabela 8. Houve um aumento percentual de 17% nos custos das DCV entre o ano de 2010 e 2015, sendo que o aumento do salário mínimo foi de 55% no mesmo período. Isto significa que houve um aumento nos custos *per capita* do brasileiro com DCV nos últimos cinco anos. O gasto *per capita* no ano de 2010 era de R$ 154,41 e foi estimado em R$ 172,62 no ano de 2015. Apesar deste aumento, o valor representava 30% do salário mínimo no ano de 2010 e passou a representar 22% em 2015.

Os custos estimados pela morte prematura com DCV representam 61% do total de custo por DCV, os custos diretos foram de 22% e os custos pela morbidade foram de 15% do total de custos com DCV.

O percentual do PIB com DCV pela estimativa do estudo foi de 0,8% em 2010, 0,7% nos anos de 2011 a 2014 e de 0,6% do PIB no ano de 2015, com média de 0,7% do PIB nos últimos cinco anos.

Tabela 5 – Gastos da Previdência Social com aposentadorias e auxílio-doença por DCV por ano. Brasil, 2010-2015

Dados/Ano	2010	2011	2012	2013	2014*	2015*
32-Ap Invalidez	R$ 37.615.271,29	R$ 40.444.323,27	R$ 42.972.030,79	R$ 47.495.480,16	R$ 46.720.481,83	R$ 50.581.850,60
Ap Invalidez Det. Ignorado	R$ 3.044.567,55	R$ 3.070.944,17	R$ 3.212.029,12	R$ 3.419.950,57	R$ 3.572.476,76	R$ 3.742.351,63
Aposentadoria Acidentária	R$ 760.432,36	R$ 841.083,89	R$ 847.858,46	R$ 840.913,39	R$ 1.011.029,71	R$ 1.046.865,58
Auxílio-Doença Acidentário	R$ 5.243.965,12	R$ 5.298.365,35	R$ 4.958.255,43	R$ 5.447.369,98	R$ 5.034.996,01	R$ 4.860.224,76
Auxílio-Doença	R$ 271.466.841,76	R$ 305.155.132,76	R$ 353.206.016,30	R$ 397.833.261,78	R$ 423.022.209,26	R$ 467.767.157,75
Total Gastos pela Previdência Social	R$ 318.131.078,08	R$ 354.809.849,44	R$ 405.196.190,10	R$ 455.036.975,88	R$ 479.361.193,58	R$ 527.998.450,32

Fonte: DATAPREV.

Tabela 6 – Custos da morbidade por DCV por ano. Brasil, 2010-2015

Dados/ano	2010	2011	2012	2103	2014	2015
Internações, masculino	569.537	574.593	567.461	565.431	569.142	569.604
Internações, feminino	583.676	584.617	569.563	567.804	571.650	556.175
TMP	6,5	6,6	6,6	6,6	6,7	6,5
Dias de internações, feminino	3.793.894	3.858.472	3.759.116	3.747.506	3.830.055	3.615.138
Dias de internações, masculino	3.701.991	3.792.314	3.745.243	3.731.845	3.813.251	3.702.426
Consultas	121.060.024	129.182.174	131.666.891	138.680.162	147.495.929	144.879.479
Salário médio (R$), feminino	R$ 983,37	R$ 761,00	R$ 824,00	R$ 902,00	R$ 1.000,00	R$ 895,20
Salário médio (R$), masculino	R$ 1.390,99	R$ 1.340,00	R$ 1.430,00	R$ 1.540,00	R$ 1.664,00	R$ 1.611,36
Custo absenteísmo por internações, feminino	R$ 124.360.051,43	R$ 97.876.578,14	R$ 103.250.380,64	R$ 112.675.025,76	R$ 127.668.500,00	R$ 107.875.703,00
Custo absenteísmo por internações, masculino	R$ 171.647.725,52	R$ 169.390.016,40	R$ 178.523.230,60	R$ 191.568.022,80	R$ 211.508.344,32	R$ 198.864.705,31
Custo absenteísmo por das consultas	R$ 2.395.333.996,12	R$ 2.261.764.556,11	R$ 2.473.143.100,74	R$ 2.822.141.288,56	R$ 3.274.409.612,70	R$ 3.026.242.557,35
Custo dias perdidos pela morbidade	R$ 2.691.34.773,07	R$ 2.529.031.150,65	R$ 2.754.916.711,98	R$ 3.126.384.337,12	R$ 3.613.586.457,02	R$ 3.332.982.965,66
Preço mínimo da passagem (R$)	R$ 2,34	R$ 2,34	R$ 2,44	R$ 2,66	R$ 2,66	R$ 3,02
Custo do Transporte (R$)	R$ 566.560.914,19	R$ 604.572.572,45	R$ 642.534.427,59	R$ 737.458.428,57	R$ 784.337.964,40	R$ 875.963.619,18
Custo Morbidade SUS	R$ 3.257.902.687,26	R$ 3.133.603.723,10	R$ 3.397.451.139,57	R$ 3.863.842.765,69	R$ 4.397.924.421,42	R$ 4.208.946.584,85
Taxa de cobertura	23,6	24	24,6	25,5	26	25,6
Custo Morbidade SUS + privado	R$ 4.264.270.533,06	R$ 4.123.162.793,55	R$ 4.505.903.368,13	R$ 5.186.366.128,44	R$ 5.943.141.110,03	R$ 5.657.186.269,96

Fonte: SIA/DATASUS, SIH-DATASUS, PME/IBGE. TMP: tempo médio de permanência

Discussão

É essencial nos dias atuais, com a escassez de recursos, a discussão sobre os custos em saúde baseada em fontes de informações seguras e em tempo real.[22] O presente estudo traz uma metodologia que se propõe a utilizar as fontes de dados com maior fidedignidade possível e com maior rapidez na obtenção da informação. As fontes de gastos por faturamentos no Brasil informam com atraso máximo de cerca de 2 meses após o mês corrente, por este motivo foram priorizadas. É importante salientar que o presente estudo teve como premissa a utilização do maior número possível de informações disponíveis em bancos de dados públicos. Como o sistema de informações de base nacional ainda está se sedimentando no Brasil, os dados de faturamentos nas SIH e SIA podem estar subestimados, sendo esta uma limitação do estudo.

Tabela 7 – Custos da mortalidade por DCV por ano. Brasil, 2010-2015

Dados/ano	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Anos Perdidos feminino	520.810	527.350	511.302	512.366	517.223	516.891
Anos Perdidos masculino	791.003	805.339	799.250	799.692	804.724	807.857
Custo mortalidade (R$)	R$ 19.349.117.782,66	R$ 17.765.622.096,07	R$ 18.770.886.111,48	R$ 20.324.158.368,20	R$ 22.275.402.229,74	R$ 21.173.626.058,79

Fonte: SIM, PME/IBGE.

Tabela 8 – Custos totais estimados por DCV por ano. Brasil, 2010-2015

Dados/Ano	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Custos diretos	R$ 6.169.421.794,00	R$ 6.616.780.073,69	R$ 6.920.244.266,23	R$ 7.337.716.100,29	R$ 7.775.257.583,99	R$ 7.821.609.101,66
Reembolso ANS	R$ 78.850.898,00	R$ 74.994.805,00	R$ 88.213.668,00	R$ 84.807.361,00	R$ 96.928.835,33	R$ 103.459.587,90
Custo da Morbidade	R$ 4.264.270.533,06	R$ 4.123.162.793,55	R$ 4.505.903.368,13	R$ 5.186.366.128,44	R$ 5.943.141.110,03	R$ 5.657.186.269,96
Custo mortalidade	R$ 19.349.117.782,66	R$ 17.765.622.096,07	R$ 18.770.886.111,48	R$ 20.324.158.368,20	R$ 22.275.402.229,74	R$ 21.173.626.058,79
Custo aposentadorias e auxílios	R$ 318.131.078,08	R$ 354.809.849,44	R$ 405.196.190,10	R$ 455.036.975,88	R$ 479.361.193,58	R$ 527.998.450,32
Custo medicamentos	R$ 968.489.393,60	R$ 1.286.742.089,14	R$ 2.277.654.330,14	R$ 1.418.869.356,06	R$ 2.162.470.925,74	R$ 1.819.345.140,75
Custos totais DCV	R$ 31.148.281.479,40	R$ 30.222.111.706,89	R$ 32.968.097.934,08	R$ 34.806.954.289,87	R$ 38.732.561.878,41	R$ 37.103.224.609,38

Outra limitação do estudo são as informações relativas à mortalidade, às aposentadorias e aos auxílios doença, assim como os valores de reembolsos diretos da ANS para o SUS. Estes dados não estavam disponíveis para os anos 2014 e 2015 na sua plenitude, desta forma, optou-se por estimar estes valores através de progressão linear.

Os gastos com medicamentos para tratamento de doença cardiovascular não estão disponíveis nos sistemas de informações públicos brasileiros. O presente estudo estimou os gastos com medicamentos em DCV considerando que 10% dos gastos da assistência farmacêutica populares no Brasil são para tratamento de DCV. Esta estratégia pode ser considerada conservadora.

Os critérios adotados para a seleção das fontes, foi a utilização do máximo de informações possíveis em bancos de dados públicos, e fortalecer esta informação como base para o futuro das políticas públicas do país.[13,23]

Os custos diretos da saúde suplementar devem estar subestimados, pois utilizar a taxa de cobertura disponível na ANS, incorre na suposição que os custos da medicina suplementar são ao menos similares aos gastos no SUS, o que se sabe que não é uma realidade.

A quantidade de aposentadorias por DCV vêm diminuindo no país no período analisado, e vem aumentando a quantidade de benefícios concedidos por auxílio-doença. Este pode ser considerado um indicativo indireto de que a população brasileira está convivendo com a DCV, sem que haja uma interrupção das atividades laborais. Isto pode ter ocorrido pela melhoria da saúde, ou pelas mudanças ocorridas na legislação das regras das aposentadorias.

Com a transição epidemiológica no Brasil, associada ao envelhecimento populacional, torna-se veemente que diversos estudos estimem os custos em saúde, principalmente das DCV, como a principal causa de morte por doença no país. Conforme mostrados nos últimos cinco anos, os custos com a DCV estão em crescimento e, é essencial que medidas de promoção de saúde ocorram para a redução das mortes prematuras.[18,24]

Conclusões

Os custos diretos e indiretos das DCV no Brasil vêm aumentado nos últimos cinco anos no Brasil. Este aumento foi mais significativo nos custos dos medicamentos (88%), seguido pelos custos da previdência social (66%) e dos custos da morbidade (33%). Estes dados são indicativos indiretos de que existe um aumento da população que está convivendo com DCV. A quantidade de benefícios previdenciários aumentou nos últimos cinco anos proporcionalmente aos auxílios-doença, já sendo possível visualizar a queda das aposentadorias ocorridas por DCV. Quando se analisa em percentual do PIB, os custos por DCV estão estáveis, provavelmente devido ao menor número de anos de vida perdidos.

A OMS estabeleceu como meta a redução de 25% das DCNT até o ano de 2025,[25] e em sintonia com a metas mundiais para a redução das DCV, a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) lançou em 2013 uma importante publicação com objetivo de aumentar a prevenção da DCV no Brasil.[24] Para que se consiga atingir uma redução do impacto da DCV no Brasil é essencial o envolvimento

de todos na sociedade. A luta na prevenção e melhoria da qualidade de vida da população é urgente, principalmente num pais em desenvolvimento como o Brasil em que os recursos são escassos.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise e interpretação dos dados e Análise estatística: Siqueira ASE, Land MGP; Obtenção de dados: Siqueira ASE; Redação do manuscrito: Siqueira ASE, Siqueira-Filho AG; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Siqueira-Filho AG, Land MGP.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Alessandra de Sá Earp Siqueira pela Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Referências

1. World Health Organization.(WHO). Global status report on noncommunicable disease 2014. Geneva; 2014.
2. Calafiero ET, Jané-Llopis E. The Global Economic Burden of Non-communicable diseases. London: World Ecomnomic Forum; 2011.p.1-48.
3. Economist Intelligence Unit. Breakaway:The global burden of cancer-challenges and opportunities. London; 2009.
4. World Health Organization (WHO). The Global Economic Burden of Non-communicable Diseases – Reducing the Economic Impact of Non-Communicable Diseases in Low- and Middle-Income Countries. Geneva : World Economic Forum; 2011.
5. World Health Organization. (WHO). World Health Statistics 2015. Geneva; 2015.
6. Duncan BB, Stevens A, Schmidt MI. Mortalidade por doenças crônicas no Brasil: situação em 2010. In: Ministério da Saúde. Saúde Brasil 2011: uma análise da situação de saúde e a vigilância da saúde da mulher. Brasilia : Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise de Situação de Saúde; 2012.p.93-104.
7. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. (IBGE). Mapa da população. IBGE. [Online] [Cited in 2016 abr 10]. Disponível em: http://www.ibge.gov.br
8. Duncan BB, Stevens A, Iser BPM, Malta DC, Azevedo e Silva G, Schmidt MI. Mortalidade por doenças crônicas no Brasil: situação em 2009 e tedência de 1991 a 2009. In: Ministério da Saúde. Saúde Brasil 2010: uma análise da situação de saúde e de evidências selecionadas de impacto de ações de vigilância em saúde. Brasilia: Secretaria de Vigilância em Saúde; 2010.
9. Kim SG, Hahm MI, Choi KS, Seung NY, Shin HR, Prk EC. The economic burden of cancer in Korea in 2002. Eur J Cancer (Engl).2008;17(2):136-44.
10. Ministério da Saúde. Informações de Saúde (TABNET) - Estatísticas Vitais. Departamento de Informática a Serviço do SUS; 2016. [Cited in: 2016 abr 08] Available from: http://datasus.saude.gov.br/
11. Ministério da Saúde. Informações de Saúde (TABNET) - Assistência à Saúde. DATASUS. Departamento de Informatica a Serviço do SUS; 2016. [Cited in 2016 abr 08].Disponível em : http://datasus.saude.gov.br/
12. Ministério da Saúde. DATAPREV (dados abertos) - Benefícios por Incapacidade Concedidos por Classificação Internacional de Doenças (CID). Empresa de Tecnologia e Informações da Previdência Social; 2016. [Cited: Abril 05 2016.]Disponível em: http://dadosabertos.dataprev.gov.br/opendata/Ces09/formato=csv
13. Azambuja MIR, Foppa M, Maranhão MFC, Achutti AC. Impacto econômico dos casos de doença cardiovascular grave no Brasil: uma estimativa baseada em dados secundários. Arq Bras Cardiol.2008;91(3):163-73.
14. World Health Organization. (WHO). [Cited 2016 Abr 08].Disponível em: http://www.who.int/gho/countries/bra/en/
15. Ministério da Saúde. DATASUS - Brasil. CID 10 {Citado em: 2016 maio 02]. Disponível em: http://datasus.saude.gov.br/sistemas-e-aplicativos/cadastros-nacionais/cid-10
16. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Saúde - ANS. Perfil-do-setor/dados-e-indicadores-do-setor; 2016. [Cited in 2016 maio 02]. Disponível em: http://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-e-indicadores-do-setor#
17. Heidenreich PA, Trogdon JG, Khavjou OA, Butler J, Dracup K, Ezekowitz MD,et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States. A policy Statement From of the AHA. Circulation.2011;123(8):933-44.
18. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016: a report from the AHA. Circulation.2016;133(4):447-54.
19. Duke University. ARIMA models for time series forecasting. Introdution to ARIMA models; 2016. [Cited in 2016 abr 08]. Available from:https:// people.duke.edu/~rnau/411arim.htm
20. Ministério da Saúde. SIGTAB . Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS; 2016. [Citado em : 2016 abr 20]. Disponível em: http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp
21. Ministério da Transparência, Fiscalização, Controladoria Geral da União. Portal da Transparência dos Recursos Públicos; 2016. [Citado em 2016 maio 20]. Disponível em: http://transparencia.gov.br/
22. Kim JY, Farmer P,Porter ME. Redefining global health-care delivery. Lancet. 2013;382(9897):1060-9.
23. Ding D, Lawson K D, Kolbe-Alexander TL, Finkelstein E A, Katzmarzyk PT, Mechelen W. The economic burden of physical inactivity: a global analysis of major non-communicable diseases. Lancet.2016; 388(10051):1311-24.
24. Simão AF, Premoma 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(supl 2):1-63.
25. World Health Organization. (WHO). Resolution WHA66.10. Follow-up to the Political Declaration of the High-level Meeting of the General Assembly on the Prevention and Control of Non-communicable Diseases. Geneva; 2013. [Cited in 2014 Feb 10]. Available from: apps.who.int/glb/e/e_wha66.html

Fenótipo Cintura Hipertrigliceridêmica e Mudanças na Glicemia de Jejum e Pressão Arterial de Crianças e Adolescentes após um Ano de Seguimento

Hypertriglyceridemic Waist Phenotype and Changes in the Fasting Glycemia and Blood Pressure in Children and Adolescents Over One-Year Follow-Up Period

Priscila Ribas de Farias Costa,[1] Ana Marlúcia Oliveira Assis,[1] Carla de Magalhães Cunha,[3] Emile Miranda Pereira,[2] Gabriela dos Santos de Jesus,[2] Lais Eloy Machado da Silva,[2] Wilanne Pinheiro de Oliveira Alves[2]

Universidade Federal da Bahia (UFBA);[1] Pós-graduação em Alimentos, Nutrição e Saúde da UFBA;[2] Universidade Federal do Recôncavo da Bahia,[3] Salvador, BA – Brasil

Resumo

Fundamento: O fenótipo de cintura hipertrigliceridêmica (CHT) é definido como a presença simultânea de circunferência de cintura (CC) e níveis séricos de triglicérides (TG) aumentados e tem sido associado com risco cardiometabólico em crianças e adolescentes.

Objetivo: Avaliar a influência do fenótipo CHT na glicemia de jejum e na pressão arterial em crianças e adolescentes em um período de acompanhamento de um ano.

Métodos: Trata-se de um estudo de coorte envolvendo 492 crianças e adolescentes de 7 a 15 anos de ambos os sexos, que foram submetidos à avaliação antropométrica, bioquímica e clínica no início e também após 6 e 12 meses de seguimento. Os modelos de Equação de Estimulação Generalizada (GEE) foram calculados para avaliar a influência longitudinal do fenótipo CHT na glicemia e na pressão arterial ao longo de um ano.

Resultados: Foi observada uma prevalência de 10,6% (n = 52) do fenótipo CHT nos estudantes. Os modelos GEE identificaram que os estudantes com fenótipo CHT apresentaram aumento de 3,87 mg/dl na média de glicemia em jejum (IC: 1,68-6,05) e de 3,67 mmHg na pressão arterial sistólica media (PAS) (IC: 1,55-6,08) depois de um ano de acompanhamento, após ajuste para variáveis de confusão.

Conclusões: Os resultados deste estudo sugerem que o fenótipo CHT é um fator de risco para alterações longitudinais da glicemia e da PAS em crianças e adolescentes em um período de um ano de seguimento. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(1):47-53)

Palavras-chave: Cintura Hipertrigliceridêmica; Fenótipo; Índice de Glicemia; Jejum; Pressão Arterial; Criança; Adolescente; Estudo de Coorte.

Abstract

Background: *The hypertriglyceridemic waist (HTW) phenotype is defined as the simultaneous presence of increased waist circumference (WC) and serum triglycerides (TG) levels and it has been associated with cardiometabolic risk in children and adolescents.*

Objective: *The objective was to evaluate the influence of HTW phenotype in the fasting glycemia and blood pressure in children and adolescents over one-year follow-up period.*

Methods: *It is a cohort study involving 492 children and adolescents from 7 to 15 years old, both genders, who were submitted to anthropometric, biochemical and clinical evaluation at the baseline, and also after 6 and 12 months of follow-up. Generalized Estimating Equation (GEE) models were calculated to evaluate the longitudinal influence of the HTW phenotype in the glycemia and blood pressure over one-year.*

Results: *It was observed a prevalence of 10.6% (n = 52) of HTW phenotype in the students. The GEE models identified that students with HTW phenotype had an increase of 3.87 mg/dl in the fasting glycemia mean (CI: 1.68-6.05) and of 3.67mmHg in the systolic blood pressure (SBP) mean (CI: 1.55-6.08) over one-year follow-up, after adjusting for confounding variables.*

Conclusions: *The results of this study suggest that HTW phenotype is a risk factor for longitudinal changes in glycemia and SBP in children and adolescents over one-year follow-up period. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(1):47-53)*

Keywords: *Hypertriglyceridemic Waist, Phenotype; Glycemic Index; Fasting; Blood Pressure; Child; Adolescent; Cohort Studies.*

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

Correspondência: Priscila Ribas de Farias Costa •
Avenida Araujo Pinho, nº32, CEP 40.110-150. Canela, Salvador, BA – Brasil
E-mail: priscilarf@yahoo.com.br
Artigo recebido em 05/10/2016, revisado em 01/02/2017, aceito em 08/02/2017

DOI: 10.5935/abc.20170067

Introdução

O fenótipo da cintura hipertrigliceridêmica (CHT) é definido como a presença simultânea de circunferência da cintura (CC) e níveis de triglicérides (TG) aumentados.[1] Este fenótipo tem sido associado ao risco cardiometabólico, com níveis elevados de insulina, apolipoproteína B, proteína C reativa e colesterol LDL, aumentando o risco de doença arterial coronariana.[2]

A prevalência do fenótipo CHT tem sido amplamente investigada. Uma meta-análise realizada por Ren et al.,[3] demonstraram variação na prevalência do fenótipo CHT de 4% para 47%, com prevalência combinada de 19% (95% IC 14-24%). Esmaillzadeh et al.,[4] verificaram prevalência de 6,5% para CHT em adolescentes iranianos (7,3% em meninos e 5,6% em meninas). No Brasil, estudos transversais com adolescentes de 10 a 19 anos identificaram prevalência de CHT variando de 6,4% a 20,7%.[5-7] Entretanto, não foram identificados na literatura estudos longitudinais envolvendo crianças e adolescentes.

Evidências sugerem que indivíduos com fenótipo CHT têm maior probabilidade de desenvolver síndrome metabólica e fatores de risco para doenças cardiovasculares.[4,8-10] Dentre estes fatores, estão o aumento da glicemia e a hipertensão arterial sistêmica, caracterizada por aumento da pressão arterial, com determinação multifatorial.[8] Portanto, o CHT é um indicador simples e confiável para detectar essas doenças e os riscos metabólicos associados à obesidade visceral,[9] podendo se tornar uma abordagem prática, viável e de baixo custo, especialmente na Atenção Primária.

Diante do exposto, e considerando a ausência de estudos de coorte envolvendo o assunto, este estudo teve como objetivo avaliar a influência do fenótipo da cintura hipertrigliceridêmica na glicemia de jejum e na pressão arterial dos estudantes após um ano de acompanhamento.

Métodos

Amostra e desenho do estudo

Trata-se de um estudo de coorte que inclui 492 crianças e adolescentes de 7 a 15 anos de idade, de ambos os sexos, de 10 escolas públicas, urbanas e de meio período. Realizou-se uma amostragem aleatória simples, selecionando os alunos de cada escola de uma lista de alunos do ensino fundamental registrados no Departamento de Educação Municipal de um município da Bahia, Brasil, em 2006. Esta amostra tem poder de 97,6% para detectar uma alteração de 10% na de glicemia de jejum média dos participantes, durante um período de 12 meses, considerando a média de 90,2 mg/dL ± 0,3 DE.[7] Para a pressão arterial sistólica (PAS), a amostra tem potência de 95% para detectar alteração de 10% nos valores médios, considerando a média de 111,1 mmHg ± 12,9DE; E potência de 94% para detectar uma alteração de 10% na média da pressão arterial diastólica (PAD), considerando uma média de 70,3 ± 9,3 DE.[11] Os cálculos do poder de amostragem (1-β) foram baseados no nível de significância de 5% e em dois testes de cauda, indicando que esse tamanho da amostra é suficiente para realizar estimativas imparciais dos parâmetros da população estudada.

Todas as medidas foram coletadas no início e após 6 e 12 meses de acompanhamento.

Critérios de exclusão

Gravidez, lactação ou deficiência física que impediu a avaliação antropométrica foram adotados como critérios de exclusão. No entanto, essas condições não foram identificadas entre os alunos selecionados.

Avaliação antropométrica

Para a medição do peso se utilizou uma balança portátil Filizola® com capacidade para 150 kg e 100 g de precisão, permitindo-se a variação de 100 g. A altura foi medida por um estadiômetro marca Leicester Height Measure, com a medida realizada no milímetro mais próximo. Ambas as medidas foram realizadas em duplicata e a média das duas medidas foi adotada como medida final.[12] O estado antropométrico foi avaliado pelo Índice de Massa Corporal (IMC) por idade, tomando como referência as recomendações da Organização Mundial de Saúde[13] para indivíduos de 5 a 19 anos.

A circunferência da cintura (CC) foi medida no ponto médio entre a crista ilíaca e a face externa da última costela. As medidas foram efetuadas em duplicata e a média destas duas medidas foi adoptada como definitiva. O corte adotado para classificar o excesso de gordura abdominal foi o percentil 90 da própria amostra, conforme proposto por Freedman et al.[14]

Dados sociodemográficos e de estilo de vida

A pessoa responsável pela criança / adolescente referiu esta informação. As variáveis demográficas incluíram o sexo e a idade do aluno. O status socioeconômico incluiu o número de quartos na casa e as pessoas que moravam, a principal fonte de iluminação e a ocupação do chefe da família. Estas variáveis originaram o índice socioeconômico. O estado do abastecimento de água do domicílio, a fonte de água potável e o destino do lixo e resíduos foram utilizados para compor o índice ambiental. Estas variáveis apresentaram respostas variando de 0 (pior condição) a 4 (melhor classificação). Assim, os índices socioeconômicos e ambientais variaram de 0 a 16 e foram categorizados em terciles. Apesar de saber que a educação materna está associada a condições socioeconômicas, esta variável não foi incluída no índice socioeconômico e foi avaliada individualmente, uma vez que também representa os aspectos culturais e dietéticos da sociedade onde o indivíduo está inserido.

O nível de atividade física foi avaliado por meio de questionário estruturado com perguntas referentes à frequência de atividades físicas que não estavam incluídas no conteúdo pedagógico da escola, o qual é realizado uma vez por semana. Portanto, a prática de dois ou mais dias de atividade física fora da escola classifica o aluno como ativo; E menos de dois dias de atividade física fora da escola classifica o aluno como menos ativo / sedentário.

Pressão arterial

Para a medição da pressão arterial (PA) foi adotada a técnica recomendada pela 4ª Diretriz Brasileira de Hipertensão. O valor da PA foi classificado de acordo com o Grupo de Trabalho sobre Hipertensão em Crianças do Programa Nacional de Educação sobre Hipertensão Arterial,[15] considerando níveis de pressão alta para crianças e adolescentes PA > p90, de acordo com idade, sexo e percentil de altura.

Exames bioquímicos

A coleta de sangue foi realizada pela manhã observando pelo menos 12 horas de jejum, 10 mL de sangue foram coletados por venipuntura e depositados em tubos vacutainer estéreis e descartáveis (BD®), sem anticoagulante. O sangue foi centrifugado a 3000 rpm por 5 minutos, para posterior separação do soro, o qual foi utilizado para determinações bioquímicas. Os parâmetros bioquímicos foram realizados no Laboratório da Cidade de Referência, fornecido pelo Departamento de Saúde. Os valores de triglicerídeos e glicemia foram determinados pelo método enzimático. Para a classificação da glicemia, adotou-se a recomendação da Sociedade Brasileira de Diabetes,[16] que caracteriza condições adequadas (≤ 100 mg/dL) e condições aumentadas (> 100 mg/dL). Valores de triglicerídeos < 100 mg/dL foram considerados adequados.[17]

Fenótipo da cintura hipertrigliceridêmica

O fenótipo CHT foi definido pela presença de aumento da circunferência da cintura (> 90 percentil por idade e sexo da amostra em si) e aumento dos triglicerídeos séricos (> 100 mg/dL) simultaneamente.[4]

Análise estatística

Calculou-se a prevalência de dados categóricos e a medida da média e desvio padrão para as variáveis contínuas. A comparação das variáveis de desfecho e outras variáveis de interesse de acordo com a variável de exposição foi realizada pelo teste chi-quadrado de Pearson. O valor p inferior a 0,05 foi adotado como nível de significância.

Foram calculadas a média e o desvio padrão da glicemia, da PA sistólica e diastólica. O teste de normalidade de Shapiro-Wilk foi aplicado, e a estatística indica normalidade[1] quando estiver perto de 1.[8] As distribuições dos valores médios de glicemia, PA sistólica e diastólica de acordo com o fenótipo CHT no início e após o seguimento foram calculadas pelo teste estatístico de comparação média para variáveis contínuas (teste *t* de Student para variâncias iguais ou desiguais), adotando o valor p inferior a 0,05 como nível de significância.[18]

Com o objetivo de avaliar a influência do fenótipo CHT na glicemia em jejum e na PA dos estudantes durante 12 meses, foram construídos Modelos de Equações de Estimativa Generalizada (GEE), os quais são adequados para respostas contínuas e medidas repetidas, refletindo a relação entre respostas variáveis e independentes, considerando a correlação entre as medidas em cada momento de tempo. Além disso, o modelo GEE não requer pressuposto de normalidade. Para o presente estudo, a matriz de correlação escolhida foi a autorregressiva, considerando que as medidas têm uma relação autorregressiva em função do tempo.[19]

Inicialmente, foi realizada a análise univariada, com o objetivo de selecionar as variáveis candidatas ao modelo multivariado, selecionando-se aquelas com valor p inferior a 20%. Estas variáveis foram incluídas no modelo como covariáveis. No modelo final, as demais variáveis foram aquelas que apresentaram nível de significância inferior a 5%.

Para avaliar os dados ajustados do modelo, se utilizou o critério de quase-verossimilhança no modelo de independência corrigido (QICc), que é uma modificação do critério de informação de Akaike (AIC) para a análise do GEE. O QIC é calculado a partir da comparação da quase-probabilidade do modelo de independência com a do modelo completo. Quanto menor o QIC, melhor o ajuste do modelo.[20]

Todas as análises estatísticas foram realizadas no pacote estatístico Stata / IC para Mac (StataCorp, College Station), versão 12.0.

Aspectos éticos

O protocolo do presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Nutrição da Escola de Nutrição pelo número 03/06.

A participação do estudante no estudo dependia de autorização por escrito dos pais e/ou pessoa responsável. Depois de receber a carta convite, conhecer os objetivos do estudo e concordar com a inclusão do menor na investigação, os pais e / ou responsável assinaram o termo de consentimento esclarecido (TCE).

Resultados

Na Tabela 1 são apresentadas as características sociodemográficas, clínicas e antropométricas dos alunos, de acordo com o fenótipo CHT. Houve maior prevalência do fenótipo CHT entre os estudantes com menor status socioeconômico (14,3%), com glicemia de jejum acima de 100 mg/dL (22,9%) e com excesso de peso, segundo o IMC (31,1%).

Considerando a amostra inicial deste estudo, a perda de 37 (7,5%) indivíduos foi registrada após um ano de seguimento. A análise dos dados sociodemográficos e clínicos indicou que não houve diferenças estatísticas significativas entre esses fatores para os alunos perdidos e os que continuaram no estudo (dados não apresentados).

As variáveis de desfecho (glicemia de jejum, PA sistólica e PA diastólica) apresentaram distribuição normal, de acordo com o teste de Shapiro-Wilk; sendo aplicado o teste *t* na comparação média. Assim, a Tabela 2 mostra os valores médios das variáveis de interesse no início e no final do seguimento, de acordo com o fenótipo de CHT. Observou-se que, no início do estudo, os estudantes com fenótipo CHT apresentaram maiores valores médios de glicemia e PA sistólica (p = 0,003 e p = 0,03, respectivamente). Após um ano de seguimento, identificou-se que os indivíduos com fenótipo CHT apresentaram maiores valores médios de glicemia do que aqueles sem fenótipo (p = 0,04).

Os modelos GEE, construídos para avaliar a influência do fenótipo CHT na glicemia e pressão arterial dos estudantes após um ano de acompanhamento, são apresentados na Tabela 3. Para glicemia de jejum, observou-se que os estudantes com a presença de fenótipo CHT tiveram aumento de 3,11 mg/dl na média da glicemia de jejum após um ano de acompanhamento, quando comparados aos indivíduos sem o fenótipo CHT. Ajustando-se por gênero, idade, escolaridade materna, nível socioeconômico, IMC e nível de atividade física, o aumento da média de glicemia de jejum após um ano de seguimento foi de 3,87mg/dl (p = 0,001). Para a PAS, os estudantes com fenótipo CHT apresentaram

Tabela 1 – Características sociodemográficas, antropométricas e clínicas na linha de base de estudantes de uma cidade da Bahia, Brasil, 2006

	Fenótipo CHT N (%)			
	Total N	Ausente	Presente	Valor de p
Gênero				
– Feminino	492	255 (88,8)	32 (11,1)	0,620
– Masculino		185 (90,2)	20 (9,8)	
Idade				
– <10 anos	492	124 (90,5)	13 (9,5)	0,620
– ≥ 10 anos		316 (89,0)	39 (11,0)	
Índice ambiental				
– 3º Tercil	492	177 (88,9)	22 (11,1)	0,770
– 1º e 2º Tercis		263 (89,8)	30 (10,2)	
Índice socioeconômico				
– 3º Tercil	492	206 (94,1)	13 (5,9)	0,003*
– 1º e 2º Tercis		234 (85,7)	39 (14,3)	
Educação materna				
– ≥ 6 anos	439	171 (89,5)	20 (10,5)	0,090
– < 6 anos		233 (93,9)	15 (6,1)	
Atividade física				
– Ativo	492	133 (86,9)	20 (13,1)	0,113
– Baixa atividade / sedentarismo		284 (91,6)	26 (8,4)	
Pressão sanguínea				
– < P90	492	324 (91,0)	32 (9,0)	0,467
– ≥ P90		117 (86,0)	19 (14,0)	
Glicemia				
– <100mg/dL	492	413 (90,4)	44 (9,6)	0,01*
– ≥ 100 mg/dL		27 (77,1)	8 (22,9)	
IMC/idade				
– < P85	492	369 (94,8)	20 (5,2)	0,000*
– ≥ P85		71 (68,9)	32 (31,1)	

** Valor p significativo para o chi-quadrado de Pearson; CHT: cintura hipertrigliceridêmica.*

Tabela 2 – Teste de comparação média para as variáveis de interesse de acordo com o fenótipo da cintura hipertrigliceridêmica na linha de base após um ano de acompanhamento em estudantes de uma cidade da Bahia, Brasil, 2006

	Linha de base			Após um ano de acompanhamento		
	CHT (-)	CHT (+)	Valor de p	CHT (-)	CHT (+)	Valor de p
	Média (DE)	Média (DE)		Média (DE) final	Média (DE) final	
Glicemia (mg/dL)	81,8 (10,2)	86,0 (11,7)	0,003	83,5 (10,3)	86,1 (11,6)	0,04
PA sistólica (mmHg)	101,3 (12,0)	105,1 (12,1)	0,03	101,3 (11,8)	104,1 (11,0)	0,10
PA diastólica (mmHg)	64,3 (10,1)	66,9 (10,3)	0,09	64,5 (10,6)	66,1 (10,6)	0,09

CHT: cintura hipertrigliceridêmica.

aumento de 2,97 mmHg na média desta medida após um ano de acompanhamento, quando comparados com indivíduos sem este fenótipo. Esse aumento na PAS significou aumento de 3,67 mmHg em indivíduos com fenótipo CHT após um ano de acompanhamento, quando ajustado pelas variáveis sociodemográficas, IMC e nível de atividade física (p = 0,02).

Tabela 3 – Modelos de Equação de Estimativa Generalizada para a relação entre fenótipo CHT e glicemia de jejum, pressão arterial sistólica e diastólica após um ano de acompanhamento em estudantes de uma cidade da Bahia, Brasil, 2006

	Glicemia em jejum Coeficiente (IC95%); Valor P *	
– Fenótipo CHT		
Ausente	**Bruto** Referência	**Modelo final** † Referência
Presente	3,11 (1,35-4,86); 0,001	3,87 (1,68-6,05); 0,001
QIC_c ‡‡	128.540	112.716
	Pressão arterial sistólica Coeficiente (IC95%); Valor P*	
- Fenótipo CHT		
Ausente	**Bruto** Referência	**Modelo final** † Referência
Presente	2,97 (-0,11- 6,06); 0,06	3,67 (1,55-6,08); 0,02
QIC_c ‡	125.375	118.265
	Pressão sanguínea diastólica Coeficiente (IC95%); Valor P*	
- Fenótipo CHT		
Ausente	**Bruto** Referência	**Modelo final** † Referência
Presente	1,43 (-1,20- 4,05); 0,28	1,45 (-1,20- 4,10); 0,29
QIC_c ‡	90.724	83.872

*Tamanho da amostra - 492; CHT: cintura hipertrigliceridêmica. * Equação de Estimativa Generalizada - GEE; † Ajustado por gênero, idade, escolaridade materna; Nível socioeconômico e nível de atividade física; ‡ QICC: quase-verossimilhança corrigida sob o critério do modelo de Independência.*

Os modelos apresentados foram bem ajustados aos dados, de acordo com o critério QICc, considerando que houve uma redução desse indicador nos modelos finais quando comparados aos modelos brutos (Tabela 3). Não foram identificadas alterações estatísticas significativas na média da PAD em crianças e adolescentes com fenótipo CHT após os 12 meses de seguimento.

Discussão

Os resultados desta investigação indicam maior prevalência de fenótipo CHT em escolares com menor nível socioeconômico, com glicemia de jejum alterada e excesso de peso, indicando importante componente ambiental neste fenômeno. Além disso, a presença de fenótipo CHT favoreceu o aumento dos valores médios de glicemia e PA sistólica após um ano, especialmente após o ajuste por variáveis sociodemográficas, IMC e nível de atividade física.

A prevalência do fenótipo CHT identificado neste estudo foi maior do que a encontrada em crianças e adolescentes no Irã (3,3% e 8,5%, respectivamente)[4,21] e no Reino Unido (variando de 6,3% a 8,2%).[22] Pesquisas envolvendo adolescentes brasileiros constataram a ocorrência de fenótipo CHT de 2,6% a 20,7%.[5,6] Essas diferenças entre a prevalência do fenótipo CHT podem refletir a falta de padronização mundial para mensuração da circunferência da cintura e as concentrações séricas de triglicérides para a idade, além disso as variações do corte utilizado para classificar o fenótipo CHT, o que é um obstáculo para a comparação das pesquisas. Além disso, as diferenças de estilo de vida, origem genética e etnia interferem no acúmulo de gordura abdominal e podem explicar os resultados divergentes da prevalência do fenótipo CHT.[21,23,24]

Os dados deste estudo indicam que o fenótipo CHT aumenta a média de glicemia de jejum após um ano de acompanhamento quando comparado com os indivíduos sem o fenótipo CHT. Trata-se de uma situação clínica importante entre a população estudada, pois a glicemia está relacionada à obesidade visceral, favorecendo o maior risco de desenvolver outras doenças crônicas e não transmissíveis com expressão na vida adulta.[25,26] No entanto, diferentes estudos não encontraram a relação entre o fenótipo CHT e a glicemia de jejum em crianças e adolescentes,[4,7,21] mas vale ressaltar o desenho transversal dessas pesquisas. O aumento do fenótipo CHT está associado a alterações metabólicas. Sugere-se que com maiores valores de circunferência da cintura, há maiores concentrações de ácidos graxos livres, especialmente no fígado, músculo e pâncreas, resultantes da lipólise de triglicérideos. O excesso de ácidos graxos livres proporciona feedback negativo da glicogênio sintase, que pode induzir resistência periférica à insulina e intolerância à glicose, tanto no músculo quanto no fígado,[27,28] o que pode explicar a relação longitudinal entre o fenótipo CHT e a glicemia identificados neste estudo. Embora algumas evidências tenham identificado a associação entre fenótipo CHT e alterações lipídicas e na hiperglicemia em crianças e adolescentes, a relação entre o fenótipo CHT e os níveis de pressão arterial ainda não está estabelecida para esta faixa etária, devido ao número reduzido de publicações que testam esta associação e as limitações dos projetos de estudo transversal. No estudo realizado por Kelishadi et al.,[23] PAS maior que o percentil 90º para idade, sexo e altura, foi observado em 8,8% dos meninos e em 17,6% das meninas com fenótipo CHT, enquanto a pressão arterial diastólica foi de 4,4% e 9,6%, respectivamente. Bailey et al.,[22] observaram médias maiores de PAD em crianças e adolescentes com fenótipo CHT.

A prevalência de hipertensão arterial em pessoas com fenótipo CHT é de 2 a 3 vezes maior quando comparada àqueles que não apresentam este fenótipo.[4,20] Em geral, esta associação enfraquece ou se torna estatisticamente insignificante quando se ajusta o IMC, sugerindo que a obesidade pode influenciar intensamente a pressão arterial e a distribuição de gordura isolada.

Embora seja um estudo de coorte, sabe-se que não é possível estabelecer completamente uma relação causal, sendo necessário realizar estudos confirmatórios sobre essas relações identificadas no presente estudo. Além disso, talvez o período de seguimento não tenha sido suficiente para identificar as variáveis de resultado nessa população. No entanto, o estudo foi metodologicamente bem desenhado, foram adotadas técnicas estatísticas robustas e, além disso, os resultados são biologicamente plausíveis e consistentes com as evidências científicas sobre este tema.

Portanto, no presente estudo, a relação longitudinal entre o fenótipo CHT e a PAS foi mais forte após um ano de acompanhamento, mesmo quando ajustada pelo IMC. Este pode ser o reflexo da força de um estudo de coorte e sugere que a presença do fenótipo é caracterizada como fator de risco para aumento progressivo da PAS neste grupo. Essa relação pode estar relacionada à presença de níveis séricos mais altos de insulina em pessoas com obesidade abdominal, independentemente do peso corporal,[29] uma vez que a hormona insulina induz vários sinais que promovem aumento da PA, que inclui indução de vasoconstrição e proliferação de células de músculo liso em vasos sanguíneos; promoção da atividade pró-inflamatória; estímulo da absorção renal de sódio e resposta simpática.[30-32]

Conclusões

Os resultados do estudo sugerem que o fenótipo CHT é um fator de risco para alterações longitudinais na glicemia e a PAS em crianças e adolescentes. Considerando-se que os componentes deste fenótipo já estão presentes no início da vida, o monitoramento do fenótipo CHT deve ser adoptado no grupo pediátrico, uma vez que é uma ferramenta simples e de triagem de baixo custo para identificação de risco cardiometabólico, e o diagnóstico do risco fornecido prematuramente pode favorecer intervenções nutricionais e de estilo de vida, promoção da saúde e prevenção de doenças crônicas não-transmissíveis na idade mais avançada.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados: Costa PRF, Assis AMO; Análise e interpretação dos dados, Análise estatística, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Costa PRF, Assis AMO, Cunha CM, Pereira EM, Jesus GS, Silva LEM, Alves WPO; Obtenção de financiamento: Assis AMO.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo FAPESB.

Vinculação acadêmica

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

Referências

1. Lemieux I, Pascot A, Couillard C, Lamarche B, Tchernof A, Alméras N, et al. . Hypertriglyceridemic waist: a marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men? Circulation. 2000;102(2):179-84.
2. Haack RL, Horta BL, Gigante DP, Barros FC, Oliveira I, Silveira VM. Hypertriglyceridemic waist phenotype: effect of birthweight and weight gain in childhood at 23 years old. PLoS One. 2015;10(8):e0134121.
3. Ren Y, Luo X, Wang C, Yin L, Pang C, Feng T, et al. Prevalence of hypertriglyceridemic waist and association with risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. Diabetes Metab Res Rev. 2016;32(4):405-12.
4. Esmaillzadeh A, Mirmiran P, Azadbakht L, Azizi F. Prevalence of the hypertriglyceridemic waist phenotype in Iranian adolescents. Am J Prev Med. 2006;30(1):52-8.
5. Pereira PF, Faria FR, Faria ER, Hermsdorff HH, Peluzio MC, Franceschini SC, et al. Indicadores antropométricos para identificar síndrome metabólica e fenótipo cintura hipertrigliceridêmica: uma comparação entre as três fases da adolescência. Rev Paul Pediatr. 2015; 33(2):194-203.
6. Guilherme FR, Molena-Fernandes CA, Hintze LJ, Fávero MT, Cuman RK, Rinaldi W. Hypertriglyceridemic waist and metabolic abnormalities in Brazilian schoolchildren. PLoS One. 2014;9(11): e111724. Erratum in: PLoS One. 2014;9(12):e116445.
7. Conceição-Machado ME, Silva LR, Santana ML, Pinto EJ, Silva RC, Moraes LT, et al. Hypertriglyceridemic waist phenotype: association with metabolic abnormalities in adolescents. J Pediatr (Rio J). 2013;89(1):56-63.
8. Solati M, Ghanbarian A, Rahmani M, Sarbazi N, Allahverdian S, Azizi F. Cardiovascular risk factors in males with hypertriglycemic waist (Tehran Lipid and Glucose Study). Int J Obes Relat Metab Disord. 2004;28(5):706-9.
9. Gomez-Huelgas R, Bernal-López MR, Villalobos A, Mancera-Romero J, Baca-Osorio AJ, Jansen S, et al. Hypertriglyceridemic waist: an alternative to the metabolic syndrome? Results of the IMAP Study (multidisciplinary intervention in primary care). Int J Obes (Lond). 2011;35(2):292-9.
10. Buchan DS, Boddy LM, Despres JP, Grace FM, Sculthorpe N, Mahoney C, et al. Utility of the hypertriglyceridemic waist phenotype in the cardiometabolic risk assessment of youth stratified by body mass index. Pediatr Obes. 2016;11(4):292-8.
11. Guimarães IC, de Almeida AM, Santos AS, Barbosa DB, Guimarães AC. Blood pressure: effect of body mass index and of waist circumference on adolescents. Arq Bras Cardiol. 2008;90(6):426-32.
12. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Champaign (IL): IL: Human Kinetics Books; 1988.

13. de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. Bull World Health Organ. 2007;85(9):660-7.

14. Freedman DS, Serdula MK, Srinivasan SR, Berenson GS. Relation of circumferences and skinfold thicknesses to lipid and insulin concentrations in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. Am J Clin Nutr. 1999;69(2):308-17.

15. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The Fourth Report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. Pediatrics. 2004;114(2):555-77.

16. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016). SBD [Internet]. São Paulo; 2014. [atualizado 2015; jul 16, 2016]. http://www.diabetes.org.br/sbdonline/images/docs/DIRETRIZES-SBD-2015-2016.pdf

17. Giuliano IC, Caramelli B, Pellanda L, Duncan B, Mattos S, Fonseca FH, et al; Brazilian Society of Cardiology; Brazilian Society of Pediatrics; Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism; Brazilian Society of Hypertension. I Guideline for preventing atherosclerosis in childhood and adolescence. Int J Atheroscler. 2006;1(1):1-30.

18. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. Modern Epidemiology. 3rd ed. :Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins; 2008.

19. Twisk JWR. Applied longitudinal data Analysis for epidemiology. 2nd ed. England:Cambridge University Press; 2013

20. Cui J. QIC program and model selection in GEE analyses. The Stata Journal. 2007;7(2):209-20.

21. Alavian SM, Motlagh ME, Ardalan G, Motaghian M, Davarpanah AH, Kelishadi R. Hypertriglyceridemic waist phenotype and associated lifestyle factors in a national population of youths: CASPIAN Study. J Trop Pediatr. 2008; 54(3):169-77.

22. Bailey DP, Savory LA, Denton SJ, Davies BR, Kerr CJ. The hypertriglyceridemic waist, waist-to-height ratio, and cardiometabolic risk. J Pediatr. 2013;162(4):746-52.

23. Kelishadi R, Jamshidi F, Qorbani M, Motlagh ME, Heshmat R, Ardalan G, et al. Association of hypertriglyceridemic-waist phenotype with liver enzymes nd cardiometabolic risk factors in adolescents: the CASPIAN-III study. J Pediatr (Rio J). 2016;92(5):512-20.

24. Pergher RN, Melo ME, Halpern A, Mancini MC. Is a diagnosis of metabolic syndrome applicable to children? J Pediatr (Rio J). 2010;86(2):101-8.

25. Wang C, Li J, Xue H, Li Y, Huang J, Mai J, et al. Type 2 diabetes mellitus incidence in Chinese: contributions of overweight and obesity. Diabetes Res Clin Pract. 2015;107(3):424-32.

26. World Health Organization. (WHO). Obesity - Europe; 2016. [Cited in 2016 Nov 10]. Available from: http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/obesity.

27. Patel P, Abate N. Role of subcutaneous adipose tissue in the pathogenesis of insulin resistance. J Obes. 2013;2013:489187.

28. Gomez-Huelgas R, Bernal-López MR, Villalobos A, Mancera-Romero J, Baca-Osorio AJ, Jansen S, et al. Hypertriglyceridemic waist: an alternative to the metabolic syndrome? Results of the IMAP Study (multidisciplinary intervention in primary care). Int J Obes (Lond). 2011;35(2):292-9.

29. Marrodán Serrano MD, Cabañas Armesilla MD, Carmenate Moreno MM, González-Montero de Espinosa M, López-Ejeda N, Martínez Álvarez JR, et al. Association between adiposity and blood pressure levels between the ages of 6 and 16 years. Analysis in a student population from Madrid, Spain. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2013;66(2):110-5.

30. Zhou MS, Wang A, Yu H. Link between insulin resistance and hypertension: What is the evidence from evolutionary biology? Diabetol Metab Syndr. 2014;6(1):12.

31. López-Jiménez F, Cortés-Bergoderi M. Update: systemic diseases and the cardiovascular system (I): obesity and the heart. Rev Esp Cardiol. 2011;64,(2):140-9.

32. Yeste D, Carrascosa A. Complicaciones metabolicas de la obesidad infantil. An Pediatr (Barc). 2011;75(2):135.e1-135.e9.

Efeito Cardioprotetor de Crocina Combinado com Exercício Voluntário em Ratos: Papel do Mir-126 e Mir-210 na Angiogênese Cardíaca

Cardioprotective Effect of Crocin Combined with Voluntary Exercise in Rat: Role of Mir-126 and Mir-210 in Heart Angiogenesis

Vajihe Ghorbanzadeh, Mustafa Mohammadi, Hassan Dariushnejad, Alireza Abhari, Leila Chodari, Gisou Mohaddes
Drug Applied Research Center - Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz – Irã

Resumo

Fundamentos: A crocina tem uma vasta gama de atividades biológicas, tais como a proteção cardiovascular. Estudos epidemiológicos recentes demonstraram que o exercício reduz a morbidade e a mortalidade cardiovasculares na população em geral.

Objetivo: O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito da crocina e do exercício voluntário nos níveis de expressão miR-126 e miR-210 e na angiogênese no tecido cardíaco.

Métodos: Os animais foram divididos em 4 grupos: controle, exercício, crocina e exercício-crocina. Os animais receberam a administração oral de crocina (50 mg/kg) ou realizaram exercício voluntário sozinhos ou em conjunto durante 8 semanas. Os níveis de proteína Akt, ERK1/2, e a expressão de miR-126 e miR-210 foram medidos no tecido cardíaco. O método imunohistoquímico foi utilizado para detectar CD31 no tecido cardíaco.

Resultados: Os níveis de Akt e ERK1/2 do tecido cardíaco foram maiores no grupo tratado com crocina e no grupo de exercício voluntário após 8 semanas. A combinação de crocina e exercício também aumentou significativamente os níveis de Akt e ERK1/2 no tecido cardíaco. A expressão de MiR-126, miR-210 e CD31 no coração aumentou tanto em no grupo de crocina como no grupo de exercício voluntário em comparação com o grupo de controle. Além disso, a combinação de exercício e crocina amplificou seu efeito na expressão de miR-126 e miR-210 e angiogênese.

Conclusão: A Crocina e o exercício voluntário melhoram a angiogênese cardíaca possivelmente através do aumento da expressão de miR-126 e miR-210. O exercício voluntário e a suplementação dietética com crocina podem ter efeitos benéficos na prevenção de doenças cardiovasculares. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(1):54-62)

Palavras-chave: Ratos; Moduladores da Angiogênese; Exercício; Crocus Sativus; Antioxidantes; miR-126, miR-210.

Abstract

Background: *Crocin is reported to have a wide range of biological activities such as cardiovascular protection. Recent epidemiologic studies have shown that exercise reduces cardiovascular morbidity and mortality in the general population.*

Objective: *The aim of this study was to evaluate the effect of crocin and voluntary exercise on miR-126 and miR-210 expression levels and angiogenesis in the heart tissue.*

Methods: *Animals were divided into 4 groups: control, exercise, crocin, and exercise-crocin. Animals received oral administration of crocin (50 mg/kg) or performed voluntary exercise alone or together for 8 weeks. Akt, ERK1/2 protein levels, miR-126 and miR-210 expression were measured in the heart tissue. Immunohistochemical method was used to detect CD31 in the heart tissue.*

Results: *Akt and ERK1/2 levels of the heart tissue were higher in crocin treated group and voluntary exercise trained group after 8 weeks. Combination of crocin and exercise also significantly enhanced Akt and ERK1/2 levels in the heart tissue. MiR-126, miR-210 expression and CD31 in the heart increased in both crocin and voluntary exercise groups compared with control group. In addition, combination of exercise and crocin amplified their effect on miR-126 and miR-210 expression, and angiogenesis.*

Conclusion: *Crocin and voluntary exercise improve heart angiogenesis possibly through enhancement of miR-126 and miR-210 expression. Voluntary exercise and diet supplementation with crocin could have beneficial effects in prevention of cardiovascular disease. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(1):54-62)*

Keywords: *Rats; Angiogenesis Modulating Agents; Exercise; Crocus Sativus; Antioxidants; miR-126; miR-210.*

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

Correspondência: Gisou Mohaddes •
Golgasht Ave. 5166614766. Meadle East. Tabriz – East Azarbaijan - Irã
E-mail: gmohades@yahoo.com
Artigo recebido em 14/07/2016, revisado em 20/01/2017, aceito em 09/03/2017

DOI: 10.5935/abc.20170087

Introdução

A crocina é um componente bioativo encontrado nos frutos da gardênia e nos estigmas do açafrão.[1] A crocina tem sido usada há muito tempo na medicina tradicional e tem sido relatada como tendo várias atividades farmacológicas, como antioxidante, anticancerígena, anti-inflamatória, efeitos ateroscleróticos e proteção contra doenças cardiovasculares.[2] Os efeitos cardioprotetores da crocina têm sido relatados em alguns estudos que estão relacionados à modulação de atividades enzimáticas antioxidantes endógenas e biomarcadores cardíacos.[3,4] Evidências recentes indicaram o efeito protetor da crocina na lesão por hipóxia das células miocárdicas devido à elevação do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), como fator proangiogênico.[5]

A atividade física desempenha um papel crítico no metabolismo, função cardiovascular e função imunológica. Nos últimos anos, tornou-se evidente que o treinamento físico é uma estratégia terapêutica muito poderosa para a prevenção do desenvolvimento e progressão da doença cardiovascular.[6] No entanto, exercícios exaustivos podem ser problemáticos, pois são estressantes pela produção de espécies reativas de oxigênio e podem causar danos no tecido muscular e outros órgãos.[7,8] Sugeriu-se que o exercício voluntário pode ser um modelo melhor com mias efeitos benéficos.[9] No modelo animal de exercício voluntário, o animal tem livre acesso a uma roda de corrida e eua a roda de acordo com seu limiar fisiológico para a atividade física. Descobriu-se que a atividade física desencadeia a extensão da rede capilar ou angiogénese. Sabe-se que esse processo é dependente do VEGF.[10] No entanto, os mecanismos subjacentes ao exercício ainda não foram totalmente elucidados.

Os micro-RNAs (miRs) são pequenos RNAs de 18 a 25 nucleótidos não codificantes que desempenham um papel chave na regulação da expressão de genes, inibindo a tradução de proteínas ou aumentando a degradação do RNA mensageiro.[11,12] A sua participação nas doenças cardiovasculares tem sido reconhecida nos últimos anos.[11-13] O MiR-126 é um dos poucos miRNAs que é um miRNA específico de células endoteliais e desempenha um papel essencial na neoangiogénese. O MiRNA-126 é fortemente expresso no endotélio cardíaco e alvos Sprouty relacionados à proteína-1 (Spred-1), PIK3R2, uma subunidade reguladora de PI3K.[14,15] A desregulação desses alvos ativa as quinases ERK e Akt e melhora a ação do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF).[16,17] O VEGF exerce muitos dos seus efeitos na angiogénese através das vias Akt e ERK1/2. Durante a vasculogênese do desenvolvimento, a via Akt regula a especificação venosa, enquanto a via ERK regula a especificação arterial.[18,19] O MiR-210 em células endoteliais normóxicas estimulou a formação de estruturas semelhantes a capilares, bem como a migração celular impulsionada pelo VEGF.[20] A indução de MiR-210 é uma característica praticamente constante da resposta hipóxica que é importante na patogênese de várias doenças humanas como as cardíacas.[21]

De acordo com os efeitos de vantagem da crocina e do exercício voluntário sobre o diabetes mencionado acima, a hipótese é que, em comparação com crocina ou exercício voluntário sozinho, 8 semanas de crocina combinadas com exercício voluntário em ratos diabéticos iria produzir uma maior melhoria nas complicações cardiovasculares do diabetes tipo 2. O presente estudo foi realizado para esclarecer o efeito da crocina e do exercício voluntário na expressão de miR-126 e miR-210 em miócitos cardíacos de ratos diabéticos.

Métodos

Animais

Ratos Wistar machos (200-250g) foram obtidos da Faculdade de Medicina de Tabriz (Irã-Tabriz). Os animais foram alojados numa sala com uma temperatura constante de 24°C, uma humidade relativa de 50% e um ciclo de 12h escuridão / luz com acesso a alimentos e água à vontade. Os animais do grupo de exercícios foram colocados em unidades individuais de gaiolas de rodas, enquanto os grupos sedentários foram alojados em gaiolas de plástico normais. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Animal (documento número 92197) de acordo com a instrução para o cuidado e uso de animais de laboratório preparado pela Universidade de Ciências Médicas de Tabriz.

Design experimental

Quarenta animais foram divididos aleatoriamente em quatro grupos. Dez animais foram alocados para cada grupo experimental no início do estudo. Grupo 1: Ratos receberam solução de NaCl a 0,9% como grupo de controle (Con). Grupo 2: Os ratos receberam uma dose única de crocina (50 mg/kg) durante oito semanas (Cro). Grupo 3: Os ratos realizaram exercício voluntário durante oito semanas (Exe). Grupo 4: Os animais receberam crocina e realizaram, simultaneamente, exercício voluntário durante oito semanas (Cro-Exe). O pó de crocina (Sigma, Alemanha) foi diluído por solução salina normal (0,9%). A crocina foi administrada por gavagem (50 mg/kg) 6 dias por semana durante 8 semanas.[22] Também, a solução de NaCl a 0,9% foi administrada por gavagem nos grupos 1 e 3 durante a experiência.

Para a avaliação do exercício voluntário, os ratos foram alojados individualmente numa gaiola contendo uma roda (circunferência de 1,00 m, TajhizGostar). Cada rato de exercício tinha uma roda de funcionamento separada na sua gaiola que lhe permitiu correr voluntariamente durante as 8 semanas do estudo. Esta roda de aço inoxidável foi equipada com um contador magnético digital que foi ativado pela rotação da roda e as revoluções da roda foram registradas diariamente. Então a distância de corrida por dia foi calculada como o número de rotações de roda por dia. Os ratos com uma distância de corrida inferior a ~ 2000 m por dia foram eliminados antes da análise estatística.[23] Considerando os critérios de exclusão (exercício abaixo dos protocolos padrão) foi realizada análise estatística para 7 animais em cada grupo.

Quantificação de Akt e ERK1/2 no coração por ELISA

No último dia da experiência, os ratos foram sacrificados sob anestesia profunda com cetamina/xilazina (88/10 mg/kg, i.p.). O tecido cardíaco foi imediatamente removido e lavado com soro fisiológico 0,9%. As amostras de tecido foram pesadas, homogeneizadas em PBS (pH 7,2-7,4) e centrifugadas durante

20 min à velocidade de 3000 rpm e 4°C. Em seguida, os sobrenadantes foram recolhidos em novo tubo e os níveis de Akt e ERK1/2 foram medidos utilizando kits sanduíche ELISA de rato. O ensaio ELISA foi realizado de acordo com as instruções do fabricante. A ativação da proteína Akt por fosforilação no resíduo de serina 473 (P-Akt) e a fosforilação da ERK1/2 (PT202/Y204) foi analisada com ELISA (Akt: Cat. N°. CK-E91385; Hangzhou Eastbiopharm Co., Ltd., Hangzhou, China. ERK1/2: Abcam Cambridge, UK) e normalizada para a concentração de proteína total para cada amostra como determinado pelo ensaio de Bradford.[24]

Extração total de RNA, síntese de cDNA e PCR em tempo real

A expressão de miR-126 e miR-210 foi avaliada por qRT-PCR. Foram realizados ensaios em triplicado para cada amostra de RNA. O MicroRNA foi extraído do tecido cardíaco utilizando o kit de isolamento de RNA miRCURYTM (Exiqon, Dinamarca) de acordo com o protocolo do fabricante. O procedimento foi realizado com base na coluna de spin utilizando uma resina patenteada como matriz de separação de RNA de outros componentes celulares. O teor de RNA e a pureza foram medidos a um comprimento de onda de 260-280 nm utilizando o espectrofotómetro Nanodrop 1000 (Thermo Scientific, Wilmington DE 19810 EUA).

A síntese de cDNA foi realizada de acordo com o kit de PCR de miRNA RT LNA universal (Exiqon, Dinamarca). Resumidamente, o RNA total contendo microRNA foi poliadenilado e o cDNA foi sintetizado utilizando um primer poli (T) com uma âncora degenerada 3' e uma etiqueta universal 5'.

Syber Green qPCR Mix adquirido da Exiqon (Dinamarca) e utilizado para PCR em tempo real. O PCR em tempo real foi feito usando Rotor-Gene 6000 Corbett. O método 2- ($^{\Delta\Delta Ct}$) foi utilizado para determinar níveis quantitativos relativos de miR-126 e miR-210. Os resultados foram expressos como o dobro do grupo de controle. Utilizou-se Mir-1 como o miARN de controle endógeno.

Avaliações imunohistoquímicas

Para a investigação da angiogênese no tecido cardíaco, as amostras do ventrículo esquerdo foram imersas em formol a 10% após excisão, embebidas em parafina e cortadas em fatias de 4 μm de espessura. As secções foram desparafinadas em xileno e desidratadas numa série graduada de etanol. As lâminas foram incubadas sequencialmente em proteinase K e tratadas com peróxido de hidrogénio a 0,3% para bloquear a atividade de peroxidase endógena. As fatias foram sobrepostas pelo anticorpo primário CD31 (Santa Cruz, EUA) um marcador de angiogênese e incubadas a + 4°C toda a noite. As seções foram então lavadas e incubadas com complexo avidina-biotina padrão (ABC, Santa Cruz) de acordo com as instruções do fabricante. Em seguida, as lâminas foram incubadas em DAB (di-amino-benzidina, Santa Cruz), como cromogênio e coradas por contraste com hematoxilina de Mayer. Finalmente, as seções foram clareadas em xileno, montadas com Entellan e avaliadas por microscópio óptico (Olympus BX 40, Japão). Os capilares foram visualizados no miocárdio como um precipitado castanho. As estruturas vasculares positivas para CD31 foram contadas para 5 a 6 lâminas por animal e 10 campos por lâmina.

Análise estatística

Os resultados são apresentados como média ± DP. A análise estatística foi realizada usando o software estatístico SPSS versão 21.0 para Windows. Todos os parâmetros foram testados quanto à normalidade utilizando o teste Kolmogorov-Smirnov de uma amostra. As médias das distâncias diárias percorridas pelos ratos em cada grupo de exercício foram médias para cada semana e foram comparadas utilizando ANOVA de medidas repetidas. A atividade física entre os grupos Exe e Cro-Exe foi analisada utilizando o teste t independente. Para os parâmetros de Akt, ERK, CD31, miR-126 e miR-210, os dados foram analisados utilizando ANOVA bidirecional seguida pelo teste post hoc de Tukey. Um valor p inferior a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Exercício voluntário

A Figura 1 ilustra a média de distância percorrida por semana durante o período de 8 semanas do experimento. Os animais realizaram voluntariamente uma média de 2,949 ± 178 m/semana no grupo de exercícios e uma média de 3,090 ± 140 m/semana no grupo de crocina e exercícios. Não houve diferença significativa na atividade física entre os grupos Exe e Cro-Exe com base em uma análise de teste t independente.

A distância média percorrida aumentou gradualmente nos grupos Exe e Cro-Exe da primeira para a oitava semana. Este aumento no grupo Exe foi significativamente diferente da semana anterior na quarta ($p < 0,05$) e sexta ($p < 0,05$) semanas. No grupo Cro-Exe, os animais correram uma distância significativamente maior na segunda ($p < 0,01$), terceira ($p < 0,01$), quinta ($p < 0,05$) e sexta ($p < 0,05$) do que na semana anterior.

Efeitos da crocina combinada com o exercício voluntário nos níveis de Akt no tecido cardíaco

Após 8 semanas de administração de crocina ou realização de exercício voluntário, o nível de p-Akt aumentou significativamente nos grupos Exe ($p < 0,01$), Cro ($p < 0,01$) e Cro-Exe ($p < 0,001$) em comparação com o grupo Con (Figura 2). Uma comparação entre o grupo Cro-Exe com os grupos Exe e Cro apresentou diferença significativa entre esses grupos ($p < 0,01$ e $p < 0,001$, respectivamente).

Efeitos da crocina combinada com o exercício voluntário nos níveis ERK1/2 no tecido cardíaco

A ANOVA de duas vias mostrou que os níveis de p-ERK1/2 foram significativamente mais elevados em ratos tratados com crocina ou em exercícios voluntários do que nos ratos de controle (Exe: $p < 0,01$, Cro: $p < 0,05$ e Cro-Exe: $p < 0,001$). A administração de crocina combinada com

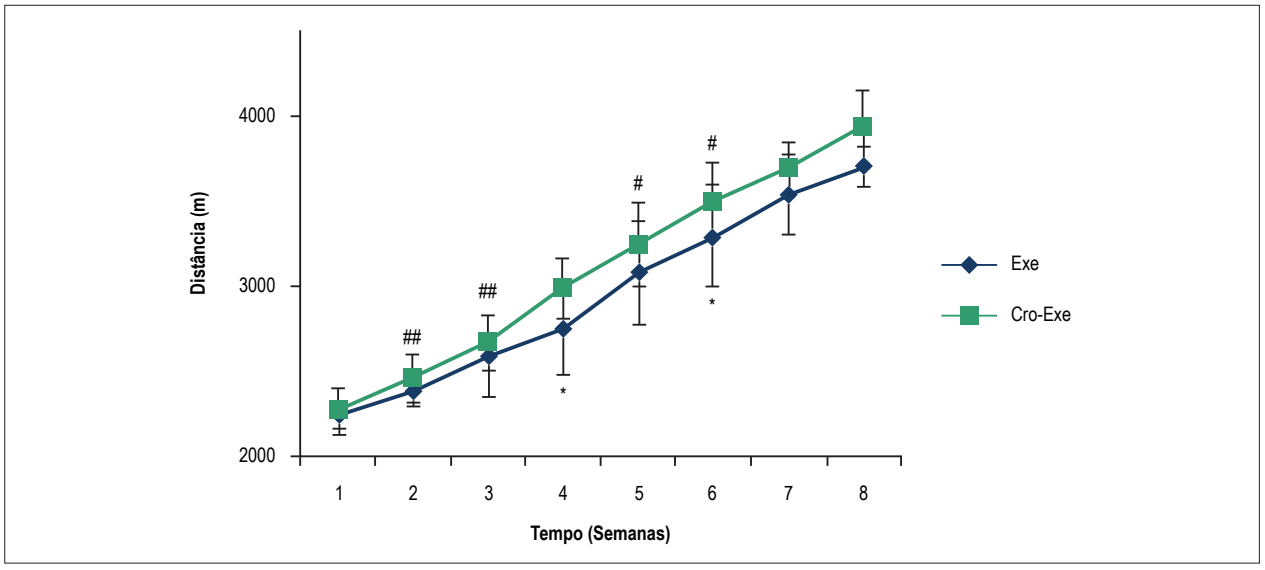


Figura 1 – *A média de distância percorrida foi calculada cada semana de acesso à roda (média ± DP) durante a duração de 8 semanas do experimento, para os grupos Exe e Cro-Exe (n = 7/grupo). Não houve diferença significativa entre os grupos. Animais em ambos os grupos Exe e Cro-Exe aumentaram a sua distância média semanal de corrida nas semanas subsequentes. * p < 0,05 indica uma diferença significativa entre as semanas consecutivas no grupo Exe. # p < 0,05 e ## p < 0,01 indicam diferenças significativas entre semanas consecutivas no grupo Cro-Exe.*

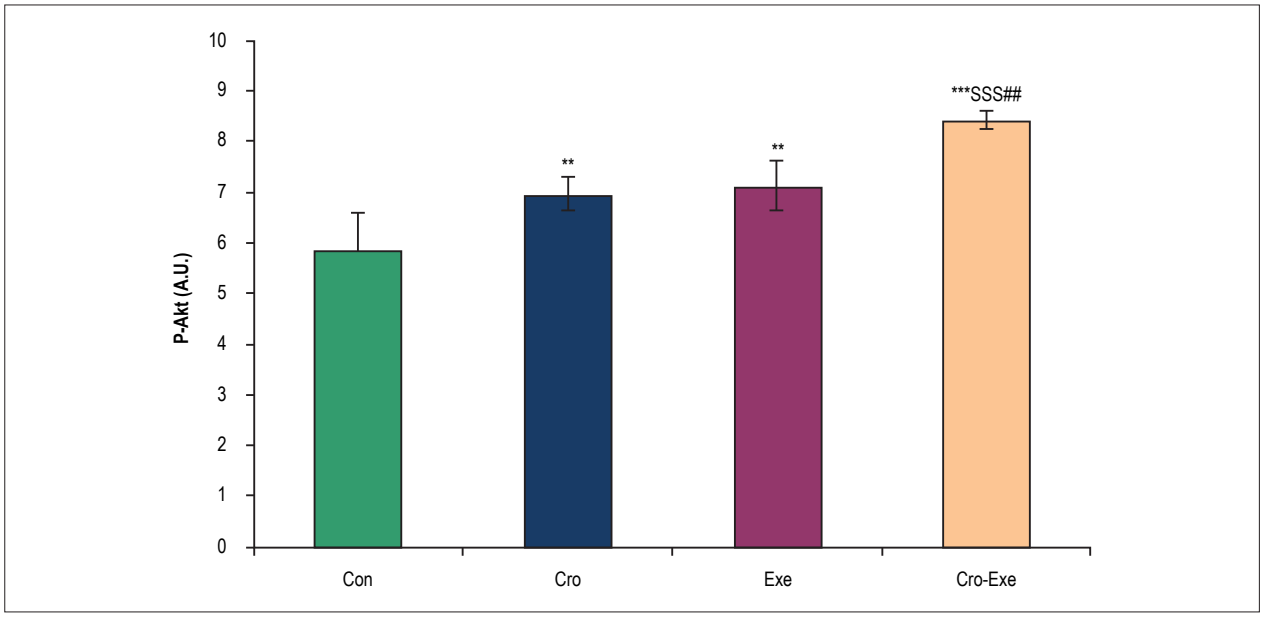


Figura 2 – *Efeito da crocina e exercício voluntário sobre os níveis de p-Akt. Os dados são apresentados como média ± DP para n = 7 animais. ***p < 0.001 e **p < 0,01 indicam diferenças significativas com o grupo controle, ^{SSS} p < 0,001 indica uma diferença significativa com o grupo Cro, e ## p < 0,01 indica uma diferença significativa com o grupo Exe.*

exercício aumentou significativamente os níveis de p-ERK1/2 do tecido cardíaco em comparação com os grupos Exe ($p < 0,01$) e Cro ($p < 0,001$) (Figura 3). A Figura 2 também indica que a crocina combinada com o exercício voluntário tem um efeito sinérgico nos níveis de proteína p-ERK1/2 no tecido cardíaco.

Efeitos da crocina combinada com o exercício voluntário na expressão de miR-126 no tecido cardíaco

A ANOVA bidirecional mostrou que a expressão de miR-126 foi significativamente maior em ratos tratados com crocina ($p < 0,001$), exercício voluntário ($p < 0,01$) e combinação de crocina com exercício ($p < 0,001$) do

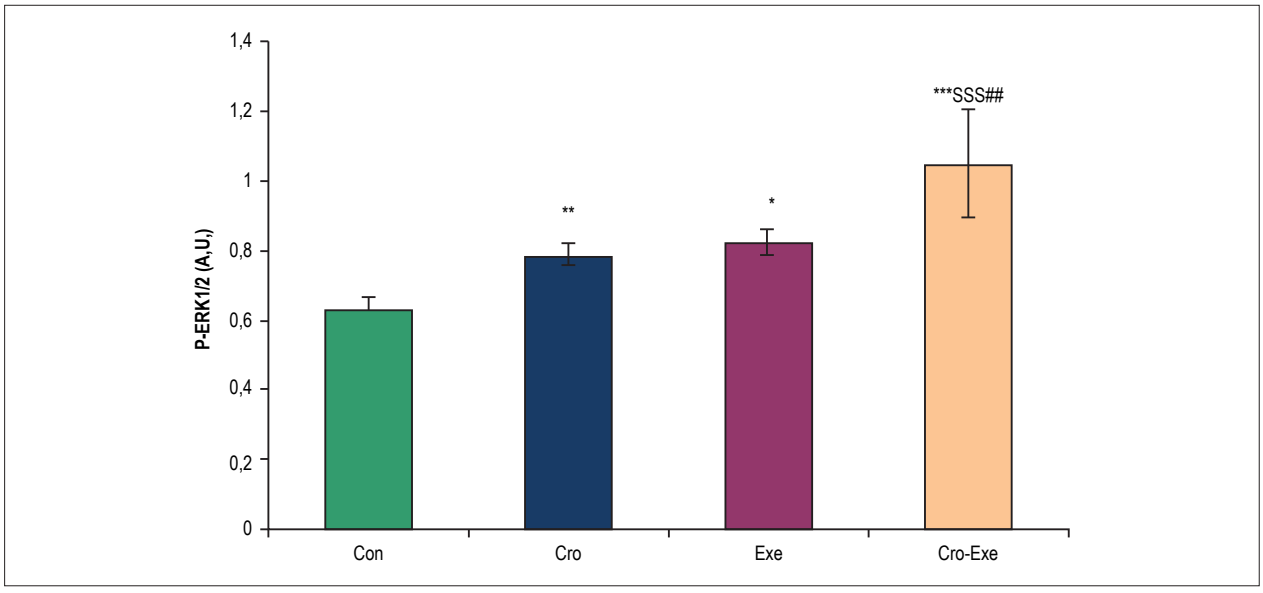


Figura 3 – *Efeito da crocina e exercício voluntário sobre os níveis de p-ERK1/2. Os dados são apresentados como média ± DP para n = 7 animais. * p < 0,05, ** p < 0,01 e *** p <0,001 indicam diferenças significativas com o grupo de controlo. $$$ p < 0,001 indica uma diferença significativa com o grupo Cro e ## p < 0,01 indica uma diferença significativa com o grupo Exe.*

que em ratos controle. Nos ratos submetidos a exercício voluntário e que simultaneamente receberam crocina durante 8 semanas, a expressão do miR-126 cardíaco aumentou significativamente em comparação com os grupos Exe ($p < 0,01$) e Cro ($p < 0,001$) (Figura 4).

Efeitos da crocina combinada com o exercício voluntário na expressão de miR-210 no tecido cardíaco

Conforme ilustrado na Figura 5, após a administração de crocina e a execução de exercícios, o nível de expressão cardíaca de miR-210 foi significativamente aumentado nos grupos Cro e Exe quando comparado com o grupo de controle ($p < 0,01$ e $p < 0,001$, respectivamente). Por outro lado, a expressão de miR-210 aumentou significativamente no grupo Cro-Exe em comparação com o grupo controle ($p < 0,001$). Além disso, há uma diferença significativa entre os grupos Cro-Exe e Cro ($p < 0,01$).

Efeitos da crocina combinada com o exercício voluntário em células CD31 + na rede capilar miocárdica

Conforme demonstrado na Figura 6, o número de células CD31 + foi maior nos animais que receberam crocina ($p < 0,05$) ou realizaram exercícios ($p < 0,05$) em comparação com o grupo controle (Figuras 6A, B, C). Além disso, as células CD31 + foram significativamente mais elevadas em seções do coração do grupo Cro-Exe do que nos grupos Exe ($p < 0,01$) e Cro ($p < 0,01$) (Figura 6D). Assim, a combinação de crocina com o exercício voluntário parece aumentar a resposta vasculogênica.

Discussão

No presente estudo, demonstramos que a expressão de miR-126 e miR-210 do tecido cardíaco de ratos aumentou nos grupos de crocina, exercício voluntário e exercício-crocina. Além disso, a crocina e o exercício voluntário estimularam as proteínas Akt e ERK1/2 e a angiogênese no tecido cardíaco. Pela primeira vez, nosso estudo demonstrou que o miR-126 cardíaco e suas vias relacionadas incluindo Akt e ERK1/2 aumentaram em resposta à crocina combinada com o exercício voluntário em ratos. Além disso, nossos achados mostraram que a administração de crocina e a realização de exercício voluntário aumentaram a expressão do miR-210 cardíaco.

MiR-210, um miRNA específico da hipóxia, depende da ativação de HIF e aumentou após a hipóxia.[25] Quando o miR-210 é superexpressado em células endoteliais, a capacidade dessas células para formar vasos sanguíneos torna-se mais pronunciada do que a das células com níveis normais de expressão. Confirmando o papel pró-angiogênico do miR-210, a regulação positiva do miR-210 em células CD34 + aumentou a perfusão tecidual e a densidade capilar em um modelo de isquemia de membros posteriores em ratos.[26] Pesquisas prévias indicaram que o miR-210 pode melhorar a angiogênese através da regulação negativa de seu gene alvo, a efrina A3, que é um membro importante da família de efrinas de genes reguladores da angiogênese.[27] O tecido cardíaco expressa uma variedade de miRNAs, mas pouco se sabe sobre a resposta angiogênica cardíaca à crocina e exercício.[28] O trabalho pré-clínico demonstrou que as injeções intracardíacas com um vetor minicírculo transportando miR-210 em um modelo murino de infarto do miocárdio promoveu melhora significativa do encurtamento fracionário ventricular esquerdo, diminuição da apoptose celular e aumento da neovascularização.[29] No presente estudo, observamos que a crocina e o exercício voluntário aumentaram os níveis de expressão de miR-210 no tecido cardíaco usando análise quantitativa da PCS em tempo real. O aumento do miR-210 parece ser dependente do exercício realizado porque o grupo que realizou exercício

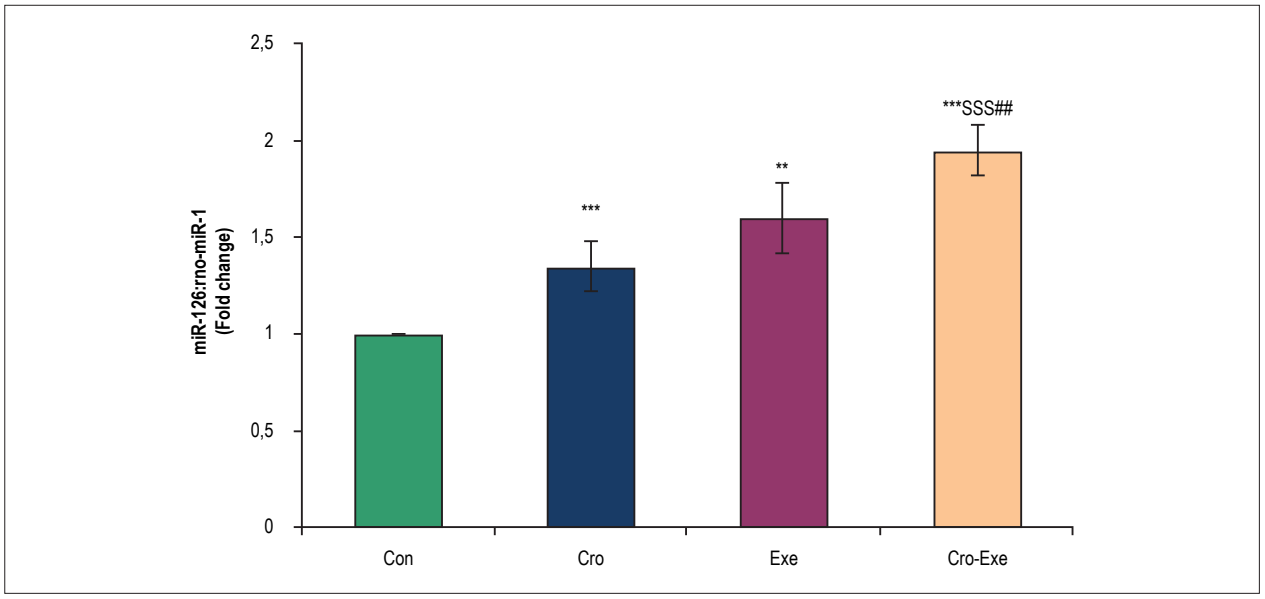


Figura 4 – *Efeito da crocina e exercício voluntário nos níveis de expressão de miR-126. Os dados são apresentados como média ± DP para n = 7 animais. ** p < 0,01 e *** p < 0,001 indicam diferenças significativas com o grupo de controle. $$$ p < 0,001 indica uma diferença significativa com o grupo Cro e ## p <0,01 indica uma diferença significativa com o grupo Exe.*

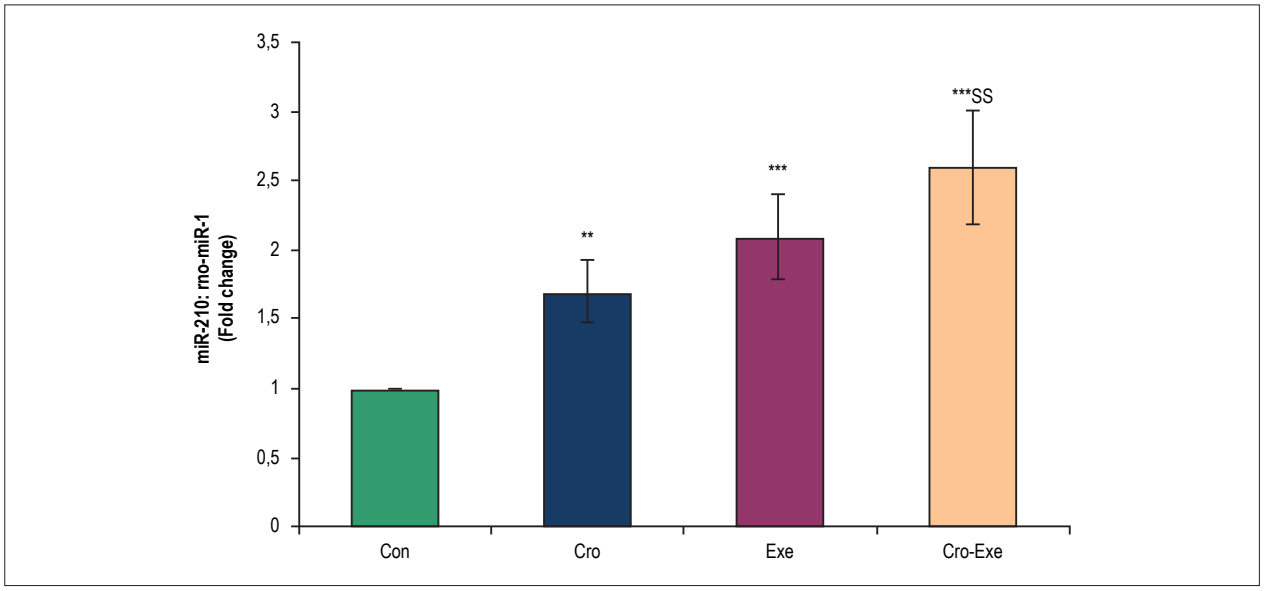


Figura 5 – *Efeito da crocina e exercício voluntário sobre os níveis de expressão de miR-210. Os dados são apresentados como média ± DP para n = 7 animais. **p < 0,01 e ***p < 0,001 indicam diferenças significativas com o grupo de controle e $ $p < 0,001 indica uma diferença significativa com o grupo Cro.*

voluntário mostrou uma expressão mais forte do miR-210 do que o grupo crocina. Um mecanismo provável é que, durante o exercício, podem ocorrer condições hipóxicas locais no músculo cardíaco e a situação hipóxica desencadear um número de respostas fisiológicas como a angiogênese através da expressão de miR-210 induzida por HIF-1α.[30,31] Estes dados estão de acordo com as observações feitas por Bye et al.[32] quanto ao aumento significativo da expressão de miR-210 em indivíduos com baixa Vo2max após a atividade de exercício.

MiR-126 é um miR pró-angiogênico, que é fortemente expresso no endotélio cardíaco e aponta diretamente para SPRED1 e PIK3R2 para repressão e funções afim de promover a sinalização VEGF.[14,15] De fato, o miR-126 ativa quinases de sobrevivência incluindo ERK e Akt por regulação negativa dos seus alvos e aumenta as ações do VEGF.[16,17] Nas células endoteliais, o VEGF promove a angiogénese através da fosforilação de ERK1 e Akt. ERK e Akt são quinases bem conhecidas que ativam e promovem a proliferação celular estimulando fatores de crescimento.[18]

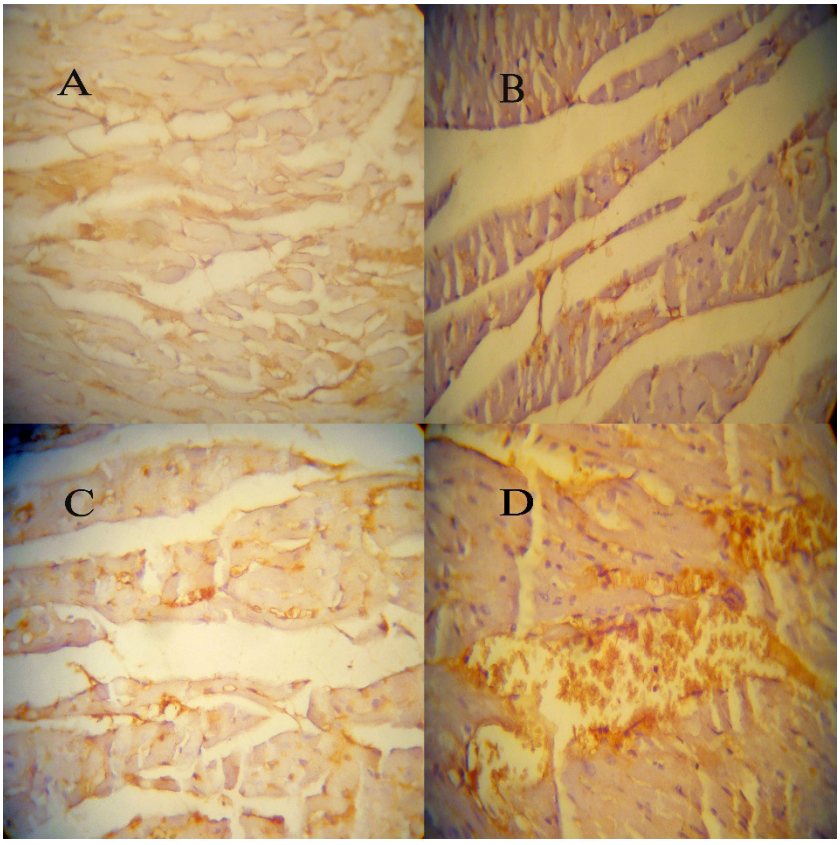


Figura 6 – *A) Imagens representativas da coloração CD31 (castanha) em vasos cardíacos de grupos de controle, exercício, crocina e exercício-crocina (Ampliação × 400). A: Con, B: Exe, C: Cro, D: Cro-Exe. B) A densidade de microvasos foi analisada por imunohistoquímica para CD31. A densidade de microvasos foi quantificada utilizando 6 lâminas por animal e 10 campos por lâmina. Os dados são apresentados como média ± DP para n = 7 animais. *** p < 0,001 indica uma diferença significativa com o grupo de controle. ###p < 0,001 e $$$p < 0,001 indicam diferenças significativas com o grupo de exercício e grupo de crocin, respectivamente.*

No presente estudo, mostramos que o miR-126 regula a angiogênese cardíaca através das vias Akt e ERK1/2 em resposta à crocina e exercício voluntário. No entanto, existem alguns estudos disponíveis que sinalizam que o exercício pode aumentar a expressão miR no tecido cardíaco. Em linha com nossos resultados, Uhlemann et al.[33] relataram que a expressão de miR-126 aumentou após exercício de resistência aguda. Importantes conclusões também surgem de Fernandes et al.,[34] indicando que o exercício físico restabeleceu os níveis de miR-126 periférico associado à revascularização na hipertensão. Apesar da observação de que o exercício afeta a função endotelial, o mecanismo exato permanece especulativo. Está bem estabelecido que o exercício pode aumentar os níveis de VEGF, que é um dos principais reguladores da angiogênese e da sobrevivência celular.[35] O VEGF liga-se ao VEGFR2 e promove os sinais de sobrevivência e angiogénese endoteliais que são intermediados pela PI3K e o seu alvo a jusante do Akt e ERK1/2. Além disso, mostraram que os níveis de ERK1/2 e Akt aumentaram sob alta expressão de miR-126. Portanto, parece que o exercício voluntário alivia a influência repressiva de Spred-1/PI3K na superexpressão de Akt e ERK1/2 por miR-126, o que finalmente melhora a angiogênese cardíaca. Este achado está de acordo com um estudo prévio que mostrou que a expressão de ARNm de PI3KR2 no coração diminuiu nos grupos de exercícios e foi associada ao aumento na expressão protéica de PI3K e Akt fosforilado.[36]

Neste estudo, também mostramos que a crocina regula a angiogênese cardíaca através do miR-126 e as vias relacionadas a Akt e ERK1/2. A crocina, um pigmento carotenóide do açafrão, tem diferentes funções farmacológicas nos sistemas nervoso,[37] cardíaco[38] e renal.[39] Efeitos cardioprotetores da crocina têm sido relatados em alguns estudos que estão relacionados à melhoria das atividades antioxidantes e biomarcadores cardíacos.[3,40]

Embora muitos pesquisadores tenham explorado os papéis da crocina em diferentes tecidos, apenas alguns estudos têm investigado os efeitos da crocina sobre a angiogênese no tecido cardíaco. Bie et al.,[41] demonstraram que o açafrão aumentou a expressão de VEGF-R2 e promoveu angiogênese após lesão cerebral em ratos. Além disso, tem sido relatado que as vias PI3K/Akt são activadas pela crocina na camada de células ganglionares após lesão de retina IR.[42] Kang et al.,[43] também mostraram que o açafrão aumentou a fosforilação de proteínas-quinases ativadas por mitógenos (MAPKs), como um membro da família ERK, nas células musculares. Também o nosso estudo anterior confirma que a crocina aumenta os níveis de VEGF-A no tecido cardíaco de ratos diabéticos e não diabéticos.[40]

Com base nos presentes resultados, pode concluir-se que o pré-tratamento com crocina melhorou a angiogénese cardíaca, efeito que pode ser atribuído à sua capacidade de aumentar os níveis de Akt e ERK1/2 através do aumento de miR-126. A preservação da histo-arquitectura do tecido cardíaco pelo pré-tratamento com crocina confirma estes efeitos. Em relação às limitações deste estudo, não se avaliaram outros fatores envolvidos na angiogênese e nos referimos a estudos prévios. São necessários mais estudos para explorar outros possíveis mecanismos e vias que possam estar direta ou indiretamente envolvidos nos seus efeitos cardioprotectores. Por conseguinte, sugerimos que o incremento do miR-126 pela crocina e o aumento das vias de sinalização do VEGF através de Akt e ERK1/2 pode induzir a formação de capilares cardíacos. Além disso, mostramos que a combinação de crocina com exercício voluntário tem efeitos sinérgicos sobre a expressão do miR-126 e os níveis de Akt, ERK1/2 no tecido cardíaco, o qual foi o primeiro estudo na angiogénese cardíaca de ratos.

Conclusão

Este estudo mostra que a crocina combinada com o exercício voluntário promove angiogênese cardíaca e isso pode estar relacionado à expressão do miRNA-126 e do miR-210. Novos estudos sobre o mecanismo da crocina e exercício voluntário na angiogênese cardíaca podem fornecer uma base para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas ou preventivas para superar doenças cardiovasculares.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Ghorbanzadeh V, Mohammadi M, Mohaddes G; Obtenção de dados: Ghorbanzadeh V, Dariushnejad H, Abhari A, Chodari L; Análise e interpretação dos dados: Ghorbanzadeh V, Dariushnejad H, Abhari A; Análise estatística: Ghorbanzadeh V, Dariushnejad H, Mohaddes G.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo Drug Applied Research Center of Tabriz University of Medical Sciences.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Vajiheh Ghorbanzadeh pela *Tabriz University of Medical Sciences*.

Referências

1. Lee IA, Lee JH, Baek NI, Kim DH. Antihyperlipidemic effect of crocin isolated from the fructus of Gardenia jasminoides and its metabolite Crocetin. Biol Pharm Bull. 2005;28(11):2106-10.
2. Farkhondeh T, Samarghandian S. The effect of saffron (Crocus sativus L.) and its ingredients on the management of diabetes mellitus and dislipidemia. Afr J Pharm Parmacol. 2014;8(20):541-9.
3. Hariri AT, Moallem SA, Mahmoudi M, Memar B, Hosseinzadeh H. Sub-acute effects of diazinon on biochemical indices and specific biomarkers in rats: protective effects of crocin and safranal. Food Chem Toxicol. 2010;48(10):2803-8.
4. Shen XC, Qian ZY. Effects of crocetin on antioxidant enzymatic activities in cardiac hypertrophy induced by norepinephrine in rats. Pharmazie. 2006;61(4):348-52.
5. Wu Y, Pan RR, Geng P. [The effect of Crocin against hypoxia damage of myocardial cell and its mechanism]. Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi. 2010;26(4):453-7.
6. Lavie CJ, Milani RV. Cardiac rehabilitation and exercise training in secondary coronary heart disease prevention. Prog Cardiovasc Dis. 2011;53(6):397-403.
7. Gustafsson T, Ameln H, Fischer H, Sundberg C, Timmons J, Jansson E. VEGF-A splice variants and related receptor expression in human skeletal muscle following submaximal exercise. J Appl Physiol (1985). 2005;98(6):2137-46.
8. Huang KC, Wu WT, Yang FL, Chiu YH, Peng TC, Hsu BG, et al. Effects of freshwater clam extract supplementation on time to exhaustion, muscle damage, pro/anti-inflammatory cytokines, and liver injury in rats after exhaustive exercise. Molecules. 2013;18(4):3825-38.
9. Hilberg T, Menzel K, Gläser D, Zimmermann S, Gabriel HH. Exercise intensity: platelet function and platelet–leukocyte conjugate formation in untrained subjects. Thromb Res. 2008;122(1):77-84.
10. Bloor CM. Angiogenesis during exercise and training. Angiogenesis. 2005;8(3):263-71.
11. Osman A. MicroRNAs in health and disease--basic science and clinical applications. Clin Lab. 2011;58(5-6):393-402.
12. Small EM, Olson EN. Pervasive roles of microRNAs in cardiovascular biology. Nature. 2011;469(7330):336-42.
13. Papageorgiou N, Tousoulis D, Androulakis E, Siasos G, Briasoulis A, Vogiatzi G, et al. The role of microRNAs in cardiovascular disease. Curr Med Chem. 2012;19(16):2605-10.
14. Fish JE, Santoro MM, Morton SU, Yu S, Yeh RF, Wythe JD, et al. miR-126 regulates angiogenic signaling and vascular integrity. Dev Cell. 2008;15(2):272-84.
15. Wang S, Aurora AB, Johnson BA, Qi X, McAnally J, Hill JA, et al. The endothelial-specific microRNA miR-126 governs vascular integrity and angiogenesis. Dev Cell. 2008;15(2):261-71.
16. Wakioka T, Sasaki A, Kato R, Shouda T, Matsumoto A, Miyoshi K, et al. Spred is a Sprouty-related suppressor of Ras signalling. Nature. 2001;412(6847):647-51.
17. Ueki K, Fruman DA, Yballe CM, Fasshauer M, Klein J, Asano T, et al. Positive and negative roles of p85α and p85β regulatory subunits of phosphoinositide 3-kinase in insulin signaling. J Biol Chem. 2003;278(48):48453-66.
18. Olsson AK, Dimberg A, Kreuger J, Claesson-Welsh L. VEGF receptor signalling? In control of vascular function. Nat Rev Mol Cell Biol. 2006;7(5):359-71.
19. Hong CC, Peterson QP, Hong JY, Peterson RT. Artery/vein specification is governed by opposing phosphatidylinositol-3 kinase and MAP kinase/ERK signaling. Curr Biol. 2006;16(13):1366-72.
20. Fasanaro P, Greco S, Lorenzi M, Pescatori M, Brioschi M, Kulshreshtha R, et al. An integrated approach for experimental target identification of hypoxia-induced miR-210. J Biol Chem. 2009;284(50):35134-43.

21. Pulkkinen K, Malm T, Turunen M, Koistinaho J, Ylä-Herttuala S. Hypoxia induces microRNA miR-210 in vitro and in vivo: Ephrin-A3 and neuronal pentraxin 1 are potentially regulated by miR-210. FEBS Lett. 2008;582(16):2397-401.

22. Jalili C, Tabatabaei H, Kakaberiei S, Roshankhah S, Salahshoor MR. Protective role of Crocin against nicotine-induced damages on male mice liver. Int J Prev Med. 2015;6.

23. Tsalouhidou S, Petridou A, Mougios V. Effect of chronic exercise on DNA fragmentation and on lipid profiles in rat skeletal muscle. Exp Physiol. 2009;94(3):362-70.

24. Glass C, Singla DK. MicroRNA-1 transfected embryonic stem cells enhance cardiac myocyte differentiation and inhibit apoptosis by modulating the PTEN/Akt pathway in the infarcted heart. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2011;301(5):H2038-49.

25. Kelly TJ, Souza AL, Clish CB, Puigserver P. A hypoxia-induced positive feedback loop promotes hypoxia-inducible factor 1α stability through miR-210 suppression of glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1-like. Mol Cell Biol. 2011;31(13):2696-706. Erratum in: Mol Cell Biol. 2012;32(4):898.

26. Alaiti MA, Ishikawa M, Masuda H, Simon DI, Jain MK, Asahara T, et al. Up-regulation of miR-210 by vascular endothelial growth factor in ex vivo expanded CD34+ cells enhances cell-mediated angiogenesis. J Cell Mol Med. 2012;16(10):2413-21.

27. Fasanaro P, D'Alessandra Y, Di Stefano V, Melchionna R, Romani S, Pompilio G, et al. MicroRNA-210 modulates endothelial cell response to hypoxia and inhibits the receptor tyrosine kinase ligand Ephrin-A3. J Biol Chem. 2008;283(23):15878-83.

28. Laganà A, Veneziano D, Spata T, Tang R, Zhu H, Mohler PJ, et al. Identification of general and heart-specific miRNAs in sheep (Ovis aries). PloS One. 2015;10(11):e0143313.

29. Hu S, Huang M, Li Z, Jia F, Ghosh Z, Lijkwan MA, et al. MicroRNA-210 as a novel therapy for treatment of ischemic heart disease. Circulation. 2010;122(11 Suppl 1):S124-31.

30. Wenger RH. Mammalian oxygen sensing, signalling and gene regulation. J Exp Biol. 2000;203(Pt 8):1253-63.

31. Xu L, Wang F, Wei W, Dai WQ, He SS, Wang XP, et al. Effects of hypoxia on the expressions of hypoxia-inducible factor-1 alpha and miR-210 in hepatocellular carcinoma HepG2 cells. Tumor. 2011;31(6):502-7.

32. Bye A, Røsjø H, Aspenes ST, Condorelli G, Omland T, Wisløff U. Circulating microRNAs and aerobic fitness–the HUNT-Study. PloS One. 2013;8(2):e57496.

33. Uhlemann M, Möbius-Winkler S, Fikenzer S, Adam J, Redlich M, Möhlenkamp S, et al. Circulating microRNA-126 increases after different forms of endurance exercise in healthy adults. Eur J Prev Cardiol. 2014;21(4):484-91.

34. Fernandes T, Magalhães FC, Roque FR, Phillips MI, Oliveira EM. Exercise training prevents the microvascular rarefaction in hypertension balancing angiogenic and apoptotic factors role of microRNAs-16,-21, and-126. Hypertension. 2012;59(2):513-20.

35. Suhr F, Brixius K, de Marées M, Bölck B, Kleinöder H, Achtzehn S, et al. Effects of short-term vibration and hypoxia during high-intensity cycling exercise on circulating levels of angiogenic regulators in humans. J Appl Physiol (1985). 2007;103(2):474-83.

36. Da Silva ND Jr, Fernandes T, Soci UP, Monteiro AW, Phillips MI, de Oliveira EM. Swimming training in rats increases cardiac MicroRNA-126 expression and angiogenesis. Med Sci Sports Exerc. 2012;44(8):1453-62.

37. Zheng YQ, Liu JX, Wang JN, Xu L. Effects of crocin on reperfusion-induced oxidative/nitrative injury to cerebral microvessels after global cerebral ischemia. Brain Res. 2007;1138:86-94.

38. Goyal S, Arora S, Sharma A, Joshi S, Ray R, Bhatia J, et al. Preventive effect of crocin of Crocus sativus on hemodynamic, biochemical, histopathological and ultrastuctural alterations in isoproterenol-induced cardiotoxicity in rats. Phytomedicine. 2010;17(3-4):227-32.

39. Hosseinzadeh H, Sadeghnia HR, Ziaee T, Danaee A. Protective effect of aqueous saffron extract (Crocus sativus L.) and crocin, its active constituent, on renal ischemia-reperfusion-induced oxidative damage in rats. J Pharm Pharm Sci. 2005;8(3):387-93.

40. Ghorbanzadeh V, Mohammadi M, Dariushnejad H, Chodari L, Mohaddes G. Effects of crocin and voluntary exercise, alone or combined, on heart VEGF-A and HOMA-IR of HFD/STZ induced type 2 diabetic rats. J Endocrinol Invest. 2016;39(10):1179-86.

41. Bie X, Chen Y, Zheng X, Dai H. The role of crocetin in protection following cerebral contusion and in the enhancement of angiogenesis in rats. Fitoterapia. 2011;82(7):997-1002.

42. Qi Y, Chen L, Zhang L, Liu WB, Chen XY, Yang XG. Crocin prevents retinal ischaemia/reperfusion injury-induced apoptosis in retinal ganglion cells through the PI3K/AKT signalling pathway. Exp Eye Res. 2013;107:44-51.

43. Kang C, Lee H, Jung ES, Seyedian R, Jo M, Kim J, et al. Saffron (Crocus sativus L.) increases glucose uptake and insulin sensitivity in muscle cells via multipathway mechanisms. Food Chem. 2012;135(4):2350-8.

Restrição Proteica Gestacional Aumenta Níveis de RNAm de Conexina 43 no Coração de Filhotes Machos Adultos

Gestational Protein Restriction Increases Cardiac Connexin 43 mRNA levels in male adult rat offspring

Kamila Fernanda Rossini, Camila Andrea de Oliveira, Hércules Jonas Rebelato, Marcelo Augusto Marreto Esquisatto, Rosana Catisti

Programa de Pós Graduação em Ciências Biomédicas do Centro Universitário Hermínio Ometto FHO – UNIARARAS, Araras, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: A limitação dietética durante a gravidez influencia o crescimento e desenvolvimento do feto e da prole e sua saúde na vida adulta. Os mecanismos subjacentes dos efeitos adversos da restrição proteica gestacional (RPG) no desenvolvimento dos corações da prole não são bem compreendidos.

Objetivos: Avaliar os efeitos da RPG sobre a estrutura cardíaca em filhotes machos de ratas aos 60 dias após o nascimento (d60).

Métodos: Ratos fêmeas Wistar grávidas foram alimentadas com uma dieta de proteína normal (PN, 17% caseína) ou de baixa proteína (BP, caseína 6%). Os valores de pressão arterial (PA) de descendentes do sexo masculino de 60 dias de idade foram medidos por meio de um método indireto de manguito de cauda usando um eletro esfigmomanômetro. Os corações (d60) foram coletados para avaliação da expressão de RNAm da conexina 43 (Cx43) e análise morfológica e morfométrica.

Resultados: A prole BP não mostrou diferença no peso corporal, embora tenha nascido mais leve do que a prole PN. Os níveis de PA foram significativamente mais altos no grupo BP. Observou-se um aumento significativo na área ocupada pelas fibras colágenas, diminuição do número de cardiomiócitos em 104 μm^2 e aumento da área de cardiomiócitos associada ao aumento da expressão de Cx43.

Conclusão: A RPG altera os níveis miocárdicos de RNAm de Cx43 em ratos adultos jovens, sugerindo que este mecanismo visa compensar o processo fibrótico pelo acúmulo de fibras de colágeno no interstício cardíaco. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(1):63-70)

Palavras-chave: Gestação; Desevolvimento Fetal; Conexina 4; Metabolismo.

Abstract

Background: *The dietary limitation during pregnancy influences the growth and development of the fetus and offspring and their health into adult life. The mechanisms underlying the adverse effects of gestational protein restriction (GPR) in the development of the offspring hearts are not well understood.*

Objectives: *The aim of this study was to evaluate the effects of GPR on cardiac structure in male rat offspring at day 60 after birth (d60).*

Methods: *Pregnant Wistar rats were fed a normal-protein (NP, 17% casein) or low-protein (LP, 6% casein) diet. Blood pressure (BP) values from 60-day-old male offspring were measured by an indirect tail-cuff method using an electro sphygmomanometer. Hearts (d60) were collected for assessment of connexin 43 (Cx43) mRNA expression and morphological and morphometric analysis.*

Results: *LP offspring showed no difference in body weight, although they were born lighter than NP offspring. BP levels were significantly higher in the LP group. We observed a significant increase in the area occupied by collagen fibers, a decrease in the number of cardiomyocytes by 10^4 μm^2, and an increase in cardiomyocyte area associated with an increased Cx43 expression.*

Conclusion: *GPR changes myocardial levels of Cx43 mRNA in male young adult rats, suggesting that this mechanism aims to compensate the fibrotic process by the accumulation of collagen fibers in the heart interstitium. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(1):63-70)*

Keywords: *Pregnancy; Fetal Development; Connexin 43; Metabolism.*

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

Correspondência: Rosana Catisti •
Av. Maximiliano Baruto 500, CEP 13607-339, Jardim Universitário, Araras, São Paulo – Brasil
E-mail: rosanacatisti@uniararas.br, rocatisti@hotmail.com
Artigo recebido em 28/09/2016, revisado em 23/01/2017, aceito em 03/03/2017

DOI: 10.5935/abc.20170081

Introdução

A restrição dietética materna é uma causa reconhecida de mortalidade ao nascimento[1] e baixo peso ao nascer.[2] O conceito de "programação" é utilizado para associar eventos pré-natais a mudanças no crescimento fetal que podem se tornar patológicas na idade adulta.[3,4] Embora as alterações moleculares e fisiológicas resultantes do desequilíbrio nutricional durante a gravidez permitam que a prole sobreviva, os efeitos cardiovasculares a longo prazo impostos por essas mudanças promovem modificações estruturais e alterações nos componentes dos sistemas renal, respiratório, endócrino e nervoso central.[5,6] Dados recentes têm mostrado alterações na bioenergética mitocondrial hepática de filhotes de 30 dias nascidos de mães submetidas a restrição proteica durante a gestação.[7] Além disso, a restrição proteica gestacional (RPG) tem se mostrado um importante fator de risco para doenças cardiovasculares na vida adulta.[8]

Durante a atividade elétrica do coração, todos os miócitos são ativados individualmente pelo fluxo elétrico através das junções intercelulares. No sistema cardiovascular, estas junções gap incluem uma ou mais de quatro conexinas - nomeadamente, Cx37, Cx40, Cx43 e Cx45 - que trabalham em conjunto durante o início do desenvolvimento cardiovascular.[9] As junções gap também garantem a comunicação mecânica e elétrica entre diferentes tipos de células musculares.[10] Esse papel é crucial no coração, uma vez que a correta ejeção do sangue para a circulação depende necessariamente de uma contração coordenada tanto dos cardiomiócitos auriculares como ventriculares.[11,12] Condições patológicas como diabetes e hipertensão estão associadas a deleções e alterações na regulação da expressão da conexina,[13] enquanto que os genes da conexina podem ter efeitos deletérios na função cardíaca.[14]

O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos da RPG sobre a estrutura cardíaca em filhotes machos de ratas no dia 60 (d60) após o nascimento. Nós investigamos especificamente seus valores de pressão arterial (PA) durante a 8ª semana de vida, os parâmetros morfológicos e morfométricos dos cardiomiócitos do ventrículo esquerdo e os níveis de RNAm de Cx43. Nossa escolha para estudar o perfil molecular de Cx43 foi baseada no fato de que esta é a conexina mais abundante e expressa no coração. Este é o primeiro estudo que descreve a expressão cardíaca deste gene em ratos submetidos a RPG.

Métodos

Cuidados com animais

Todos os experimentos foram conduzidos em estrita concordância com o Guia para o Cuidado e Uso de Animais de Laboratório e aprovados pelo Comitê de Cuidados e Uso de Animais (Permissão N°. 056/2014). Ratos Wistar fêmeas virgens de dez semanas de idade, pesando 180 a 250 g, foram acasaladas com machos. Após a confirmação da prenhez pela observação observação de espermatozoides em um esfregaço vaginal (dia 1 da gestação), alocamos aleatoriamente as ratas prenhes (n = 12) em gaiolas individuais para receber uma dieta semisintética isocalórica e normal de sódio (AIN 93G, Pragsoluções, Jau, SP, Brasil) com um conteúdo proteico normal (17% de caseína, grupo de proteína normal [PN], n = 6, numerado de 1 a 6: 1PN a 6PN) ou baixo teor proteico (caseína 6% BP], n = 6, numerado de 1 a 6: 1BP a 6BP) (Tabela 1), conforme descrito anteriormente.[7,15] Os animais foram mantidos a uma temperatura controlada (21 ± 1°C) em um ciclo de luz/escuridão de 12 h, com acesso livre à água até o nascimento dos filhotes aos 22 dias de gestação. A distância anogenital foi medida em todos os filhotes[16] e as ninhadas foram sacrificadas até um máximo de 8 filhotes machos para minimizar a variação na nutrição durante o período de amamentação. Todas as crias machos vivos de cada mãe foram utilizadas nos experimentos. Quando o número de filhotes foi menor do que 8, o número foi aumentado por filhotes fêmeas até que este valor foi atingido. Após o desmame, os filhotes foram alojados em gaiolas para um máximo de 4 animais, numerados e identificados de acordo com sua afiliação. O número de gaiolas seguiu o número de identificação das mães (de 1 a 6, PN ou BP). Quando o número de filhotes machos de cada mãe excedeu quatro, as gaiolas foram identificadas pelo número da mãe mais as letras A ou B. A identificação dos filhotes nas gaiolas foi feita pela marcação na cauda: 1º (sem marcação na cauda), 2º (um traço na cauda), 3º (dois traços na cauda) e 4º (três traços na cauda). Todos os animais foram identificados por este método e o número total de ratos machos foi de 21 para o grupo PN e 37 para o grupo BP. Receberam água ad libitum e uma dieta padrão de laboratório (21,6% de proteína e 4,0% de lipídeo, Nuvilab CR-1, Nuvital, Colombo, PR, Brasil). Na 8ª semana de vida, os níveis de PA foram medidos e, após anestesia com cetamina (75 mg · kg^{-1} de peso corporal, ip) e xilazina (10 mg · kg^{-1} de peso corporal, ip), os corações foram removidos para análise. Os corações foram pesados e fragmentos do terço médio dos ventrículos esquerdos foram processados para análises morfológicas e moleculares. Doze animais (PN, n = 6, BP, n = 6; um macho por cada uma das mães, aleatoriamente) foram perfundidos para a medição da área da seção transversal dos cardiomiócitos.

Medição da pressão arterial

A pressão arterial sistêmica foi medida em ratos conscientes de 7 e 8 semanas de idade (BP, n = 12; PN, n = 12; 2 ratos por cada uma das mães, aleatoriamente) por meio de um método indireto de manguito de cauda usando um eletro esfigmomanômetro combinado com um transdutor/amplificador de pulso pneumático (IITC Life Science Inc., CA, EUA). Esta abordagem indireta permitiu medidas repetidas com uma estreita correlação (coeficiente de correlação = 0,975) para direcionar o registro intra-arterial. A média de três leituras consecutivas representou o nível de PA do animal.

Coleta de tecidos: histologia e análise morfométrica

Os corações foram removidos e seccionados longitudinalmente na região média em duas metades. Para análise histológica, as metades superior e inferior dos seis corações de cada animal do grupo experimental foram fixadas utilizando a solução de Millonig e tratadas para inclusão de parafina. Foram obtidas seções de 6 micrômetros de espessura de cada bloco de tecido da região média e

Tabela 1 – Composição das dietas das ratas prenhes: proteína normal (PN, 17%) e baixa proteína (BP, 6%)[7,15]

g/kg	PN (17%)	BP (6%)
Amido de milho	397	480
Caseína (84%)	202	71.5
Dextrina (90-94%)	130.5	159
Sacarose	100	121
Óleo de soja	70	70
Fibra	50	50
Mistura de sal (AIN 93 GMX)	35	35
Mistura de vitaminas (AIN 93 VX)	10	10
L-cistina	3	1
Bitartrato de colina	2.5	2.5

coradas com azul de toluidina (AT) e picrosirius-hematoxilina (PH). Três das seções coradas com TB foram utilizadas para a contagem de cardiomiócitos (número por 10^4 μm^2) e três outras seções coradas com PH para a quantificação de fibras de colágeno utilizando microscopia de polarização (% de área de birrefringência em 10^4 μm^2). Cinco campos representativos obtidos de cada seção longitudinal do ventrículo esquerdo de cada rato (150.000 μm^2 de área total por coração animal) foram analisados por microscopia óptica (Leica DM 2000 Photomicroscope) e capturados com uma câmara digital Leica DFC 425 (Leica Microsystems, Wetzlar, Alemanha). Cada imagem digital foi fotografada com o objetivo x40 e formatada com densidade de pixels fixa (8 × 10 polegadas a 150 dpi) usando Sigma Scan Pro (v.6.0). Em cada imagem digital, os cardiomiócitos foram contados seguindo a recomendação de Olivetti et al.[17] e a área de fibras de colágeno birrefringentes foi calculada como descrito por Mendes et al.[18] Para as análises, a alocação dos grupos foi feita às cegas pelos pesquisadores.

Medição da área da seção transversal dos cardiomiócitos

Os animais foram anestesiados e perfundidos pela artéria carótida esquerda com solução salina contendo heparina (5%) durante 15 min e subsequentemente com tampão fosfato 0,1 M (pH 7,4) contendo paraformaldeído a 4% (p/v) durante 25 min. Após a perfusão, amostras de tecido miocárdico foram obtidas a partir do septo e parede livre da parte média do ventrículo esquerdo e fixadas em 4% de formalina tamponada com fosfato durante 24 h para inclusão de parafina. Foram cortadas seções de 5 micrómetros de espessura do tecido e coradas com hematoxilina-eosina (HE). A área da seção transversal dos cardiomiócitos foi determinada em pelo menos 100 miócitos por lamela corada com HE. As medições foram realizadas com um microscópio Leica DM 2000 (lente de ampliação x40) ligado a uma câmara digital (Leica DFC 425, Leica Microsystems, Wetzlar, Alemanha) e ligados a um computador pessoal equipado com o software de análise de imagem Image J (National Institutes of Health, Bethesda, MD, EUA). Mediu-se a área de cardiomiócitos com uma almofada de digitalização e as células selecionadas foram cortadas transversalmente com o núcleo claramente identificado no centro do miócito.[19]

Isolamento de RNA e reação em cadeia da polimerase via *transcriptase* reversa semiquantitativa (RT-PCR)

O RNA total foi isolado a partir de amostras de 100 mg de tecido ventricular esquerdo com o reagente TRIzol® (Invitrogen, CA, EUA) e digerido com DNAse I, Grau de Amplificação (Invitrogen) de acordo com as instruções do fabricante. A concentração de RNA foi determinada medindo a absorvência de UV a 260 nm utilizando um espectrofotómetro, e a integridade foi confirmada por eletroforese em gel de formaldeído. As amostras de RNA total foram armazenadas a –80°C até análise posterior. O cDNA foi sintetizado a partir de 2 μg de RNA na presença de ditiotreitol, dNTP, primers aleatórios, RNAseOUT e Transcriptase Reversa SuperScript™ II (Invitrogen) num volume final de 20 μL. A análise semiquantitativa da expressão de RNAm de Cx43 foi realizada por RT-PCR num volume final de 25 μL contendo 1 μL de DNAc, 1,6 mM de MgCl2, 200 μM de cada dNTP, 0,2 μmol de cada primer e 0,04 U de DNA polimerase Taq Invitrogen, Itapevi, SP, Brasil). Cx43 foi amplificado utilizando iniciadores específicos para o gene (5'-GATTGAAGAGCACGGCAAGG-3') e reverso (5'-GTGTAGACCGCGCTCAAG-3') com um amplicon esperado de 144 bp (Tm 58°C). Utilizou-se ACTB (beta-actina) como um gene constitutivo (Tm 57°C, primer direto 5'-AGAGGGAAATCGTGCGTGACA-3 'e primer reverso 5'-CGATAGTGATGACCTGACCGTCA-3') produzindo um produto de amplificação de 178 bp que foi utilizado para normalizar os níveis de RNAm de Cx43. Os produtos amplificados foram separados em gel de agarose a 1,5% corado com brometo de etídio, visualizado e fotografado com o sistema de documentação de gel Syngene G: Box®. A intensidade do sinal das bandas foi medida densitometricamente usando o software Scion Image. Cada valor foi determinado como a média de três leituras densitométricas. Os resultados são expressos como a razão da densidade ótica relativa do produto de PCR da Cx43 em relação ao gene da beta actina.

Análise de dados

Os resultados foram analisados utilizando o software GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA,

EUA) e são relatados como a média ± desvio padrão (DP) das medições de seis animais diferentes. Nos casos em que foram comparados dois grupos, utilizou-se o teste t de Student não pareado com nível de significância de 5% ($p < 0,05$). Quando apropriado, utilizamos a análise de variância (ANOVA) seguida pelo teste post-hoc de Tukey.

Resultados

Características dos animais

Uma análise prévia do peso dos filhotes no dia 1 após o nascimento (publicado pelo nosso grupo de pesquisa e mostrado na Figura 1A[7,20] para validação do modelo RPG) (PN, n = 37, □ símbolos, peso 6,40 ± 0,21 g) foram significativamente mais leves do que os descendentes de mães alimentadas com uma dieta normal em proteínas (PN, n = 21, ■ símbolos, peso 7,805 ± 0,51 g, p = 0,0048, Figura 1A).[7,20] A Figura 1B mostra o ganho de peso corporal dos animais durante um período de 60 dias após o nascimento. No d60, não houve diferença significativa no peso entre os os animais dos grupos PN e BP (BP, n = 37, □ símbolos, peso final 271,8 ± 66,66 g, PN, n = 21, ■ símbolos, peso final 298,3 ± 68,68 g).

Efeito da RPG na pressão arterial sistêmica e massa cardíaca em d60

Os valores médios de PA sistémica da prole na 8ª semana de vida são mostrados na Figura 2A. Os valores no grupo BP (131,8 ± 2,7 mmHg) foram significativamente maiores que os do grupo PN (120,3 ± 3,33 mmHg, p = 0,021). Os corações isolados em d60 foram rapidamente pesados após o sacrifício, e seus pesos não mostraram diferença significativa (PN, 1,71 ± 0,34 g, BP, 1,48 ± 0,22 g), como mostrado na Figura 2B. De forma semelhante, a razão entre o peso do tecido cardíaco (mg) e o peso corporal (g) (Figura 2C) não mostrou diferença significativa entre os grupos (PN, 3,89 ± 0,48 mg/g, BP, 3,86 ± 0,28 mg/g).

Efeito do RPG na morfologia cardíaca

A Figura 3A mostra a quantificação da área de fibras de colágeno no coração de ratos a d60. Observamos um aumento significativo na área de fibras de colágeno no coração de animais BP em comparação com os PN. A análise morfométrica pela coloração da AT permitiu a quantificação do número de miócitos presentes no coração da linhagem PN e BP. Os resultados mostraram uma diminuição significativa no número de miócitos nos corações da descendência BP quando comparados com os PN (Figura 3B). Após a perfusão de alguns animais (n = 6), os ventrículos esquerdos foram coletados, pesados e processados para quantificação da área de cardiomiócitos. A relação entre o peso do ventrículo esquerdo (mg) e o peso corporal (g) (Figura 3C) não mostrou diferença significativa nos grupos PN (2,28 ± 0,25 mg/g) e BP (2,49 ± 0,27 mg/g). Como visto na Figura 3D, a área de miócitos foi significativamente maior no grupo BP (188,2 ± 4,14 μm^2) em comparação com o grupo PN (160,8 ± 2,57 μm^2).

Modulação de Cx43 no coração

Recolhemos fragmentos do ventrículo esquerdo para análise da expressão de Cx43. Os valores após análise densitométrica são mostrados na Figura 4. Em comparação com o grupo PN, o grupo BP apresentou aumentos significativos nos níveis de RNAm de Cx43 (PN, 0,695 ± 0,058, n = 4, ratos nascidos de 4 mães diferentes, BP, 0,799 ± 0,032, N = 4, ratos nascidos de 4 mães diferentes).

Discussão

Como esperado e descrito na literatura,[7,20,21] os descendentes de ratas que receberam uma dieta de baixa proteína (grupo BP) nasceram mais leves que os descendentes de ratos alimentados com uma dieta de proteína normal (grupo PN). A exposição fetal aos glicocorticoides (GC) tem sido proposta como um dos principais fatores de risco para doenças crônicas na idade adulta.[22]

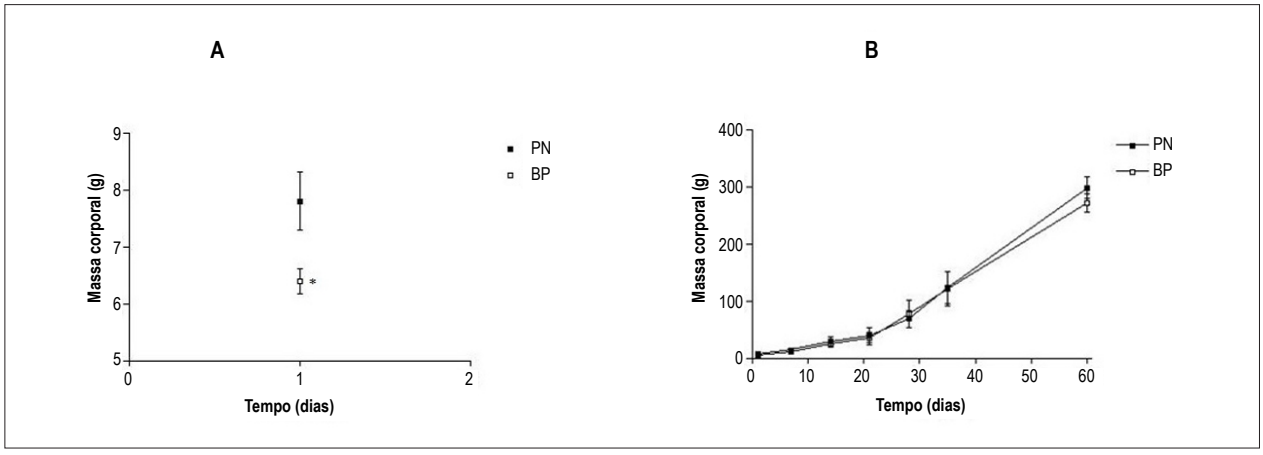


Figura 1 – *Efeito da restrição protéica gestacional nos pesos da prole. (A) no dia 1 de descendência masculina de ratos alimentados com uma dieta de proteína normal (PN, 17% de proteína, ■ símbolo) ou dieta de baixa proteína (BP, 6% de proteína, símbolo □) durante a gravidez (X ± DP, *p = 0,0048 versus PN); (B) curva de crescimento da prole desde o 1º ao 60º dia após o nascimento.*

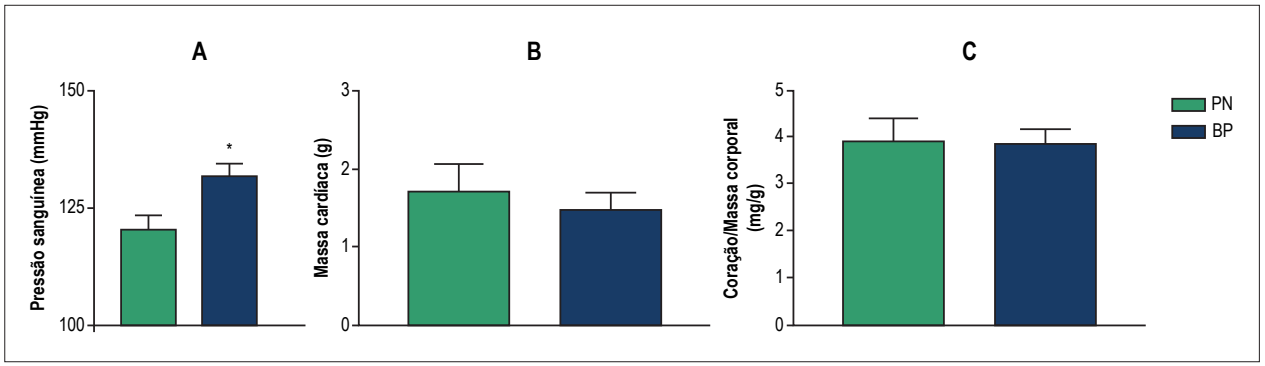


Figura 2 – *Efeito da restrição protéica gestacional nos níveis de pressão arterial e massa cardíaca da prole em d60. (A) pressão sanguínea (mmHg); (B) massa cardíaca (g); (Mg/g) da massa cardíaca e da massa corporal em descendentes de machos jovens de ratos alimentados com uma dieta de proteína normal (PN, barra cheia) ou dieta de baixa proteína (BP, barras vazias) (n = 12; X ± DP, * p = 0,021 versus PN).*

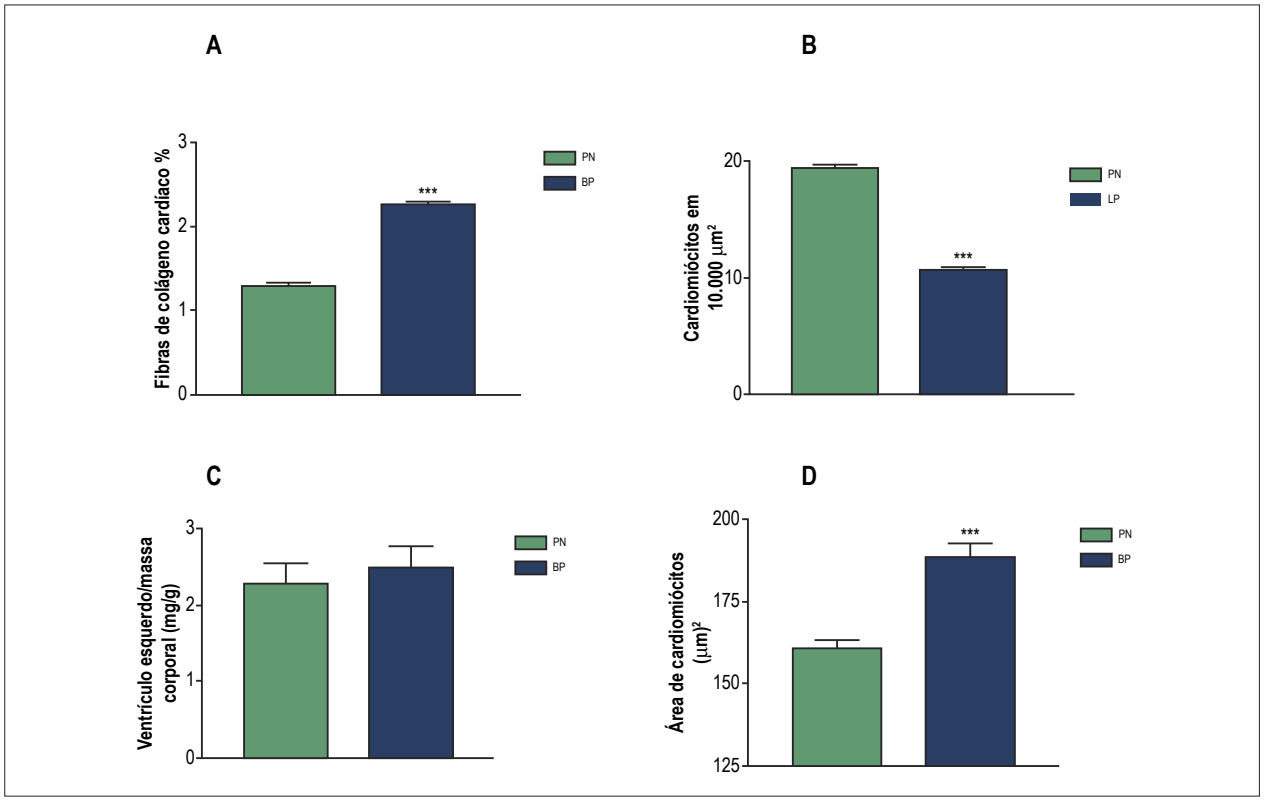


Figura 3 – *Efeito da restrição protéica gestacional na morfometria cardíaca em d60. (A) porcentagem de área de fibras de colágeno / 104 µm² em seções do ventrículo esquerdo coradas com picrosirius-hematoxilina (n = 6; *** p <0,0001 versus PN); (B) número de miócitos / 104 µm² nas seções do ventrículo esquerdo coradas com azul de toluidina (n = 6; * p < 0,0001 versus PN); (C) relação entre peso ventricular esquerdo e massa corporal (mg/g) aos 60 dias de descendência de ratos alimentados com uma dieta de proteína normal (PN, barras cheias) ou dieta de baixa proteína (BP, barras vazias); (D) área de seção transversal dos cardiomiócitos (µm², X ± DP, n > 100 miócitos, *** p < 0,0001 versus PN).*

A exposição fetal exógena ou endógena (estresse materno) ao excesso de GC diminui o crescimento fetal.[23-25] Durante a gravidez, altos níveis de cortisol (em mulheres)[26] e corticosterona (em ratos)[27] estão presentes na circulação materna.[24] Vários estudos em ratos mostraram que a desnutrição materna em resposta ao estresse materno aumenta os níveis de corticosterona no plasma, diminui a expressão placentária da 11β-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2 (11β-HSD2) e aumenta a expressão placentária da 11β-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 1 -HSD1).[24,28] Um estudo em fetos de ovelhas mostrou que os receptores mineralocorticoides (MR) e GC (GR), assim como o 11β-HSD1, são expressos abundantemente nos miócitos e nos vasos sanguíneos cardíacos.[29] Os autores sugeriram que

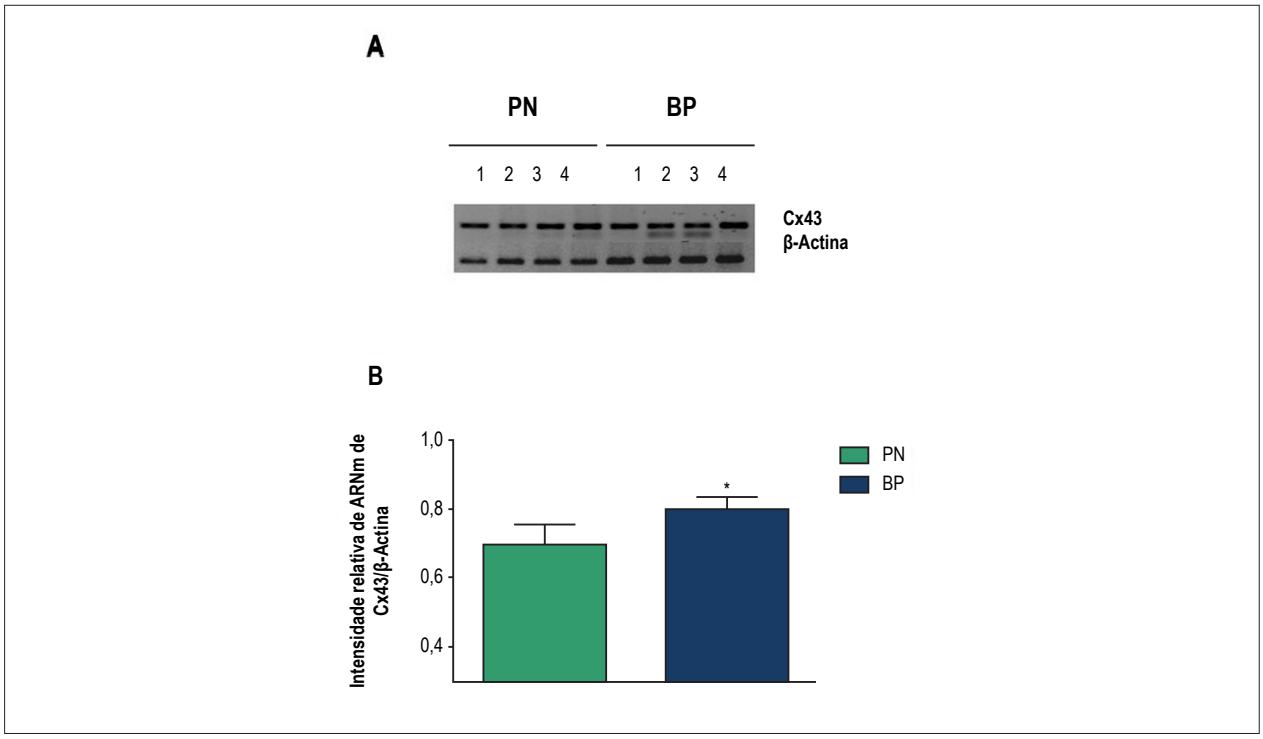


Figura 4 – *RT-PCR da expressão de RNAm de Cx43 no ventrículo esquerdo (A) e análise densitométrica (B). Os descendentes masculinos jovens de ratos alimentados com uma dieta de proteína normal (PN, barra cheia) ou dieta de baixa proteína (BP, barra vazia) a d60 (n = 4; X ± DP da densidade óptica da expressão de RNA de Cx43 em relação a β-Actina; * p = 0,02 versus PN).*

o GC tem acesso a MR e a GR no coração fetal e quando os níveis plasmáticos de GC são elevados durante uma dieta de baixa proteína, a ação do GC nos receptores MR e GR cardíacos também aumenta. O GC poderia estimular o crescimento cardíaco, quer por hipertrofia ou hiperplasia, ou possivelmente por ambos. A hipertrofia cardíaca também pode resultar de níveis elevados de PA[30]. No d60 em nosso estudo, a prole BP tinha aumentado os níveis de PA sistólica em paralelo a uma área aumentada de fibras de colágeno cardíaco. No entanto, estas alterações não foram suficientes para aumentar o peso cardíaco, o que poderia caracterizar as alterações como hipertrofia cardíaca. Embora a área dos cardiomiócitos tenha aumentado, o número de cardiomiócitos diminuiu. Esse achado, observado em corações de machos jovens de prole em nosso estudo, apoia a evidência de acúmulo de colágeno intersticial, um sintoma de hipertrofia cardíaca em resposta à hipertensão em corações humanos adultos.[30]

O sistema renina-angiotensina (RAS) desempenha um papel importante nas formas primária e secundária de hipertensão. Os componentes do RAS, como a enzima conversora da angiotensina (IECA) e a angiotensina II, são produzidos localmente nos tecidos cardíacos[31] e são candidatos primários a fatores promotores de remodelação, principalmente hipertrofia cardíaca de miócitos e aumento da fibrose extracelular, que levam à deterioração da função cardíaca.[32] Vários modelos animais experimentais foram desenvolvidos para investigar as associações entre desnutrição fetal e doença cardiovascular na vida adulta,[33,34] e um possível envolvimento do RAS sistêmico no desenvolvimento de hipertensão arterial foi relatado.[35,36]

A composição da matriz extracelular em condições fisiológicas e fisiopatológicas pode afetar o grau de acoplamento elétrico em miócitos cardíacos.[37] A condução de impulsos elétricos no coração é determinada principalmente por três parâmetros-chave: acoplamento elétrico entre cardiomiócitos, excitabilidade de cardiomiócitos individuais e arquitetura do tecido conjuntivo.[37] Estes parâmetros de condução são mediados principalmente por Cx43, canais de sódio NaV1.5, e pela quantidade de fibras de colágeno, respectivamente. Nas arritmias cardíacas,[38] foram frequentemente observadas anomalias em qualquer um destes parâmetros de condução. Cx43 é geralmente regulado negativamente, menos fosforilado e/ou redistribuído nos discos intercalares ao longo do cardiomiócito.[14,39,40] Nosso estudo fornece a primeira evidência de aumento da expressão de Cx43 em corações de ratos submetidos à RPG. Embora nossos resultados sejam limitados, nossa hipótese é que o aumento do acúmulo de fibras de colágeno no coração associado com aumento da pressão arterial sistólica leva a alterações na condução de impulsos elétricos cardíacos. Em resposta a esta lesão e associada à ao aumento da área de cardiomiócitos observada, a preservação da comunicação célula a célula através da regulação positiva da Cx43 miocárdica pode ser atribuída a um efeito protetor.

Conclusão

Usando um modelo de rato de restrição proteica fetal, mostramos que a RPG afeta a organização e o número de miócitos no coração da prole e aumenta a quantidade de fibras de colágeno no tecido cardíaco, mostrando claramente um processo degenerativo compatível com fibrose. Esse achado reforça a associação entre desnutrição materna com baixo peso ao nascer e o risco de morbidade cardiovascular na idade adulta. A RPG aumenta a área de cardiomiócitos e a expressão de Cx43 no miocárdio de ratos machos adultos jovens, sugerindo que este mecanismo visa compensar o processo fibrótico pelo acúmulo de fibras de colágeno no interstício cardíaco.

Agradecimentos

Os autores agradecem a Daniela Neodini e Renata Barbieri pela sua excelente assistência técnica. Este trabalho foi parcialmente apoiado por doações das agências de fomento brasileiras FHO-Uniararas. KFR foi o beneficiário de uma bolsa de pós-graduação do Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas, FHO-Uniararas.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise estatística, Obtenção de financiamento e Redação do manuscrito: Catisti R; Obtenção de dados: Rossini KF, Rebelato HJ; Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Oliveira CA, Esquisatto MAM, Catisti R.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela Fundação Hermínio Ometto.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Kamila Fernanda Rossini pelo Centro Universitário Hermínio Ometto.

Referências

1. Kingdom JC, Burrell SJ, Kaufmann P. Pathology and clinical implications of abnormal umbilical artery doppler waveforms ultrasound. Obstet Gynecol. 1997;9(4):271-86.
2. De Onis M, Blossner M, Borghi E, Frongillo EA, Morris R. Estimates of global prevalence of childhood underweight in 1990 and 2015. JAMA. 2004;291(21):2600-6.
3. Seckl JR. Physiologic programming of the fetus. Clin Perinatol. 1988;15(4):939-62.
4. Seckl JR. Prenatal glucocorticoids and long-term programming. Eur J Endocrinol. 2004;151(Suppl 3):U49-U62.
5. Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. Lancet. 1986;1(8489):1077-81.
6. Fowden AL, Giussani DA, Forhead AJ. Intrauterine programming of physiological systems: causes and consequences. Physiology (Bethesda). 2006; 21:29-37.
7. Moraes C, Rebelato HJ, Amaral MEC, Resende TM, Silva EV, Esquisatto MAM, Catisti. Effect of maternal protein restriction on liver metabolism in rat offspring. J Physiol Sci. 2014; 64(5):347–55.
8. Sathishkumar K, Elkins R, Yallampalli U, Yallampalli C. Protein restriction during pregnancy induces hypertension in adult female rat offspring - influence of oestradiol. Br J Nutr. 2012; 107(5):665-73.
9. Figueroa XF, Duling BR. Gap junctions in the control of vascular function. Antioxid Redox Signal. 2009;11(2):251-66.
10. Spray DC, Burt JM. Structure activity relations of cardiac gap-junction channel. Am J Phys. 1990;258(2Pt1):C195-205.
11. Peters NS. Gap junctions and clinical cardiology: from molecular biology to molecular medicine. Eur Heart J. 1997;18(11):1697-702.
12. Severs NJ. Pathophysiology of gap junctions in heart disease. J Card Electrophys. 1994;5(5):462-75.
13. Haefliger JA, Meda P. Chronic hypertension alters the expression of Cx43 in cardiovascular muscle cells. Braz J Med Biol Res. 2000; 33(4): 431-8.
14. Fontes MS, van Veen TA, de Bakker JM, van Rijen HV. Functional consequences of abnormal Cx43 expression in the heart. Biochim Biophys Acta 2012;1818(8):2020-9.
15. Reeves PG, Rossow KL, Lindlauf J. Development and testing of the AIN-93 purified diets for rodents: results on growth, kidney calcification and bone mineralization in rats and mice. J Nutr. 1993;123(11):1923-31.
16. Zambrano E, Bautista CJ, Deás M, Martínez-Samayoa PM, González-Zamorano M, Ledesma H, et al. A low maternal protein diet during pregnancy and lactation has sex- and window of exposure-specific effects on offspring growth and food intake, glucose metabolism and serum leptin in the rat. J Physiol. 2006; 571(Pt1):221-30.
17. Olivetti G, Giordano G, Corradi D, Melissari M, Lagrasta C, Gambert SR, Anversa P. Gender differences and aging: effects on the human heart. J Am Coll Cardiol. 1995;26(4):1068-79.
18. Mendes AB, Ferro M, Rodrigues B, Souza MR, Araujo RC, Souza RR. Quantification of left ventricular myocardial collagen system in children, young adults, and the elderly. Medicina (B Aires). 2012;72(3):216-20.
19. Silva RB, Mesquita FF, Andreo M, Assalin HB, Gontijo JAR, Boer PA. Effect of gestational protein restriction on left ventricle hypertrophy and heart angiotensin II signaling pathway in adult offspring rats. Health. 2013;5(4A):78-84.
20. Rebelato HJ, Esquisatto MAM, Moraes C, Amaral MEC, Catisti R. Gestational protein restriction induces alterations in placental morphology and mitochondrial function in rats during late pregnancy. J Mol Histol. 2013;44(6):629-37.
21. Langley-Evans SC, Phillips GJ, Benediktsson R, Gardner DS, Edwards CR, Jackson AA, Seckl JR. Maternal dietary protein restriction, placental glucocorticoid metabolism and the program of hypertension. Placenta. 1996;17(2-3):169-72.

22. Seckl JR, Holmes MC. Mechanisms of disease: glucocorticoids, their placental metabolism and fetal 'programming' of adult pathophysiology. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2007;3(6):479-88.

23. Belkacemi L, Chen CH, Ross MG, Desai M. Increased placental apoptosis in maternal food restricted gestations: role of the Fas pathway. Placenta. 2009; 30(9):739-51.

24. Belkacemi L, Jelks A, Chen CH, Ross MG, Desai, M. Altered placental development in undernourished rats: the role of maternal glucocorticoids. Reprod Biol Endocrinol. 2011;9:105.

25. Seckl JR, Meaney MJ. Glucocorticoid programming. Ann N Y Acad Sci. 2004; 1032:63-84.

26. Nolten WE, Rueckert PA. Elevated free cortisol index in pregnancy: possible regulatory mechanisms Am J Obstet Gynecol. 1981;139(4):492-8.

27. Neaves WB, Billingham RE. Transplantation of the testis. Transplantation. 1979;28(3):163-5.

28. Lesage J, Blondeau B, Grino M, Breant B, Dupouy JP. Maternal undernutrition during late gestation induces fetal overexposure to glucocorticoids and intrauterine growth retardation, and disturbs the hypothalamo-pituitary adrenal axis in the newborn rat. Endocrinology. 2001;142(5):1692-702.

29. Reini SA, Wood CE, Jensen E, Keller-Wood M. Increased maternal cortisol in late gestation ewes decreases fetal cardiac expression of 11β-HSD2 mRNA and the ratio of AT1 to AT2 receptor mRNA. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2006; 291(6):R1708-16.

30. Diez J. Mechanisms of cardiac fibrosis in hypertension. J Clin Hypertens. 2007; 9(7):546-50.

31. Varagic J, Frohlich ED. Local cardiac renin-angiotensin system: hypertension and cardiac failure. J Mol Cell Cardiol. 2002; 34(11):1435-42.

32. Berecek KH, Reaves P, Raizada M. Effects of early perturbation of the reninangiotensin system on cardiovascular remodeling in spontaneously hypertensive rats. Vasc Pharmacol. 2005;42(3):93-8.

33. Holemans K, Aerts L, Van Assche FA. Fetal growth restriction and consequences for the offspring in animal models. J Soc Gynecol Investig. 2003; 10(7):392–9.

34. Ozaki T, Nishina H, Hanson MA, Poston L. Dietary restriction in pregnant rats causes gender-related hypertension and vascular dysfunction in offspring. J Physiol. 2001;530(Pt1):141-52.

35. Rasch R, Skriver E, Woods LL. The role of the RAS in programming of adult hypertension. Acta Physiol Scand. 2004;181(4):537-42.

36. Kawamura M, Itoh H, Yura S, Mogami H, Suga S, Makino H, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Sagawa N, Fujii S. Undernutrition in utero augments systolic blood pressure and cardiac remodeling in adult mouse offspring: possible involvement of local cardiac angiotensin system in developmental origins of cardiovascular disease. Endocrinology. 2007;148(3):1218-25.

37. Shanker AJ, Yamada K, Green KG, Yamada KA, Saffitz JE. Matrix-protein-specific regulation of Cx43 expression in cardiac myocytes subjected to mechanical load. Circ Res. 2005;96(5):558-66.

38. Kleber AG, Rudy Y. Basic mechanisms of cardiac impulse propagation and associated arrhythmias Physiol Rev. 2004;84(2):431-88.

39. Severs NJ, Bruce AF, Dupont E, Rothery S. Remodelling of gap junctions and connexin expression in diseased myocardium. Cardiovasc Res. 2008;80(1):9-19.

40. Fontes MS, Raaijmakers AJ, van Doorn T, Kok B, Nieuwenhuis S, van der Nagel R, et al. Changes in Cx43 and NaV1.5 expression precede the occurrence of substantial fibrosis in calcineurin-induced murine cardiac hypertrophy. PLoS One. 2014;9(1):e87226.

Amiloidose Cardíaca e seu Novo Fenótipo Clínico: Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada

Cardiac Amyloidosis and its New Clinical Phenotype: Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

Evandro Tinoco Mesquita, Antonio José Lagoeiro Jorge, Celso Vale Souza Junior, Thais Ribeiro de Andrade
Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ – Brasil

Resumo

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) é hoje uma epidemia cardiovascular emergente, sendo identificada como o principal fenótipo observado na prática clínica. Está mais associado ao sexo feminino, idade avançada e a comorbidades como hipertensão arterial, diabetes, obesidade e doença renal crônica. A amiloidose é uma desordem clínica caracterizada pelo depósito de agregados de fibrilas insolúveis originadas de proteínas que apresentam dobramento anômalo. Recentemente, têm sido descritos quadros de amiloidose senil em pacientes com ICFEP, demonstrando a necessidade de os cardiologistas clínicos investigarem esta etiologia em casos suspeitos. Deve-se aumentar a suspeição clínica de amiloidose diante dos casos de ICFEP onde os métodos de cardioimagem sejam compatíveis com o quadro de cardiomiopatia infiltrativa. Os avanços nos métodos de cardioimagem aliados à possibilidade de realização de testes genéticos e identificação do tipo do material amiloide permitem a realização do diagnóstico. O manejo dos pacientes diagnosticados pode ser feito em parceria com centros especializados no estudo de amiloidose, que, aliados às novas tecnologias, investigam a possibilidade de transplante de órgãos ou medula óssea e também o envolvimento dos pacientes em estudos clínicos que avaliam a ação das novas drogas emergentes.

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) com fração de ejeção preservada (ICFEP) é hoje uma epidemia cardiovascular emergente, sendo identificada como o principal fenótipo observado na prática clínica em diferentes países, como Estados Unidos, Reino Unido, Portugal e Brasil. Está mais associado ao sexo feminino, idade avançada e a comorbidades como hipertensão arterial, diabetes, obesidade e doença renal crônica.[1-6] Recentemente, tem sido descrito um quadro de amiloidose senil em pacientes com ICFEP, demonstrando a necessidade dos cardiologistas clínicos de investigarem esta etiologia. Os avanços nos métodos de cardioimagem aliados à possibilidade de realização de testes genéticos e identificação do tipo do material amiloide, permitem maior facilidade no processo diagnóstico diante da suspeita clínica da doença.[7-15]

A amiloidose é uma desordem clínica decorrente do depósito de agregados de fibrilas insolúveis originadas de proteínas que apresentam dobramento anômalo. Essas proteínas, em sua maioria, inicialmente solúveis e com configuração em alfa hélice, assumem a forma beta pregueada através do fenômeno de dobradura incorreta, com precipitação nos tecidos na forma de agregados fibrilares amiloides. Estes agregados apresentam a característica de se corarem pelo vermelho-congo, adquirindo uma tonalidade descrita como "maçã-verde" à luz polarizada. Através da alteração do órgão comprometido, determina inúmeras disfunções de curso irreversível, progressivo e indolente, como observado na amiloidose cardíaca.[7,10,16-23]

O acometimento cardíaco pode levar ao desenvolvimento de um modelo de IC restritiva. Os depósitos no miocárdio e nos vasos sanguíneos ocasionam disfunção diastólica, sistólica, isquemia e arritmias, sendo o retardo do diagnóstico a principal causa da redução da sobrevida destes pacientes.[7,10,16-23]

O diagnóstico da amiloidose apresenta importantes avanços não invasivos para caracterizar a sua presença e o seu tipo. No passado, o diagnóstico estava centrado na biópsia endomiocárdica corada pelo vermelho-congo. Mais recentemente, novas técnicas como o ecodopplercardiograma (ECO) com análise do strain miocárdico, cintilografia miocárdica com radioisotopos como o Tc 99m ligado ao pirofosfato ou ao 2,3-dicarboxipropano-1,1-difosfonato (DPD) e a ressonância magnética, além de testes sanguíneos para avaliação da genotipagem têm promovido importantes avanços nessa área.[11,12]

Novos tratamentos direcionados para alvos específicos da doença já foram incorporados à prática clínica e outros ainda estão sendo testados, gradativamente melhorando a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes.[24,25]

Segundo dados obtidos no MedLine, publicações sobre o quadro de amiloidose cardíaca datam desde 1948, totalizando mais de 1000 artigos indexados em diversos idiomas. Observa-se, sobretudo nos últimos cinco anos, um crescente aumento no número de estudos que avaliam os diversos aspectos da doença, em especial no que se refere às inovações quanto aos métodos diagnósticos e às novas terapias (Figura 1). Essa tendência é ratificada pelo fato de o material produzido nestes últimos cinco anos representar um terço do total publicado até o momento.[26]

O aumento no número de estudos acerca da doença conferem evidência suficiente para que os médicos

Palavras-chave

Amiloidose; Insuficiência Cardíaca Diastólica; Volume Sistólico, Cardiomiopatia Restritiva, Fatores de Risco.

Correspondência: Antonio José Lagoeiro Jorge •
Rua Coronel Bittencourt, 66, CEP 24900-000, Boa Vista, Maricá, RJ – Brasil
E-mail: lagoeiro@cardiol.br, lagoeiro@globo.com
Artigo recebido em 15/08/2016, revisado em 30/11/2016, aceito em 09/03/2017

DOI: 10.5935/abc.20170079

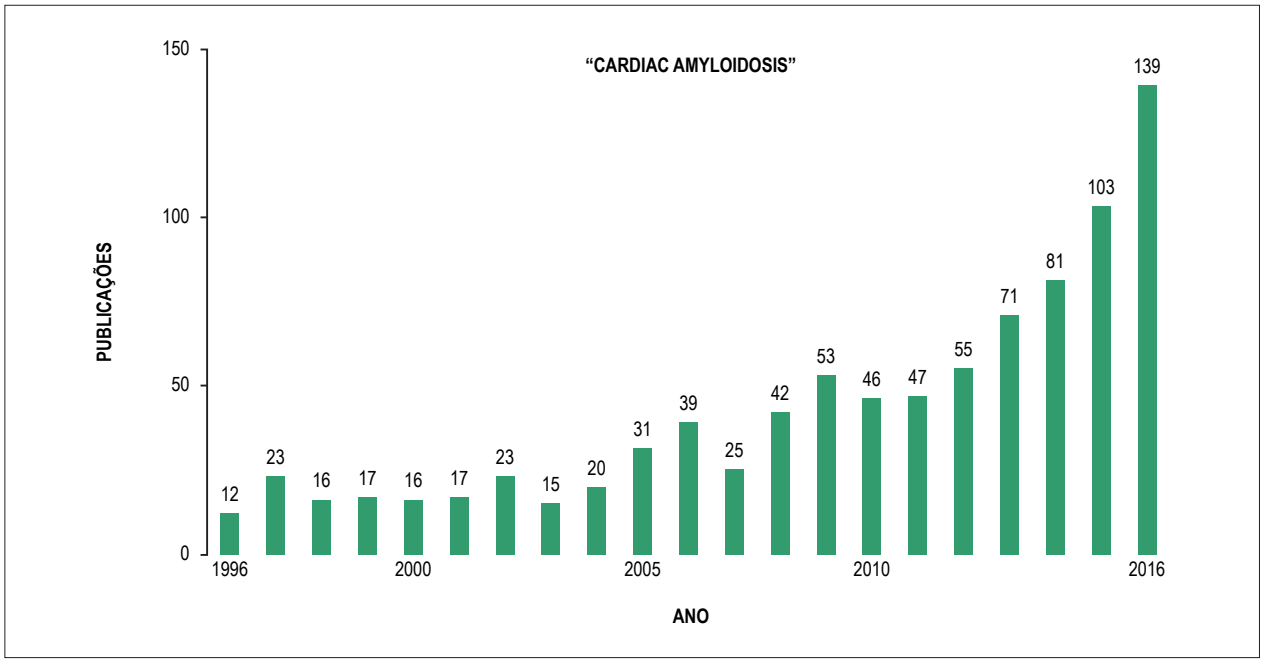


Figura 1 – *Busca com o termo Cardiac Amyloidosis no período de 1996 a 2016 mostrando o crescimento de artigos relacionados ao tema nos últimos dez anos. (Medline)*

aumentem o seu grau de suspeita clínica de amiloidose cardíaca, em especial do tipo senil, nos casos de ICFEP, sendo recomendado o encaminhamento desses pacientes para centros especializados. Nestes locais, métodos diagnósticos invasivos e não-invasivos permitem uma ampla avaliação, inclusive dispondo de testes genéticos, time multidisciplinar e acesso aos novos medicamentos.

Nessa presente revisão abordaremos os recentes avanços da etiofisiopatologia da amiloidose cardiaca, em especial a forma senil, de uma forma sistematizada para avaliação de indivíduos com suspeita de amiloidose no contexto da ICFEP e as terapias emergentes atualmente disponíveis na prática clínica.

Classificação e etiopatogenia da amiloidose

Diante da complexidade associada à doença e sua multiplicidade de apresentações, foram estabelecidas nomenclaturas e classificações específicas relacionadas à condição que a predispõe e ao tipo de fibrila amiloide depositada no tecido. De modo geral, a amiloidose pode ser classificada como primária, secundária, relacionada à diálise e associada à transtirretina.[27-30]

Classifica-se como amiloidose primária (AL) quando é definida pela produção de proteína amiloide composta por imunoglobulinas de cadeia leve (kappa e lambda), sintetizadas em condições clínicas que apresentam discrasias plasmocitárias, como o mieloma múltiplo e, menos frequentemente, a macroglobulinemia de Waldenström e o linfoma não-Hodgkin. Classicamente, a AL é uma doença sistêmica que predomina em uma população mais idosa e em indivíduos do sexo masculino.[27,31]

O quadro clínico varia diretamente com o órgão de predomínio de deposição do material amiloide e seu grau de comprometimento funcional. Os dois órgãos mais comumente afetados são o rim e o coração, correspondendo a 60-80% dos pacientes na maioria dos estudos. O implicação renal manifesta-se com síndrome nefrótica ou proteinúria assintomática. O envolvimento cardíaco está atrelado ao desenvolvimento de um quadro de ICFEP, além do possível acometimento do sistema de condução do coração e suas correspondentes complicações. Neuropatia autonômica, ou neuropatia periférica sensitivomotora, podem estar presentes em até 20% dos pacientes.[27,32-34]

O acúmulo no fígado do material amiloide é achado frequente e cursa com hepatomegalia isolada ou ainda uma hepatoesplenomegalia, podendo apresentar padrão de elevação de enzimas hepáticas, compatível com quadro de colestase. Infiltração muscular pode ocorrer, cursando com pseudohipertrofia, como na clássica macroglossia, assim como quadro de artropatia devido a depósitos nas articulações. A púrpura periorbitária (sinal do guaxinim), a despeito de ser um achado pouco frequente, é fortemente característica da forma AL. Diátese hemorrágica é uma importante condição que pode estar presente e apresenta como nexos causais possíveis a ligação do material amiloide com o fator X da coagulação, a reduzida síntese de fatores de coagulação diante de um fígado comprometido e uma possível doença de von Willebrand adquirida.[27,32-34]

A amiloidose secundária (AA) é identificada em quadros clínicos de inflamação crônica, como artrite reumatoide, psoríase e, mais recentemente, as denominadas doenças autoinflamatórias, como a doença inflamatória intestinal, febre familiar do mediterrâneo e a síndrome de Muckle-Wells. As fibrilas são compostas pela proteína amiloide A e são produzidas pelo fígado durante a fase aguda de doenças inflamatórias. Esta proteína apresenta originalmente a

função de aumentar a afinidade das lipoproteínas de alta densidade (HDL) por macrófagos e adipócitos, assim como mediar a quimioatração e indução da síntese de citocinas pró-inflamatórias. O quadro inflamatório crônico aumenta a sua síntese e, diante de um processamento incorreto com clivagem e dobramento errôneo, resulta na sua forma patogênica. Os rins são comprometidos em aproximadamente 80% dos pacientes, sendo o órgão mais afetado pela AA. No entanto, também há relatos de envolvimento cardíaco.[27,35-37]

A amiloidose relacionada à diálise ocorre em função do depósito de fibrilas originadas da proteínas beta-2 microglobulina, que se acumulam em níveis crescentes em pacientes com doença renal em estágio avançado e que são submetidos a longo tempo em diálise. Nesta forma, em especial, o quadro predominante é de acometimento osteoarticular, como a síndrome do túnel do carpo e envolvimento do manguito rotador.[38,39]

A amiloidose cardíaca associada à transtirretina (TTR) é a segunda forma de amiloidose com maior prevalência de acometimento cardíaco, podendo ser dividida nas formas hereditária e senil. A proteína precursora é sintetizada predominantemente no fígado e tem papel de transportadora de retinol e tiroxina.[10,14-18]

Na forma senil, identificamos o depósito tecidual da forma selvagem da TTR, sobretudo no miocárdio, sendo observado um quadro clinico de IC. A associação com síndrome do túnel do carpo tem sido descrita, enquanto o acometimento renal é um achado raro. Observou-se em estudos com necrópsias que o depósito deste material amiloide no coração é um achado frequente, em especial nos pacientes previamente assintomáticos.[22] Dados do grupo da Mayo Clinic indicam que a prevalência desta forma entre os pacientes portadores de amiloidose é de aproximadamente 8,5%, com idade média de 77 anos e o sexo masculino representando 82% dos indivíduos acometidos. Identificou-se que raramente ocorre em pacientes abaixo dos 70 anos. Estudo observacional, observou que os pacientes costumam ter uma progressão lenta e uma sobrevida, após o diagnóstico, de aproximadamete 43 meses, em comparação com os 26,6 meses da forma mutante.[18,40-42]

A forma hereditária, ao contrário da senil, acomete pacientes em diferentes faixas etárias, mas predominando uma idade média inferior à encontrada nos pacientes portadores da forma senil. A codificação da TTR ocorre no cromossomo 18 e já foram identificadas mais de 70 mutações associadas a esta proteína. Diante da suspeita de um quadro de amiloidose por TTR, o sequenciamento desta proteína a partir de amostra de tecido ou sangue deve ser realizado para o diagnóstico e identificação de uma possível mutação específica que nos permite definir o curso prognóstico do paciente e orientar a investigação dos familiares. A mutação Val122Ile está mais associada a idosos e predomínio no sexo masculino, apresentando, em 90% dos casos, manifestação clínica de uma cardiomiopatia.[7,10,14,15]

A mutação mais prevalente na população mundial é a Val30Met, que apresenta marcado envolvimento neurológico, aliado a um acometimento cardíaco tardio e é relacionada a doença de Corino de Andrade, também conhecida como doença dos pezinhos, que cursa com polineuropatia periférica sensitivo-motora que se manifesta, especialmente, aos 20 anos de idade, caracterizando-se por parestesias, distúrbios motores e autonômicos, além de cursar com comprometimento cardíaco e renal na fase tardia da doença. Essa condição tem sido identificada como uma doença genética associada à mutação TTR.[7,10,14,22]

Apresentações clínicas

A cardiomiopatia da amiloidose é classicamente descrita como um modelo de IC direita, cursando muitas das vezes com ascite, antecedendo o edema de membros inferiores e aliado a hepatomegalia ao exame físico. Diferentemente da disfunção cardíaca com aumento das pressões de enchimento, o edema pulmonar é um quadro pouco frequente na cardiomiopatia da amiloidose.[7,8,10,14]

Um fenótipo mais raro é o envolvimento do septo interventricular com depósito do material amiloide promovendo o espessamento desproporcional da região, mimetizando um quadro de cardiomiopatia hipertrófica. Esta apresentação configura o que se denomina uma fenocópia, ou seja, uma condição clínica que se apresenta através de manifestações típicas de uma doença de origem genética bem definida.[21,24,41]

O relato de síncope, devido ao acometimento do sistema nervoso autônomo pela amiloidose, é um achado comum nestes pacientes e sua presença diante de esforço físico está ligada a um pior prognóstico, apresentando elevada mortalidade em três meses, muitas vezes devido à morte súbita.[21,41]

As arritmias ventriculares são causas pouco frequentes de síncope nessa população. Isto se justifica pelo fato de o miocárdio infiltrado pelo material amiloide apresentar-se mais suscetível a episódios de hipoperfusão. As doenças do sistema de condução podem estar presentes nas diferentes formas de amiloidose. No entanto, são encontradas mais frequentemente na forma associada à TTR, tanto a senil quanto a hereditária. A sincope em pacientes portadores de amiloidose cardíaca está associada principalmente a fenômenos de hipotensão arterial devido a disautonomia e bradiarritmias e menos relacionada a arritmias ventriculares. A arritmia ventricular maligna, quando presente, é uma causa comum de morte no portador de amiloidose cardíaca e esses pacientes são fortes candidatos ao implante de cardiodesfibriladores.[24]

Envolvimento do pericárdio pode ocorrer em alguns casos, resultando em derrame pericárdico que, na maioria das vezes, não desenvolve tamponamento cardíaco. Em decorrência das alterações próprias da amiloidose cardíaca, este quadro pode ser mascarado e não dispor de sinais ecocardiográficos como a compressão atrial e ventricular direita.[24,41]

O acúmulo do material no átrio promove sua disfunção eletromecânica e, consequentemente, aumenta de maneira considerável o risco de formação de trombo intracavitário. Esse processo é evidente, sobretudo nos portadores de amiloidose do tipo AL e é um fator independente da fibrilação atrial, e quando ambos os fatores estão presentes, o risco de tromboembolismo é extremamente elevado. Dessa forma, deve-se considerar o emprego de anticoagulantes nesses indivíduos.[24,41]

Amiloidose cardíaca e seu novo fenótipo clínico

Uma nova visão sobre a ICFEP torna-se fundamental, tendo em vista sua crescente relevância como fenótipo clínico mais prevalente de IC na população mundial. Esse dado é presente em nosso meio, como evidenciado através do estudo DIGITALIS, que investigou a prevalência da IC e seus fenótipos na atenção básica na cidade de Niterói. De acordo com esse estudo, dentre a população que apresentava IC, 59% eram portadores do fenótipo ICFEP.[5]

Dados provenientes de um centro especializado em amiloidose no Brasil apontam para uma elevada prevalência de acometimento miocárdico em portadores de polineuropatia amiloidótica a partir de anormalidades no eletrocardiograma (ECG).[43]

Apesar de inúmeros estudos acerca desta condição clínica, muito se desconhece sobre sua etiofisiopatogenia, o que tem causado resultados negativos nos estudos de tratamento da ICFEP. Isso é dificultado, em especial, diante das inúmeras fenocópias que mimetizam sua apresentação.[6,44]

Diante desse cenário, destaca-se a possibilidade de uma parcela dos pacientes com ICFEP apresentarem, na realidade, um quadro de amiloidose cardíaca. Isso é ratificado através de estudos recentes com pacientes com diagnóstico de ICFEP, na ausência de hipertensão arterial ou diabetes, apresentarem, através das novas modalidades de cardioimagem, acúmulo do material amiloide no miocárdio. Ao lado disso, encontra-se o fato de o material amiloide ter sido identificado em estudos com necrópsias de pacientes com quadro de IC.[7,8,15,45]

De forma a facilitar a identificação de um quadro suspeito para amiloidose cardíaca, independente do tipo de fibrila depositada, devemos atentar a algumas evidências clínicas e de exames complementares conforme apresentamos na Tabela 1.[7]

Neste cenário em que não são confirmadas as etiologias mais comums aplicáveis ao quadro de ICFEP, devemos suspeitar de um quadro de amiloidose cardíaca. Diante disso propomos um fluxograma norteador para o manejo destes pacientes (Figuras 2 e 3).[18,22]

Abordagem diagnóstica

A amiloidose cardíaca apresenta um curso indolente e o diagnóstico é feito, muitas vezes tardiamente, dessa forma contribuindo para um pior prognóstico. Em diversas situações o acometimento cardíaco acarreta grande morbidade ao paciente, entretanto o diagnóstico não é, com frequência, suspeitado, nem mesmo em condições onde existe a caracterização de cardiopatia restritiva.[7]

Na história clínica podemos suspeitar de amiloidose cardíaca em pacientes com idade igual ou superior a 50 anos, que apresentam sinais e sintomas de IC, com fração de ejeção do VE

Tabela 1 – Critérios clínicos e exames complementares na investigação de amiloidose cardíaca.

Categorias	Critérios
História	Idade de início da ICFEP > 60 anos
	História familiar de IC inexplicada aos 60 anos
	Polineuropatia periférica
	Síndrome do túnel do carpo
	Discrasia sanguinea
	Hipotensão ortostática
Exame físico	Macroglossia
	Lesão cutânea inexplicada
Medicamentos	Intolerância a betabloqueadores
	Intolerância a vasodilatadores
ECG	Dissociação entre baixa voltagem ao ECG com hipertrofia ao ECO
	Fibrilação/Flutter atrial
	Bloqueio atrioventricular
	Padrão de pseudoinfarto
ECO	Hipertrofia ventricular inexplicada
	Aumento da espessura do septo interatrial
	Aumento da granulação miocárdica
	Aumento biatrial
	Padrão restritivo de enchimento (Relação E/A e E/E' aumentados)
	Preservação do strain longitudinal
	Derrame pericárdico

IC: Insuficiência cardíaca; ICFEP: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; ECG: eletrocardiograma; ECO: ecodopplercardiograma.

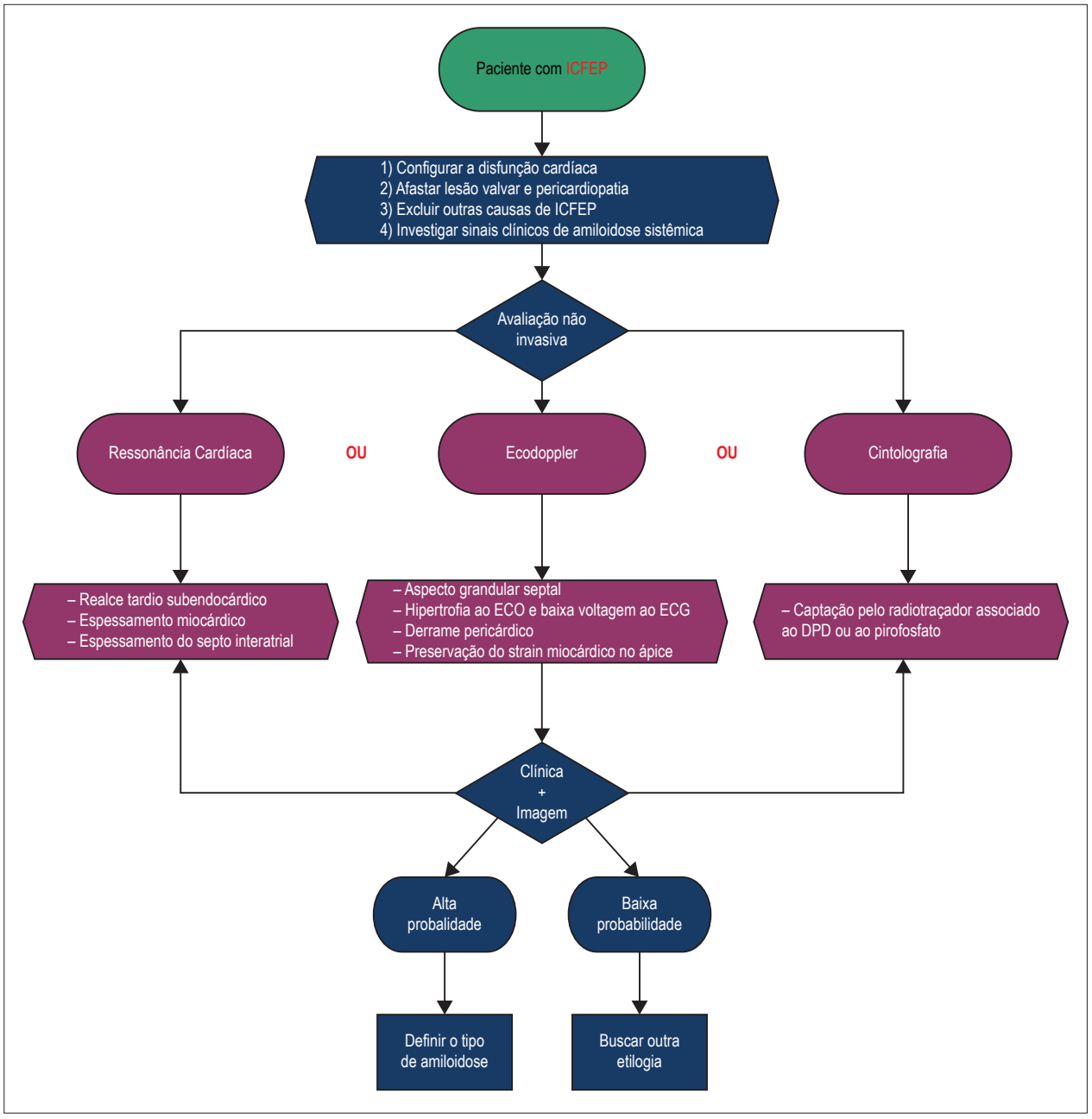


Figura 2 – *Fluxograma para avaliação de pacientes com ICFEP e suspeita de amilodose. ICFEP: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; ECO: ecodopplercardiograma; ECG: eletrocardiograma; DPD: 2,3-dicarboxipropano-1,1-difosfonato.*

maior ou igual a 50% e que com o tratamento não apresentam melhora dos sintomas. Deve-se considerar manifestações extra cardíacas na história do paciente como norteadoras do diagnóstico da IC pela amiloidose, tais como neuropatia periférica e síndrome do túnel do carpo, principalmente as recorrentes e bilaterais. Podem estar presentes também sinais e sintomas como hipotensão ortostática, macroglossia, consumo muscular da região tenar e hipotenar, hematomas de origem desconhecida e distúrbios de condução elétrica cardíaca.[7,29]

O ECG é um exame de fácil acesso que pode oferecer alterações que levantam a suspeita de amiloidose na presença de um quadro de IC. O achado de um complexo QRS de baixa voltagem, desvios do eixo elétrico e bloqueios de ramo podem ser encontrados. Arritmias são frequentes, em especial a fibrilação atrial, que está relacionada com infiltração amiloide do átrio, e arritmias ventriculares complexas.[14,22]

O ECO é um importante método de investigação diagnóstica e a presença de hipertrofia significativa do

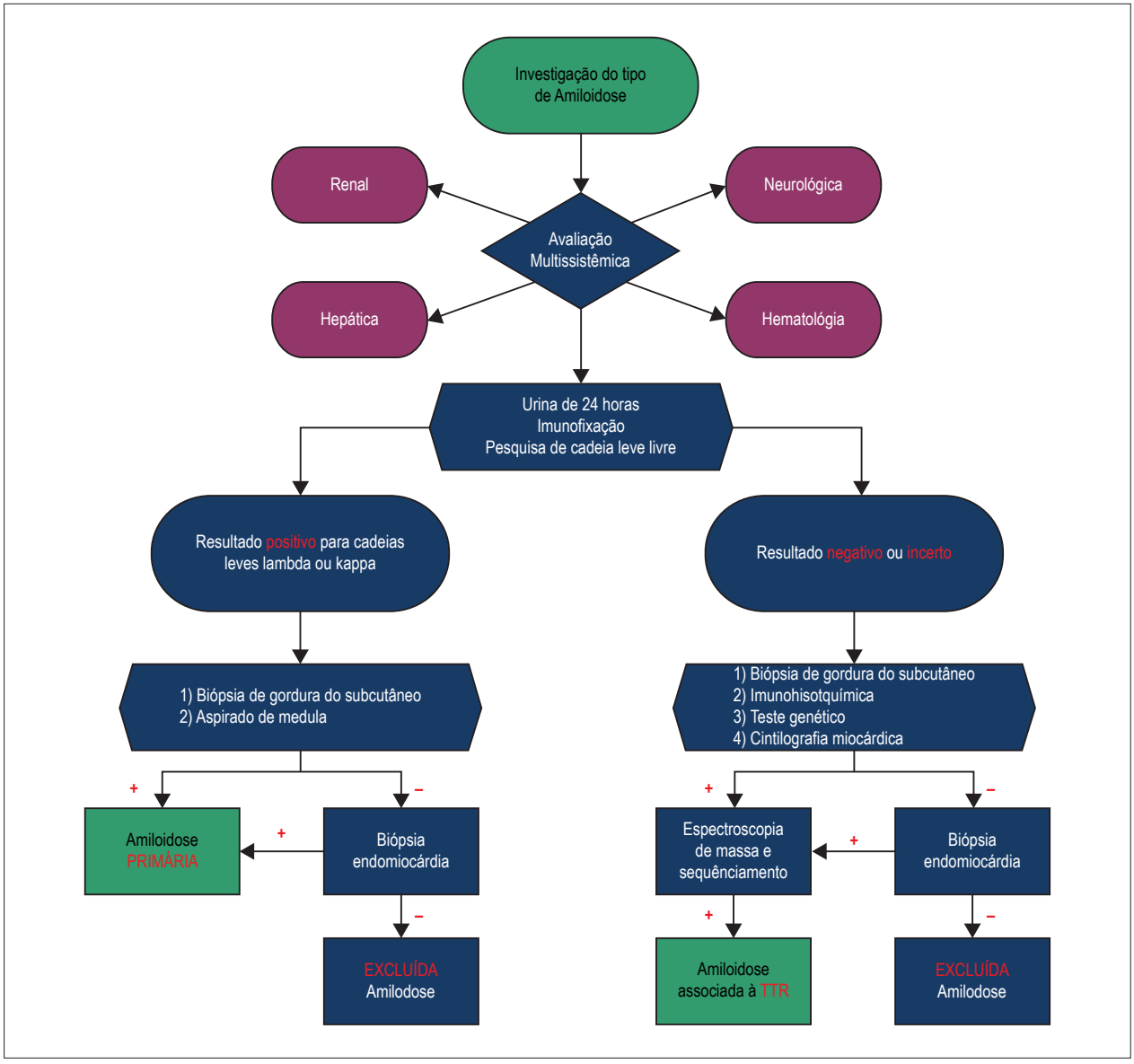


Figura 3 – *Fluxograma para investigação do tipo de amiloidose. TTR: transtirretina.*

ventrículo esquerdo associada ao ECG com QRS de baixa voltagem pode levar a suspeição de amiloidose cardíaca. Outro critério para a suspeita de amiloidose cardíaca é o espessamento da parede ventricular esquerda acima de 12 mm na ausência de história de hipertensão arterial sistêmica. Outros achados que podem estar presentes no ECO são o aumento biatrial com ventrículos de tamanho normal, derrame pericárdico e evidências de disfunção diastólica devido ao padrão de cardiomiopatia resritiva.[9,14,22]

A medida da espessura do septo interventricular pode sugerir o tipo de amiloidose presente no paciente, sendo frequentemente maior nos casos de amiloidose por TTR do que a forma AL, podendo em muitos casos ser superior a 20 mm. No entanto, a separação entre essas duas formas em bases clínicas nem sempre é possível.[9,14,22]

Em alguns pacientes com amiloidose cardíaca podemos observar o fenótipo clínico semelhante a miocardiopatia hipertrófica obstrutiva devido a presença do gradiente dinâmico de pressão que está relacionado a um "estreitamento" adicional da via de saída do VE. Mais recentemente, o strain sistólico longitudinal tem sido utilizado para o diagnóstico da disfunção sistólica em pacientes com amiloidose cardíaca, podendo mostrar a preservação da ponta do coração em relação as demais paredes. Na presença de alterações do ECG e do ECO devemos recorrer a exames complementares. Em uma primeira etapa na elucidação de um caso de amiloidose cardíaca, investigamos o status da função renal deste paciente através das escórias nitrogenadas e, em especial, a quantificação de perda protéica e o tipo desta, feitas através da coleta de urina de 24h com dosagem da proteinúria e da eletroforese de proteína

urinária. Esta etapa na investigação permite a identificação da forma primária de amiloidose e consiste na identificação das cadeias leves que estão em altos títulos nestes pacientes. A imunofixação, quando associada, possibilita um aumento na acurácia diagnóstica deste tipo de apresentação.[9,14,22,31,34]

O aspirado de gordura abdominal para estudo histopatológico é uma alternativa mais acessível, por ser um procedimento diagnóstico simples, de fácil execução, seguro e que apresenta boa sensibilidade, porém tendo menor acurácia na forma associada à TTR. Contudo, ao se obter resultado negativo com o aspirado de gordura abdominal, a biopsia endomiocárdica de ventrículo direito pode ser essencial para o diagnóstico de amiloidose cardíaca. Através deste método, a proteína amiloide é corada pelo vermelho-congo. Outros tecidos também podem ser avaliados como o reto, gengiva, medula óssea, rim, entre outros. O estudo histoquímico das amostras teciduais é importante a fim de se estabelecer uma distinção entre as formas hereditária, senil, sistêmica e primária, em virtude das diferenças de tratamento e prognóstico.[14,22,29]

A ressonância magnética surge como mais uma alternativa para o diagnóstico da amiloidose cardíaca, com uma sensibilidade de 87% e especificidade de 96% para a forma associada à TTR. Através desse exame é possível identificar o espessamento miocárdico e do septo interatrial, sinais de disfunção diastólica, e o típico padrão de realce tardio subendocárdico no ventrículo esquerdo, que pode também acometer todas as câmaras cardíacas.[11,12,22,29]

A imagem molecular também tem revolucionado o diagnóstico. Pode ser utilizado o método não invasivo a partir do emprego do radiotraçador Tc99m, que se liga à TTR mas não aos derivados da cadeia leve, sendo um método eficaz de avaliação diante das formas mutante ou selvagem da amiloidose cardíaca associada à TTR. A tomografia por emissão de pósitrons em conjunção com o traçador C-RiB pode ser uma nova estratégia a ser empregada no diagnóstico desses pacientes.[14,22]

A biópsia da medula óssea com análise de coloração imuno-histoquímica ou de citometria de fluxo é fundamental nos pacientes em que se identificou o quadro de amiloidose do tipo AL. Esta demonstrará uma população clonal de plasmócitos, que estão produzindo as cadeias leves defeituosas do anticorpo. Caso esses testes sejam negativos, devemos investigar as formas hereditárias da doença.[29,33]

Existem novos estudos envolvendo ciências ômicas que pretendem aumentar a precisão diagnóstica da amiloidose. A proteômica envolve o estudo de toda a expressão protéica de uma célula em diferentes condições, sendo seu estudo complementar ao genoma, identificando qualquer proteína, com ou sem mutações genéticas. A principal técnica empregada é a microdissecção a laser seguido por espectrometria de massa (LMD-MS), através das quais amostras positivas na coloração vermelho-congo são dissecadas e decompostas em componentes menores denominados peptídeos.[25,28]

Tratamento da amiloidose cardíaca

O tratamento da amiloidose cardíaca é melhor realizado em centros especializados da doença. O tratamento requer duas abordagens: controle das complicações relacionadas ao coração devido ao depósito amiloide e tratamento da doença de base para prevenir novas formações amiloides.

O tratamento da amiloidose cardíaca tem como objetivo melhorar os sinais e sintomas da IC. O emprego de diuréticos em baixa dose melhora os sintomas relacionados a congestão, enquanto que o uso da combinação de betabloqueadores e inibidores da enzima conversora da angiotensina tem o seu beneficio ainda não definido na amiloidose.[16,18,21,22,24]

O emprego de digitálicos não apresenta benefícios nesse grupo de pacientes, visto que o miocárdio em disfunção pelo material amiloide está mais suscetível aos efeitos tóxicos, o que predispõe a ocorrencia de arritmias.[16,18,21,22,24]

Deve ser aventado o uso de anticoagulantes em caso de fibrilação atrial e na detecção de trombos intracavitários.[18,21,22,41]

Amiloidose da forma AL

A sobrevida global é de aproximadamente quatro anos após o diagnóstico e tem melhorado nas últimas três décadas. A amiloidose da forma AL é, frequentemente, resultado de um aumento clonal dos plasmócitos na medula óssea e dessa forma a terapia com quimioterápicos citotóxicos, pode ser eficaz. A atuação do hematologista no processo de estadiamento e definição da estratégia terapêutica neste cenário é fundamental.[21,31,33,34]

Pacientes que apresentam resposta hematológica ao tratamento tem melhora sintomática e dos biomarcadores cardíacos, podendo cursar com regressão do depósito amiloide, o que já é evidente logo nos primeiros três meses, confirmando um melhor prognóstico nestes casos.[19,21,31,33,34]

Terapia com melfalano associada a dexametasona (MelDex) em pacientes inelegiveis para transplante autólogo de células tronco apresentou uma taxa de resposta em torno de 70%, sendo essa pior nos casos com envolvimento cardíaco avançado. Em recente ensaio clínico randomizado comparando MelDex com altas doses de melfalano seguido pelo transplante de células tronco mostrou uma melhor taxa de sobrevida nos pacientes que fizeram uso do MelDex.[32,46-48]

O Bortezomib tem demonstrado ser uma droga eficaz quando associado à Ciclofosfamida e Dexametasona, com resposta hematológica importante (71%), após dois meses de utilização. Segundo grupo da Mayo Clinic, no caso de três pacientes inicialmente inelegíveis para terapia com célula-tronco, o emprego de Bortezomib tornou possível o procedimento. O transplante de células-tronco é utilizado em 25% dos pacientes com amiloidose cardíaca. Após o procedimento episódios de taquicardia supraventricular podem ocorrer, com mortalidade de 11% nesses indivíduos. A resposta hematológica positiva em pacientes submetidos a terapia com células-tronco é de aproximadamente 56%.[16,19,27,32,33]

Estudo que avaliou o emprego de Bortezomid, Dexametasona e agentes alquilantes (BDEX+AA) em 106 pacientes com IC sintomática devido amiloidose cardíaca AL mostrou uma melhora da sobrevida após ajuste das variáveis clínicas. (hr: 0,209; 95% IC: 0,069 a 0,636; p = 0,006).[32,49]

Forma associada à TTR

O Tafamidis surge como uma importante opção para o tratamento da amiloidose, atuando como um estabilizador cinético do tetrâmero da TTR. A interação de moléculas em determinados sítios de ligação da TTR promove a estabilidade à proteína em seu estado tetramérico, diminuindo acentuadamente sua dissociação e, consequentemente, a amiloidogênese. O tafamidis apresenta capacidade de se ligar seletivamente em um dos sítios de tiroxina na TTR, promovendo a estabilização cinética do tetrâmero.[7,22,24,32,50-54]

Em estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo controlado, foram demonstradas a segurança e eficácia do Tafamidis oral em pacientes com amiloidose e envolvimento do sistema nervoso periférico. Os ensaios clínicos mostram que esta medicação retarda a progressão da doença, melhora a função de fibras nervosas de pequeno e grande calibre e, consequentemente, reduz a perda funcional dos sistemas acometidos, otimizando a qualidade de vida do paciente. Em outro estudo, o Tafamidis resultou em estabilização da transtirretina em 97% dos pacientes com quadro de IC leve a moderada devido à forma selvagem da amiloidose cardíaca.[7,22,24,32,50-54]

Outro fármaco em processo de avaliação para os quadros de amiloidose cardíaca associada à TTR é o Diflunisal, um antinflamatório não-esteróide que pode estabilizar o tetrâmero, evitando a amiloidogênese. Uma coorte avaliou a tolerância e os efeitos promovidos em 13 pacientes portadores de amiloidose cardíaca por TTR, tanto a forma mutante quanto a selvagem. Não foram observadas mudanças significativas na estrutura e função cardíaca, bem como dos biomarcadores.[32,55,56]

O emprego de doxiciclina e do ácido tauroursodeoxicólico foi realizado em estudo com pequeno número de pacientes, sendo identificada uma possível melhora clínica. Uma nova terapia antisense de segunda geração, ISIS-TTRrx, atua reduzindo o nível sérico da proteína TTR ao suprimir a expressão gênica de sua síntese. Além destes, um total de 28 estudos estão cadastrados na base do Clinical Trials para intervenções em pacientes com amiloidose cardíaca.[32,57,58]

Uma alternativa de tratamento para alguns tipos de amiloidose seria o transplante de fígado com o objetivo de substituir o gene mutado TTR que produz a maioria da transtirretina circulante por um gene encontrado em um órgão do doador geneticamente normal. Desta forma, o transplante de fígado pode ser uma alternativa para retardar a progressão da doença e prolongar a sobrevida do paciente. Contudo, a imunossupressão crônica pertinente ao transplante leva a uma taxa de mortalidade alta no primeiro ano, cerca de 10%, e uma morbidade elevada. O transplante não impede a síntese extra-hepática de proteína amiloide e com isso não retarda a progressão da doença.[22,24,32]

Conclusão

A amiloidose cardíaca inaugura uma nova era da cardiologia personalizada, onde o diagnóstico preciso através de técnicas que envolvem análise genética molecular, biomarcadores e métodos de cardioimagem possibilitam classificar a forma da amiloidose e definir seu curso clínico e prognóstico e, futuramente, guiar a terapêutica desses quadros.

Deve-se aumentar a suspeição clínica de amiloidose diante dos casos de ICFEP em que os métodos de cardioimagem sejam compatíveis com o quadro de cardiomiopatia restritiva ou com os sinais de dissociação entre os achados do ECO e do ECG. A parceria com centros especializados em amiloidose aliado às novas tecnologias são fundamentais no manejo desses pacientes através de tratamentos especializados, incluindo transplante de órgãos, ou, ainda, envolvendo os pacientes em estudos clínicos que avaliam a ação dos novos medicamentos emergentes.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Mesquita ET, Jorge AJL, Souza Junior CV; Redação do manuscrito e Mesquita ET, Jorge AJL, Souza Junior CV, Andrade TR: Mesquita ET, Jorge AJL, Souza Junior CV, Andrade TR.

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. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2006;355(3):251-9.
2. Morgan S, Smith H, Simpson I, Liddiard GS, Raphael H, Pickering RM, et al. Prevalence and clinical characteristics of left ventricular dysfunction among elderly patients in general practice setting: cross sectional survey. BMJ. 1999;318(7180):368-72.
3. Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, De Sousa A, et al; EPICA Investigators. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: The EPICA study. Eur J Heart Fail. 2002;4(4):531-9.
4. Mesquita ET, Jorge AJ. Heart failure with normal ejection fraction: new diagnostic criteria and pathophysiological advances. Arq Bras Cardiol. 2009;93(2):180-7.

5. Jorge AL, Rosa ML, Martins WA, Correia DM, Fernandes LC, Costa JA, et al. The prevalence of stages of heart failure in primary care: a population-based study. J Card Fail. 2016;22(2):153-7.

6. van Heerebeek L, Paulus WJ. Understanding heart failure with preserved ejection fraction: where are we today? Neth Heart J. 2016;24(4):227-36.

7. Ton V, Mukherjee M, Judge DP. Transthyretin cardiac amyloidosis: pathogenesis, treatments, and emerging role in heart failure with preserved ejection fraction. Clin Med Insights Cardiol. 2014;8(Suppl 1):39-44.

8. Mohammed SF, Mirzoyev SA, Edwards WD, Dogan A, Grogan DR, Dunlay SM, et al. Left ventricular amyloid deposition in patients with heart failure and preserved ejection fraction. JACC Heart Fail. 2014;2(2):113-22.

9. Palka P, Lange A, Donnelly JE, Scalia G, Burstow DJ, Nihoyannopoulos P. Doppler tissue echocardiographic features of cardiac amyloidosis. J Am Soc Echocardiogr. 2002;15(11):1353-60.

10. Dungu JN, Anderson LJ, Whelan CJ, Hawkins PN. Cardiac transthyretin amyloidosis. Heart. 2012;98(21):1546-54.

11. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, Cooke RM, Pettinato C, Riva L, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. J Am Coll Cardiol. 2005;46(6):1076-84.

12. Rapezzi C, Quarta CC, Guidalotti PL, Pettinato C, Fanti S, Leone O, et al. Role of 99mTc-DPD scintigraphy in diagnosis and prognosis of hereditary transthyretin-related cardiac amyloidosis. JACC Cardiovasc Imaging. 2011;4(6):659–70.

13. Arbustini E, Verga L, Concardi M, Palladini G, Obici L, Merlini G. Electron and immuno-electron microscopy of abdominal fat identifies and characterizes amyloid fibrils in suspected cardiac amyloidosis. Amyloid. 2002;9(2):108-14.

14. Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. Circulation. 2012;126(10):1286-300.

15. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, De Haro-Del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. Eur Heart J. 2015;36(38):2585-94.

16. Guan J, Mishra S, Falk RH, Liao R. Current perspectives on cardiac amyloidosis. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2012;302(3):H544-52.

17. Dubrey SW, Hawkins PN, Falk RH. Amyloid diseases of the heart: assessment, diagnosis, and referral. Heart. 2011;97(1):75-84.

18. Gertz MA, Dispenzieri A, Sher T. Pathophysiology and treatment of cardiac amyloidosis. Nat Rev Cardiol. 2015;12(2):91-102.

19. Lawler PR, Bergmark BA, Laubach JP, Lakdawala NK. Having a heavy heart: approaches to infiltrative cardiomyopathy. Circulation. 2014;129(16):1703-11.

20. Rapezzi C, Lorenzini M, Longhi S, Milandri A, Gagliardi C, Bartolomei I, et al. Cardiac amyloidosis: the great pretender. Heart Fail Rev. 2015;20(2):117-24.

21. Hassan W, Al-Sergani H, Mourad W, Tabbaa R. Amyloid heart disease. New frontiers and insights in pathophysiology, diagnosis, and management. Texas Heart Inst J. 2005;32(2):178-84.

22. Gertz MA, Benson MD, Dyck PJ, Grogan M, Coelho T, Cruz M, et al. Diagnosis, prognosis, and therapy of transthyretin amyloidosis. J Am Coll Cardiol. 2015;66(21):2451-66.

23. Roof L, Coker WJ, Lazarchick J, Kang Y. Senile transthyretin cardiac amyloidosis in patients with plasma cell dyscrasias: importance of cardiac biopsy for making the correct diagnosis. Aperito J Cell Mol Biol. 2014;1(1). pii. 102.

24. Castaño A, Maurer MS. Natural history and therapy of TTR-cardiac amyloidosis: emerging disease-modifying therapies from organ transplantation to stabilizer and silencer drugs. Heart Fail Rev. 2015;20(2):163-78.

25. Marcoux J, Mangione PP, Porcari R, Degiacomi MT, Verona G, Taylor GW, et al. A novel mechano-enzymatic cleavage mechanism underlies transthyretin amyloidogenesis. EMBO Mol Med. 2015;7(10):1337-49.

26. Wessler S, Freedberg A. Cardiac amyloidosis; electrocardiographic and pathologic observations. Arch Intern Med (Chic). 1948;82(1):63-74.

27. Dember LM, Madias NE, Harrington JT, Perrone RD, Levey AS, Kausz A. Emerging treatment approaches for the systemic amyloidoses. Kidney Int. 2005;68(3):1377-90.

28. Loo D, Mollee PN, Renaut P, Hill MM. Proteomics in molecular diagnosis: Typing of amyloidosis. J Biomed Biotechnol. 2011;2011:754109.

29. Mollee P, Renaut P, Gottlieb D, Goodman H. How to diagnose amyloidosis. Intern Med J. 2014;44(1):7-17.

30. Perfetto F, Moggi-Pignone A, Livi R, Tempestini A, Bergesio F, Matucci-Cerinic M. Systemic amyloidosis: a challenge for the rheumatologist. Nat Rev Rheumatol. 2010;6(7):417-29.

31. Muchtar E, Buadi FK, Dispenzieri A, Gertz MA. Immunoglobulin light-chain amyloidosis: From basics to new developments in diagnosis, prognosis and therapy. Acta Haematol. 2016;135(3):172-90.

32. Chakraborty R, Muchtar E, Gertz MA. Newer therapies for amyloid cardiomyopathy. Curr Heart Fail Rep. 2016;13(5):237-46.

33. Sanchorawala V. Light-chain (AL) amyloidosis: diagnosis and treatment. Clin J Am Soc Nephrol. 2006;1(6):1331-41.

34. Desport E, Bridoux F, Sirac C, Delbes S, Bender S, Fernandez B, et al. Al amyloidosis. Orphanet J Rare Dis. 2012;7:54.

35. Real de Asúa D, Costa R, Galván JM, Filigheddu MT, Trujillo D, Cadiñanos J. Systemic AA amyloidosis: epidemiology, diagnosis, and management. Clin Epidemiol. 2014;6:369-77.

36. Scarpioni R, Ricardi M, Albertazzi V. Secondary amyloidosis in autoinflammatory diseases and the role of inflammation in renal damage. World J Nephrol. 2016;5(1):66-75.

37. Gallimore JR, Sc B, Sabin CA, Ph D, Gillmore JD, Ph D, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. N Engl J Med. 2007;356(23):2361-71.

38. Danesh F, Ho LT. Dialysis-related amyloidosis: history and clinical manifestations. Semin Dial. 2001;14(2):80-5.

39. Stoppini M, Bellotti V. Systemic amyloidosis: Lessons from β2-microglobulin. J Biol Chem. 2015;290(16):9951-8.

40. Pinney JH, Whelan CJ, Petrie A, Dungu J, Banypersad SM, Sattianayagam P, et al. Senile systemic amyloidosis: clinical features at presentation and outcome. J Am Heart Assoc. 2013;2(2):1-11.

41. Banypersad SM, Moon JC, Whelan C, Hawkins PN, Wechalekar AD. Updates in cardiac amyloidosis: a review. J Am Heart Assoc. 2012;1(2):e000364.

42. Ruberg FL, Maurer MS, Judge DP, Zeldenrust S, Skinner M, Kim AY, et al. Prospective evaluation of the morbidity and mortality of wild-type and V122I mutant transthyretin amyloid cardiomyopathy: the Transthyretin Amyloidosis Cardiac Study (TRACS). Am Heart J. 2012;164(2):222-8.

43. Queiroz MC, Pedrosa RC, Berensztejn AC, Pereira Bde B, Nascimento EM, Duarte MM, et al. Frequency of cardiovascular involvement in familial amyloidotic polyneuropathy in Brazilian patients. Arq Bras Cardiol. 2015;105(5):503-9.

44. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. J Am Coll Cardiol. 2013;62(4):263-71.

45. Tanskanen M, Peuralinna T, Polvikoski T, Notkola IL, Sulkava R, Hardy J, et al. Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in alpha2-macroglobulin and tau: a population-based autopsy study. Ann Med. 2008;40(3):232-9.

46. Palladini G, Russo P, Nuvolone M, Lavatelli F, Perfetti V, Obici L, et al. Treatment with oral melphalan plus dexamethasone produces long-term remissions in AL amyloidosis. Blood. 2007;110(2):787-9.

47. Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, et al. A trial of three regimens for primary amyloidosis: colchicine alone, melphalan and prednisone, and melphalan, prednisone, and colchicine. N Engl J Med. 1997;336(17):1202-7.

48. Mehta J. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. N Engl J Med. 2008;358(1):91.

49. Sperry BW, Ikram A, Hachamovitch R, Valent J, Vranian MN, Phelan D, et al. Efficacy of chemotherapy for light-chain amyloidosis in patients presenting with symptomatic heart failure. J Am Coll Cardiol. 2016;67(25):2941-8.

50. Waddington Cruz M, Benson MD. A Review of Tafamidis for the treatment of transthyretin-related amyloidosis. Neurol Ther. 2015;4(2):61-79.

51. Coelho T, Maia LF, Da Silva AM, Cruz MW, Planté-Bordeneuve V, Suhr OB, et al. Long-term effects of tafamidis for the treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. J Neurol. 2013;260(11):2802-14.

52. Coelho LF, Martins da Silva A, Waddington Cruz M, Plante-Bordeneuve V, Lozeron P, Suhr OB, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. Neurology. 2012;79(8):785-92.

53. Merlini G, Planté-Bordeneuve V, Judge DP, Schmidt H, Obici L, Perlini S, et al. Effects of tafamidis on transthyretin stabilization and clinical outcomes in patients with non-Val30Met transthyretin amyloidosis. J Cardiovasc Transl Res. 2013;6(6):1011-20.

54. Maurer MS, Grogan DR, Judge DP, Mundayat R, Packman J, Lombardo I, et al. Tafamidis in transthyretin amyloid cardiomyopathy: effects on transthyretin stabilization and clinical outcomes. Circ Hear Fail. 2015;8(3):519-26.

55. Sekijima Y, Tojo K, Morita H, Koyama J, Ikeda SI. Safety and efficacy of long-term diflunisal administration in hereditary transthyretin (ATTR) amyloidosis. Amyloid. 2015;22(2):79-83.

56. Castaño A, Helmke S, Alvarez J, Delisle S, Maurer MS. Diflunisal for ATTR cardiac amyloidosis. Congest Heart Fail. 2012;18(6):315-9.

57. Coelho T, Adams D, Silva A, Lozeron P, Hawkins PN, Mant T, et al. Safety and efficacy of RNAi therapy for transthyretin amyloidosis. N Engl J Med. 2013;369(9):819-29.

58. Benson MD, Pandey S, Witchell D, Jazayeri A, Siwkowski A, Monia B, et al. Antisense oligonucleotide therapy for TTR amyloidosis. Amyloid. 2011;18 Suppl 1:60.

Caso 3/2017 - Mulher de 47 Anos com Insuficiência Cardíaca Refratária e Infarto Agudo Por Embolia Coronária

Case 3/2017 – A 47-Year-Old Female with Refractory Heart Failure and Embolic Acute Myocardial Infarction

João Gabriel Batista Lage e Paulo Sampaio Gutierrez
Instituto do Coração (Incor) HC-FMUSP, São Paulo, SP – Brasil

Trata-se de mulher de 47 anos encaminhada para tratamento médico no Instituto do Coração, natural e procedente de São Paulo, branca, solteira, 4 filhos e desempregada, porém relatando já ter trabalhado em lavoura de café no interior de MG.

À época da sua primeira consulta (25 de setembro de 2015) relatava dispneia aos mínimos esforços, ortopneia e anasarca, que se iniciaram 2 meses antes. Negava angina de peito, infarto do miocárdio prévio e síncopes. Sabia ser portadora de hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus, em tratamento em Unidade Básica de Saúde. Era tabagista (20 maços/ano), com parada do hábito havia 2 meses. Negava uso de bebidas alcoólicas e drogas ilícitas. Não havia história familiar de doença cardiovascular.

Fazia uso de metformina 2550 mg/dia, furosemida 80 mg/dia, carvedilol 12,5 mg/dia, e losartana 50 mg/dia.

O exame físico na primeira consulta revelava paciente em regular estado geral, dispneica em decúbito horizontal. A pressão arterial aferida era de 100/70 mmHg, a frequência cardíaca era de 102 bpm, a ausculta pulmonar revelava murmúrio vesicular abolido em base do hemitórax direito sem ruídos respiratórios anormais. A ausculta cardíaca revelava ritmo regular, em galope, por presença de terceira bulha e ausência de sopros. O abdome era globoso, tenso, indolor e com sinais de ascite volumosa. As extremidades eram frias e edemaciadas (++/4+), com pulsos simétricos.

O eletrocardiograma realizado para a consulta revelava ritmo sinusal, com frequência cardíaca de 97 bpm, sobrecarga atrial esquerda e sinais indiretos de sobrecarga atrial direita (sinal de Peñaloza-Tranchesi), baixa voltagem dos complexos QRS no plano frontal e não progressão de onda R de V_1 até V_4 (provável área eletricamente inativa na parede anterior) e alterações difusas da repolarização ventricular (Figura 1).

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Infarto do Miocárdio; Tromboembolia.

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

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

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

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

DOI: 10.5935/abc.20170106

A radiografia de tórax mostrava velamento de seios costofrênicos bilateralmente, com derrame pleural até metade do hemitórax direito, aorta de aspecto normal e cardiomegalia global ++++/4+ (Figura 2).

Os exames laboratoriais monstravam: hemoglobina 14,8 g/dL; hematócrito 46%; leucócitos 9950/mm³; creatinina 0,87 mg/dL; sódio 141 mg/dL; potássio 4,3 mg/dL e sorologia para doença de Chagas negativa.

Nessa consulta, foi acrescentada espironolactona 25 mg e trocada metformina (por intolerância gastrointestinal) por glicazida 30 mg/dia.

Em consulta de retorno ambulatorial (16 de dezembro de 2015), relatou melhora acentuada da dispneia, que era desencadeada somente aos grandes esforços. O exame físico revelava ausência de turgência jugular patológica, pressão arterial de 100/70 mmHg, frequência cardíaca de 100 bpm. A ausculta pulmonar revelava murmúrio vesicular abolido em base direita, e a cardíaca, presença de terceira bulha, sem sopros. O abdome era globoso, tenso, indolor, com fígado palpável a 3cm do rebordo costal direito. Havia discreto edema de membros inferiores (+/4+). Não havia realizado os exames solicitados na primeira consulta. Nessa consulta, foi trocado carvedilol por metoprolol 50 mg/dia.

Após faltar à consulta subsequente, a paciente foi internada no dia 25 de julho de 2016, por descompensação do quadro de insuficiência cardíaca, em choque misto, com diminuição do nível de consciência e aumento dos marcadores de lesão miocárdica. Evoluiu com necessidade de dobutamina para controle hemodinâmico. Foi iniciada antibioticoterapia empírica com ceftriaxona e claritromicina, sendo a paciente posteriormente submetida a intubação orotraqueal para suporte respiratório.

A radiografia desse dia, no leito, evidenciou velamento de seios costofrênicos bilateralmente, com hipotransparência de terço inferior de hemitórax direito (derrame pleural), aumento da trama vascular pulmonar, com linhas B de Kerley e cardiomegalia acentuada (Figura 3).

Os exames laboratoriais revelavam: hemoglobina 14,1 g/dL; hematócrito 44%; leucócitos 15100/mm³ (bastões 6%, segmentados 84%, linfócitos 5% e monócitos 5%); plaquetas 195000/mm³; CK-MB 9,7 ng/mL; troponina I 0,654 ng/mL; ALT 42 U/L; AST 80 U/L; ureia 87 mg/dL; creatinina 1,18 mg/dL; sódio 132 mEq/L; potássio 3,5 mEq/L; relação de tempos de atividade de protrombina (INR) de 2,3; relação de tempos de tromboplastina ativada de 1,06; magnésio 1,6 mEq/L; bilirrubinas totais 3,14 mg/dL; bilirrubina direta 2,19 mg/dL; proteína C-reativa 156,50 mg/L; lactato arterial 22 mg/dL. A gasometria arterial (com oxigenoterapia) revelava pH de

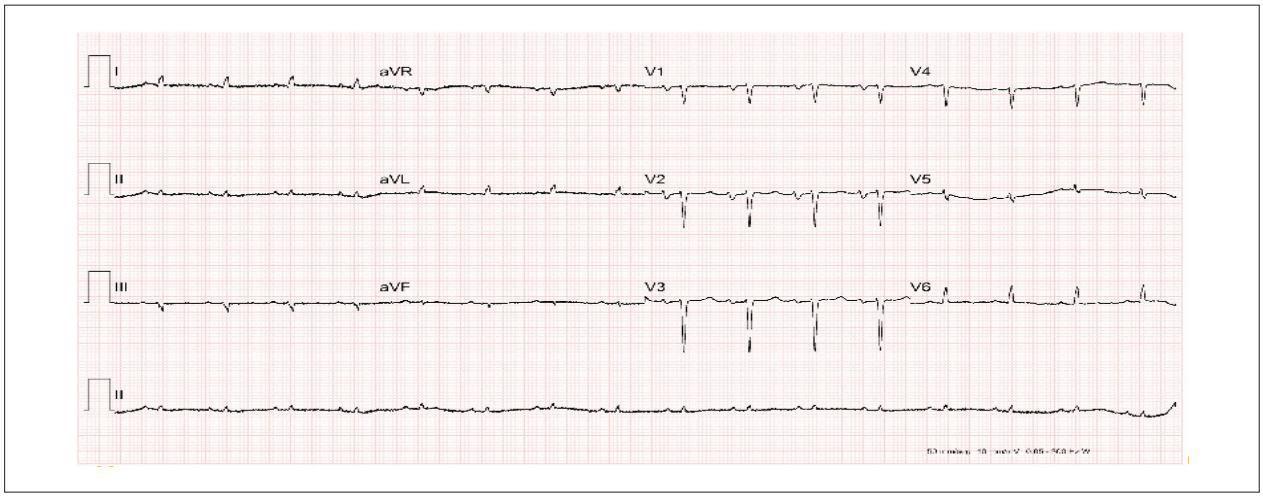


Figura 1 – *ECG: sobrecarga atrial esquerda e sinais indiretos de sobrecarga atrial direita (Sinal de Peñaloza-Tranchesi), baixa voltagem dos complexos QRS no plano frontal e não progressão de onda R de V_1 até V_4 (provável área eletricamente inativa parede anterior) e alterações difusas da repolarização ventricular.*

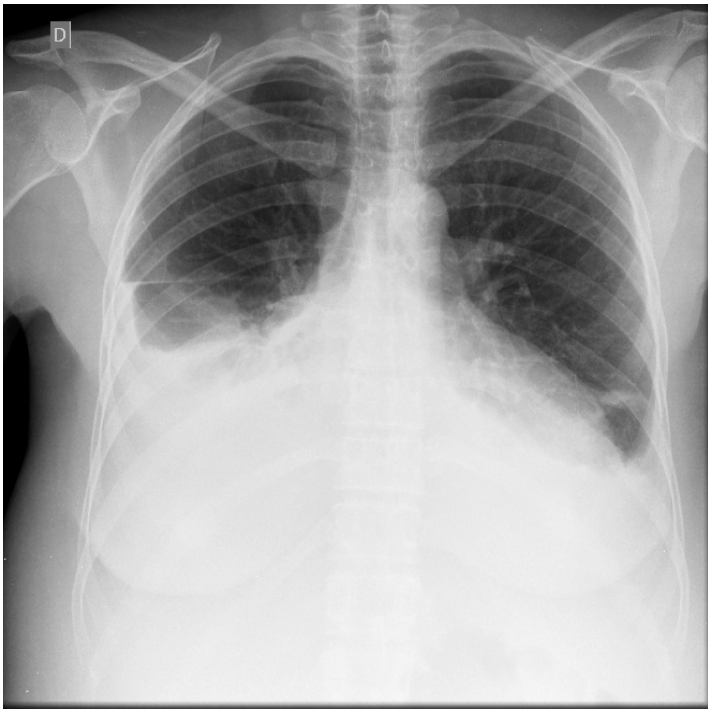


Figura 2 – *Radiografia de tórax: velamento de seios costofrênicos bilateralmente, com derrame pleural até metade do hemitórax direito; aorta de aspecto normal e cardiomegalia global ++++/4+.*

7,52, pCO_2 de 29,6 mmHg, pO_2 de 176 mmHg, saturação de oxigênio de 99,9%, bicarbonato de 24,1 mmol/L e excesso de bases de 2,2 mmol/L.

O ecocardiograma transtorácico, à beira do leito, revelou: ventrículo esquerdo com hipocinesia difusa e fração de ejeção de 20%; ventrículo direito com hipocinesia acentuada; valvas mitral e tricúspide com insuficiência acentuada e falha de coaptação das suas cúspides; valva pulmonar com sinais de hipertensão pulmonar; discreto derrame pericárdico e presença de grande massa heterogênea em ventrículo esquerdo, medindo 30x28 mm, compatível com trombo intracavitário. A pressão sistólica da artéria pulmonar foi estimada em 65 mmHg.

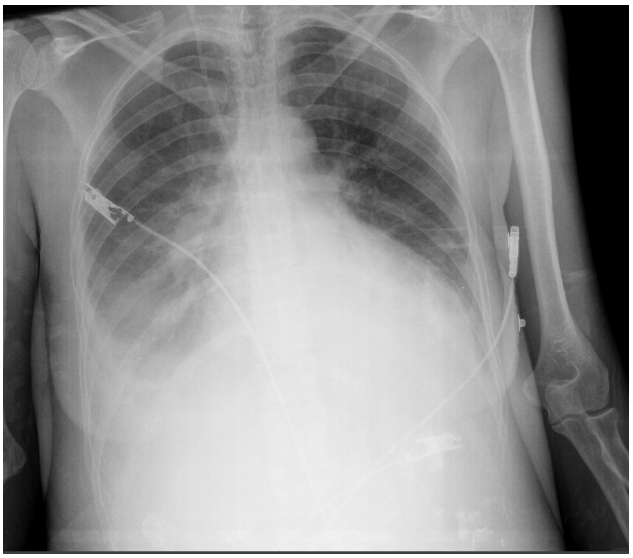


Figura 3 – *Radiografia de tórax, no leito: velamento de seios costofrênicos bilateralmente, com derrame pleural até metade do hemitórax direito; aorta de aspecto normal e cardiomegalia global ++++/4+.*

A cineangiocoronariografia revelou coronárias sem lesões proximais, mas o ramo interventricular anterior apresentava lesão de 95% distal, e o ramo diagonal, oclusão distal. Não havia sinais de obstrução no ramo circunflexo e na artéria coronária direita (Figuras 4A, 4B, 4C, 4D).

Com tais achados, aventou-se a hipótese de infarto de causa embólica. A paciente foi então encaminhada para a UTI, com aumento progressivo de drogas vasoativas, posterior introdução de noradrenalina e escalonamento antimicrobiano para meropenem e vancomicina. Evoluiu com choque refratário e óbito no dia 27 de julho de 2016, com disfunção de múltiplos órgãos.

Aspectos clínicos

Este caso pode ser entendido sob dois aspectos: doença crônica e descompensação aguda. Na primeira vertente, podem-se aventar algumas possibilidades sobre a etiologia do quadro de insuficiência cardíaca da paciente. Com a sorologia negativa para Chagas e as comorbidades conhecidas, as principais hipóteses possíveis são cardiopatia hipertensiva (fase dilatada), doença da microcirculação pelo diabetes mellitus e miocardiopatia dilatada idiopática.[1-3] A paciente tinha comparecido a apenas duas consultas, estando a investigação complementar ainda inacabada. Com relação ao quadro de descompensação aguda, num primeiro momento, estava relativamente claro que a hipótese infecciosa era a mais plausível e a elevação de marcadores de necrose miocárdica provavelmente estava relacionada à sepse e à instabilidade hemodinâmica (infarto agudo do miocárdio tipo 2). No entanto, após os resultados dos outros exames complementares (ecocardiograma e cineangiocoronariografia), a hipótese de infarto agudo do miocárdio de causa embólica fica mais evidente, principalmente devido à observação de trombo intracavitário no primeiro exame. A hipótese que se impõe, então, é que a disfunção importante do ventrículo esquerdo proporcionou a formação do trombo e um fragmento desse embolizou para a circulação coronariana, dando origem ao infarto agudo do miocárdio, culminando em piora da disfunção, deflagrando, por conseguinte, a cascata que levou a paciente ao óbito.

Entre as causas de êmbolos coronários temos doença valvar, miocardiopatia, aterosclerose coronária e fibrilação atrial. Em estudo de necropsia de Prizel et al.,[4] um trombo intracavitário esteve presente em 33% dos casos. Não se pode afastar, no entanto, causa infecciosa sobreposta para a descompensação. **(Dr. João Gabriel Batista Lage)**

Hipótese diagnóstica: sindrômica: insuficiência cardíaca por cardiopatia com redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo; etiológica: cardiomiopatia dilatada.

Quadro final: infarto agudo do miocárdio por tromboembolismo para coronária e choque cardiogênico. **(Dr. João Gabriel Batista Lage)**

Necropsia

À necropsia, o coração apresentava dilatação global das quatro câmaras (Figura 5), sem alterações significativas em valvas e artérias coronárias. Ao estudo microscópico, não havia infiltrado inflamatório ou qualquer tipo de depósito, e as fibras musculares mostravam-se afiladas e com núcleo aumentado, denotando hipertrofia. As pontas de ambos os ventrículos apresentam trombose (Figura 5). O diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica baseou-se apenas na informação da paciente, e não havia arteriolosclerose renal. Assim, na falta de estudo genético, não é possível ter certeza de se tratar de miocardiopatia hipertensiva descompensada ou miocardiopatia dilatada idiopática, que parece mais provável.

Havia também infarto do miocárdio, com aproximadamente 2 semanas de evolução, atingindo a região apical das paredes anterior e septal do ventrículo esquerdo (Figuras 5 e 6).

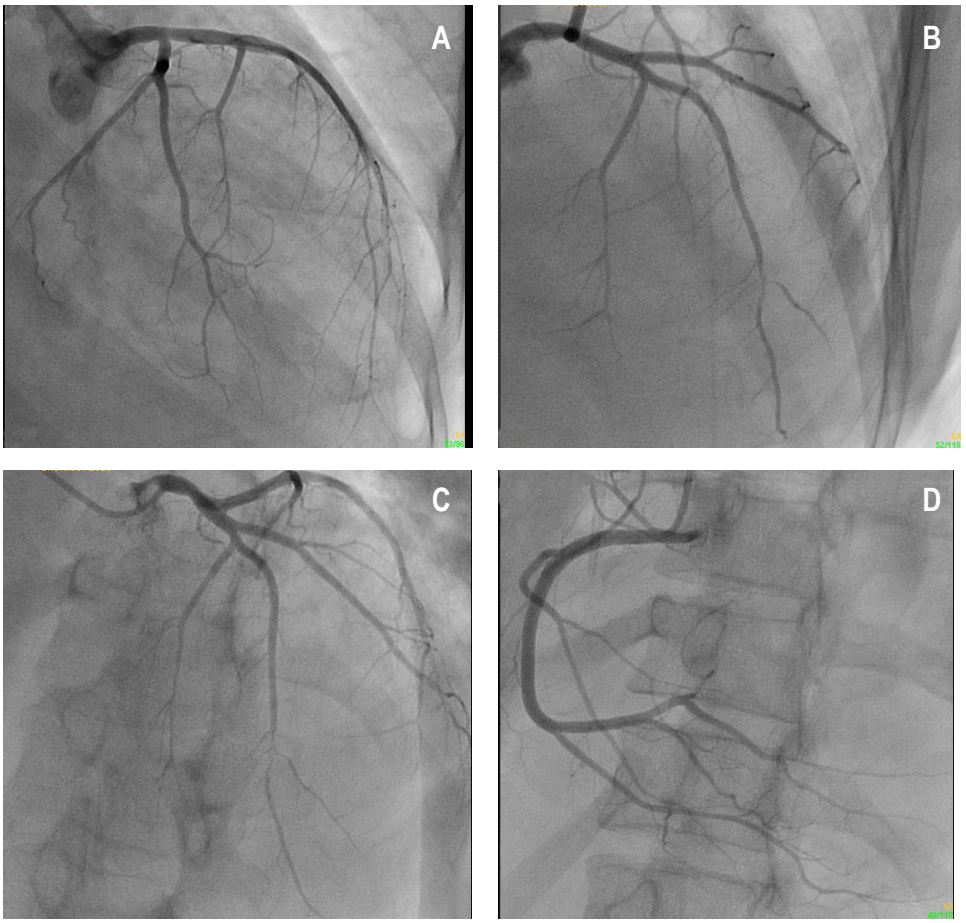


Figura 4 – *Cinecoronariografia: 4A: OAD caudal: lesão distal de 95% em ramo descendente anterior e oclusão diagonal; 4B: OAD cranial: lesão distal de 95% e oclusão distal de diagonal; 4C: OAE cranial: lesão distal de 95% ramo descendente anterior; 4D: OAE: coronária direita sem lesões.*

O estudo microscópico das artérias coronárias mostrou-as praticamente normais ou com lesões intimais mínimas (Figuras 7A e 7B). No 6º centímetro do ramo interventricular anterior (descendente anterior), havia material ocluindo sua luz, com características típicas de trombo-êmbolo (Figura 7C).

Nos lobos inferiores dos pulmões, havia infartos, pequeno à esquerda e grande à direita (Figura 8). Foram considerados o fator final desencadeante do óbito.

Nos demais órgãos, encontraram-se alterações decorrentes de insuficiência cardíaca congestiva, com congestão passiva crônica, congestão visceral generalizada, anasarca e caquexia. **(Dr. Paulo Sampaio Gutierrez)**

Doença principal: miocardiopatia dilatada idiopática.

Causa mortis: tromboembolismo pulmonar **(Dr. Paulo Sampaio Gutierrez)**

Comentários

O aspecto que chama a atenção neste caso de paciente com miocardiopatia dilatada é a presença de infarto do miocárdio; em sua região, havia trombose mural, tanto no ventrículo direito quanto no esquerdo. O ponto principal é a causa do infarto. As artérias coronárias, tanto à cineangiocoronariografia quanto ao exame morfológico, não têm doença aterosclerótica significativa, mas apresentam embolização distal de ramo interventricular anterior (descendente anterior). Juntando-se o achado cineangiocoronariográfico com a existência do infarto, pode-se considerar que, de fato, esse último tenha decorrido de embolização para artéria coronária. O infarto do miocárdio – como, posteriormente, o do pulmão - deve ter sido causado por embolia a partir das tromboses ventriculares. É interessante perceber que, por coincidência, o infarto acabou acontecendo na mesma área do trombo que o originou. Outra possibilidade seria que o infarto tenha sido decorrente de outro processo, como vasoespasmo, gerando trombose, que causou a embolia terminal.

Ainda que haja na literatura relatos de casos semelhantes,[5,6] o aparecimento de infarto transmural em pacientes com miocardiopatia dilatada idiopática é incomum. **(Dr. Paulo Sampaio Gutierrez)**

Correlação Anatomoclínica

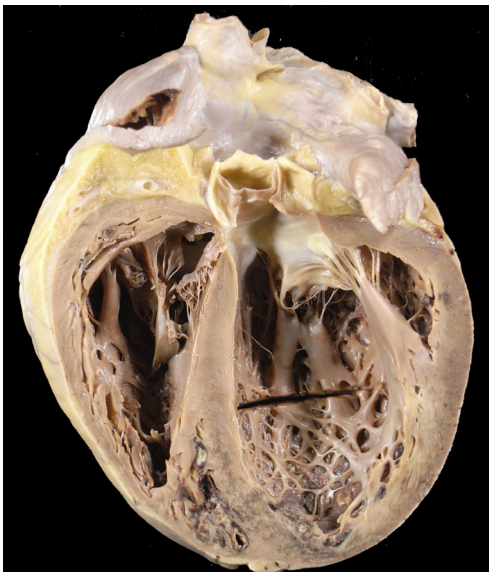


Figura 5 – *Corte longitudinal do coração mostrando dilatação das cavidades.*

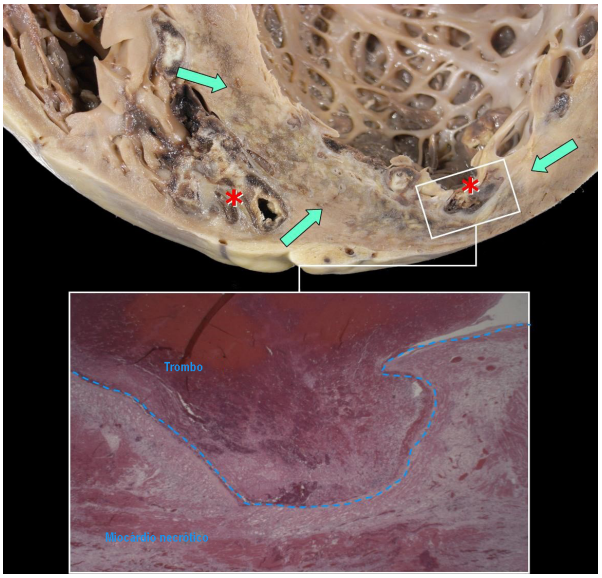


Figura 6 – *Aproximação de corte longitudinal do coração mostrando a região da ponta com trombos em ambos os ventrículos (asteriscos) e infarto do miocárdio (setas).*

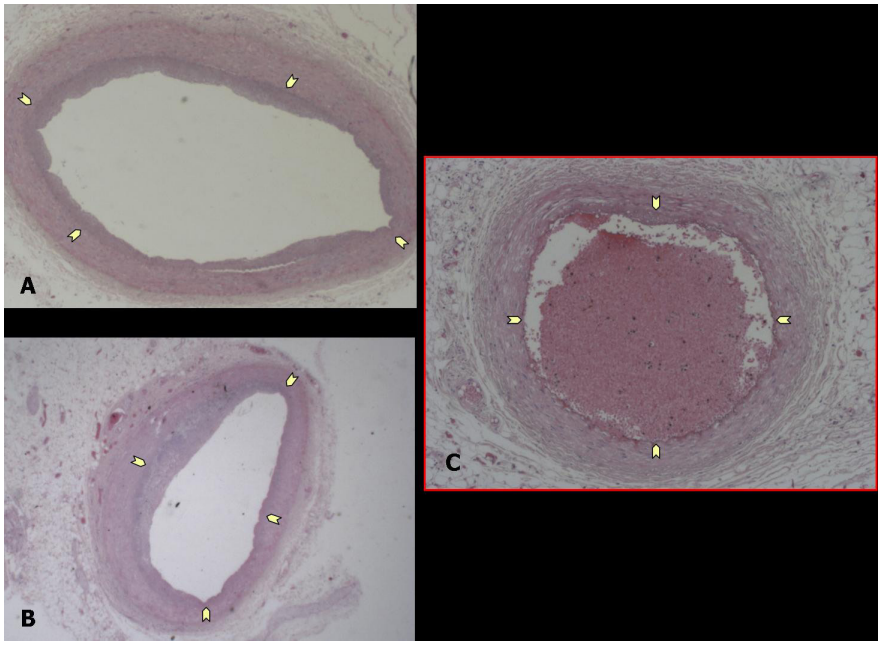


Figura 7 – *Cortes histológicos transversais de segmentos de artérias coronárias. A e B- artéria coronária direita e tronco da artéria coronária esquerda, respectivamente, ambas mostrando túnica íntima (delimitada pelas setas) sem obstruções significativas; C- 6° cm do ramo interventricular anterior (descendente anterior) com oclusão por trombo-êmbolo.*

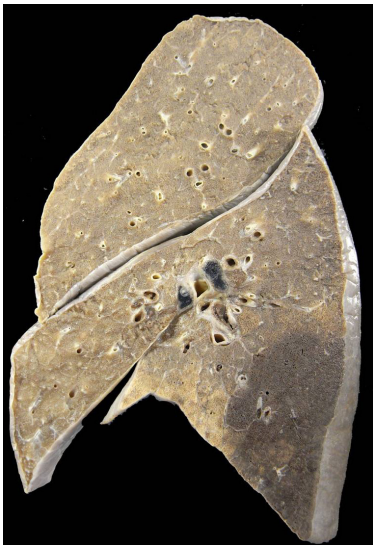


Figura 8 – *Corte do pulmão direito mostrando infarto hemorrágico no lobo inferior (área triangular mais escura).*

Referências

1. Luk A, Ahn E, Soor GS, Butany J. Dilated cardiomyopathy: a review. J Clin Pathol .2009;62(3):219-25. doi: 10.1136/jcp.2008.060731.
2. Hershberger RE, Lindenfeld J, Mestroni L, Seidman CE, Taylor MR, et al. Genetic evaluation of cardiomyopathy--a Heart Failure Society of America practice guideline. J Card Fail. 2009;15(2):83-97. doi: 10.1016/j.cardfail.2009.01.006.
3. Hershberger RE, Hedges DJ, Morales A. Dilated cardiomyopathy: the complexity of a diverse genetic architecture. Nat Rev Cardiol. 2013;10(9):531-47. doi: 10.1038/nrcardio.2013.105.
4. Prizel KR, Hutchins GM, Bulkley BH. Coronary artery embolism and myocardial infarction: a clinicopathologic study of 55 patients. Ann Intern Med .1978;88(2):155-61. PMID. 626443.
5. Zachura M, Sadowski M, Janion-Sadowska A, Kurzawski J, Janion M. Acute myocardial infarction due to coronary embolism originating from left ventricle thrombus in a patient with dilated cardiomyopathy and sinus rhythm. Postepy Kardiol Interwencyjnej. 2016;12(1):73-4. doi: 10.5114/pwki.2016.56956.
6. Przybojewski JZ. Myocardial infarction complicating dilated (congestive) cardiomyopathy in an industrial nitroglycerin worker. A case report (abstract). *S Afr Med J*. 1986;69(6):381-4. PMID. 3083516.

Gradiente Intraventricular Sintomático Induzido pelo Esforço em Atleta Competitivo

Symptomatic Exercise-induced Intraventricular Gradient in Competitive Athlete

Helder Dores,[1,2,3,4] Lígia Mendes,[1,2] António Ferreira,[2] Jose Ferreira Santos[1]

Hospital da Luz Setúbal,[1] Setúbal; Hospital da Luz Lisboa;[2] Hospital das Forças Armadas;[3] NOVA Medical School,[4] Lisboa – Portugal

Relato de Caso

Descrevemos o caso de um jogador de tênis de 17 anos de idade, com cor da pele branca, treinando em média de 20 a 24 horas por semana, encaminhado para avaliação em uma clínica de cardiologia esportiva devido a sintomas de tontura durante a prática de exercício físico extenuante, aliviados logo após o decúbito. O atleta negou outras queixas concomitantes, particularmente, dor torácica, palpitações, síncope ou queda no desempenho físico. Embora esta seja a ocorrência mais sintomática, ele revelou outros episódios anteriores com apresentação semelhante, porém menos intensa e ocorrida em ambientes com temperatura elevada. Com histórico pessoal/familiar comum, todas as avaliações prévias à competição apresentaram resultados normais; sem restrições, portanto, à participação em competição esportiva. O exame físico não apresentou achados significativos: avaliação cardíaca normal, com frequência cardíaca e pressão arterial em repouso a 52 bpm 121/64mmHg, respectivamente.

O eletrocardiograma de 12 derivações e o ecocardiograma transtorácico não identificaram achados patológicos, somente adaptação fisiológica cardíaca ao exercício físico (Figura 1). Em momento subsequente, o atleta foi submetido a um ecocardiograma de estresse com esforço físico em esteira, revelando uma excelente capacidade funcional (19'09'' do protocolo de Bruce, 19,3 METs), mas com reprodução dos sintomas (tonteira) no pico do exercício, redução simultânea na pressão arterial sistólica (185→90mmHg) e detecção de gradiente intraventricular (GIV) – pelo menos 69mmHg (Figura 2). No primeiro minuto da recuperação, os sintomas desapareceram e a pressão arterial normalizou.

O atleta foi orientado a suspender a prática esportiva. Em seguida, foram realizadas a monitorização ambulatorial com Holter de 24h e ressonância magnética cardíaca, sem apresentar alterações patológicas, especialmente arritmias ou anormalidades cardíacas estruturais.

Após essas investigações, o caso foi discutido com o envolvimento do atleta, dos pais e do treinador. Decidiu-se pela retomada da atividade física com aumento gradual na intensidade e no volume do treinamento, com especial orientação para aumentar a hidratação (aparentemente abaixo do ideal, de acordo com o relato do treinador) e iniciar a terapia com beta-bloqueador caso persistam os sintomas. Após 18 meses de acompanhamento, o atleta continua assintomático, com desempenho excelente e sem a necessidade de terapia farmacológica.

Palavras-chave

Atletas; Ecocardiografia de Estresse; Teste de Esforço/efeitos adversos; Disfunção Ventricular; Ventrículos do Coração/fisiopatologia.

Correspondência: Helder Dores •
Serviço de Cardiologia - Hospital das Forças Armadas
Rua José Cardoso Pires, N5, 7ª. CEP: 1750-356, Lumiar, Lisboa – Portugal
E-mail: heldores@hotmail.com
Artigo recebido em 02/12/2015; revisado em 14/12/2015; aceito em 07/03/2016

DOI: 10.5935/abc.20170075

Discussão

O desenvolvimento de GIV significativo durante o esforço (>30mmHg em repouso ou >50mmHg com exercício físico) ocorre raramente, podendo ocasionar sintomas distintos e inespecíficos, como tontura, dor torácica ou, ainda, alterações da repolarização ventricular e arritmias durante o teste de esforço.[1,2] Esta condição surge habitualmente associada a hipertrofia ventricular esquerda segmentar ou global ou a uma implantação anormal dos músculos papilares, porém os mecanismos patofisiológicos não estão bem estabelecidos. São propostos três mecanismos potenciais para o desenvolvimento do GIV:

a) Aumento de GIVs fisiológicos não obstrutivos;

b) Obstrução telessistólica secundária à obliteração da cavidade ventricular;

c) Obstrução mesossistólica por movimento anterior sistólico da válvula mitral com restrição à ejeção.[3,4]

Em um estudo de Zywca et al.[5], os indicadores independentes da obstrução dinâmica da via de saída do ventrículo esquerdo em indivíduos sem cardiomiopatia hipertrófica foram: movimento anterior sistólico cordal, ventrículo esquerdo menor no final da sístole, aumento da pressão arterial sistólica no pico, indivíduos jovens e aumento da espessura da parede septal.[5] Contudo, no caso relatado, o GIV pode ocorrer sem alteração cardíaca estrutural, especialmente do aparelho valvar mitral, e, por fim, pode ser justificado por deformação extrema do miocárdio em resposta a condições de esforço.[3] Neste contexto, o GIV é descrito com mais frequência em atletas ou em situações de aumento nos estímulos inotrópicos, tal como durante o ecocardiograma de estresse com dobutamina.[6,7] O ecocardiograma de estresse com esforço físico tem função importante na avaliação de atletas sintomáticos, com a reprodução dos sintomas e detecção potencial de GIVs significativos.[1,8]

A significância clínica do GIV permanece desconhecida, podendo ser uma adaptação fisiológica extrema ao esforço, uma entidade patológica isolada ou, por outro lado,

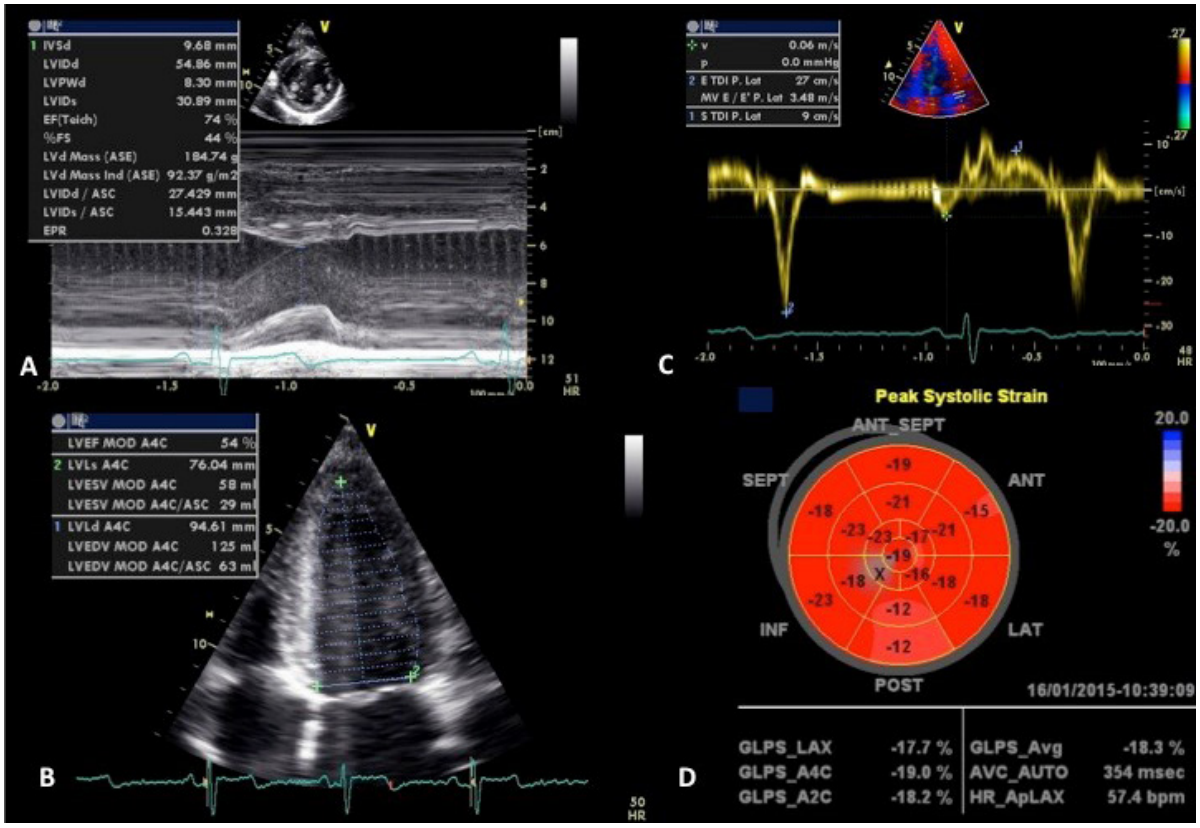


Figura 1 - *Ecocardiograma transtorácico em repouso sem evidências de anormalidades morfofuncionais significativas – dimensões do ventrículo esquerdo (VE) pelo Modo M (A), volumes e fração de ejeção do VE (B), Doppler tissular no anel mitral (C) e strain longitudinal global (D).*

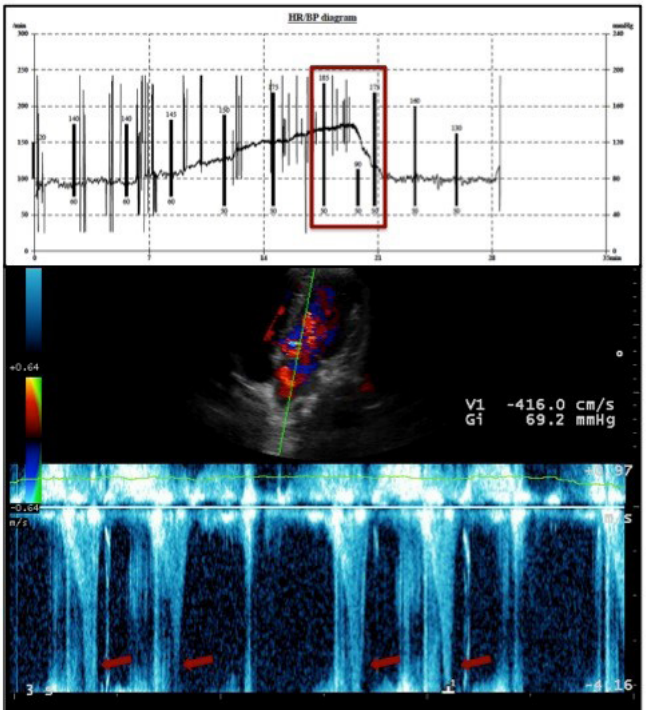


Figura 2 - *Ecocardiograma de estresse com esforço físico realizado em esteira com o protocolo de Bruce, revelando redução significativa na pressão arterial sistólica (185 → 90mmHg) no pico do exercício, com detecção concomitante de GIV (figura inferior).*

corresponder a um achado pré-fenotípico de cardiomiopatia.

Considerando-se as medidas preventivas/terapêuticas a serem adotadas na presença de um atleta com GIV, é crucial manter uma hidratação adequada durante o esforço, em muitos casos, suficiente para a remissão dos sintomas. A prática de exercício físico em temperatura elevada sem a hidratação adequada pode aumentar o gradiente secundário à obliteração da cavidade ventricular esquerda. Na terapia farmacológica, as evidências indicam uma eficácia significativa da terapia com beta-bloqueador, tanto na remissão dos sintomas quanto na remissão/desaparecimento do GIV.[1,9]

A escassez nos dados publicados e a curta duração do acompanhamento de atletas com GIV não permite definir conclusões acerca do impacto prognóstico, mas não há eventos clínicos fatais descritos nesses indivíduos com GIV e sem alteração cardíaca estrutural. Neste contexto, não há recomendações específicas no que concerne à prática de esporte competitivo em atletas com GIV.[10,11] Em geral, se um atleta ainda está sintomático apesar das medidas preventivas/terapêuticas salientadas, não é aconselhada a manutenção da prática esportiva, sobretudo com a intensidade do esforço que precipita os sintomas, o que deve ser avaliado regularmente durante o acompanhamento.

Em suma, na presença de um atleta com sintomas induzidos pelo esforço, deve-se levar o GIV em consideração. Na reprodução dos sintomas, é fundamental a exclusão de patologias potenciais associadas a um risco aumentado de morte súbita cardíaca, quando o ecocardiograma de estresse com esforço físico tem função essencial. O GIV continua sem esclarecimento suficiente e com algumas perguntas não respondidas:

- Qual é a etiologia/fisiopatologia do GIV (fisiológico em relação ao patológico)?

- Qual é o impacto clínico do GIV em longo prazo?

- Quais devem ser as recomendações quanto à adequação de atletas com GIV ao esporte competitivo?

- Qual deve ser o controle/acompanhamento de atletas com GIV?

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Dores H, Mendes L; Obtenção de dados: Dores H, Ferreira A; Redação do manuscrito: Dores H; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Dores H, Mendes L, Ferreira A, Santos JF.

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. Cotrim C, Lopes LR, Almeida AR, Miranda R, Almeida AG, Cotrim H, et al. Efficacy of beta-blocker therapy in symptomatic athletes with exercise-induced intra-ventricular gradients. Cardiovasc Ultrasound. 2010;8:38.
2. Lopes A, Cotrim C, Martins JD, Pinto F. Exercise-induced intraventricular obstruction in a child with near syncope and chest pain during exercise. Pediatr Cardiol. 2011;32(7):1032-5.
3. Yotti R. [What is the relevance of an intraventricular ejection pressure gradient induced by exercise?]. Rev Esp Cardiol. 2004;57(12):1139-42.
4. Murgo JP, Alter BR, Dorethy JF, Altobelli SA, Craig WE, McGranahan GM Jr. The effects of intraventricular gradients on left ventricular ejection dynamics. Eur Heart J. 1983;4 Suppl F:23-38.
5. Zywica K, Jenni R, Pellikka PA, Faeh-Gunz A, Seifert B, Attenhofer Jost CH. Dynamic left ventricular outflow tract obstruction evoked by exercise echocardiography: prevalence and predictive factors in a prospective study Eur J Echocardiogr. 2008;9(5):665-71.
6. Cabrera Bueno F, Rodríguez Bailón I, López Salguero R, Gómez Doblas JJ, Pérez Cabeza A, Peña Hernández J, et al. [Dynamic left ventricular outflow tract obstruction induced by exercise]. Rev Esp Cardiol. 2004;57(12):1179-87.
7. Cotrim C, Almeida AG, Carrageta M. Clinical significance of intraventricular gradient during effort in an adolescent karate player. Cardiovasc Ultrasound. 2007;5:39.
8. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, et al. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). Eur J Echocardiogr. 2008;9(4):415-37.
9. Cotrim C, Lopes LR, Almeida AR, Miranda R, Almeida AG, Cotrim H, et al. Efficacy of beta-blocker therapy in symptomatic athletes with exercise-induced intra-ventricular gradients. Cardiovasc Ultrasound. 2010;8:38.
10. Pelliccia A, Fagard R, Bjørnstad HH, Anastassakis A, Arbustini E, Assanelli D, et al; Study Group of Sports Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology; Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease. A consensus document from the Study Group of Sports Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2005;26(14):1422-45.
11. Maron B, Zipes DP. Introduction: eligibility recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities – general considerations. J Am Coll Cardiol. 2005;45(8):1318-21.

Angiossarcoma no Tronco Pulmonar Imitando Tromboembolismo Pulmonar

Angiosarcoma Arising from the Main Pulmonary Artery Mimicking Pulmonary Thromboembolism

Joana Sofia Silva Moura Ferreira, Nádia Moreira, Maria João Ferreira, Manuel Antunes
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

Uma mulher de 79 anos de idade, sem histórico médico passado relevante, foi internada em nosso departamento de emergência devido a dispneia com esforço mínimo e desconforto torácico que perdurava há 2 semanas. A análise da gasometria sanguínea mostrou hipoxemia e hipocapnia graves. A troponina estava ligeiramente positiva. Apesar do teste de dímero-D ter sido negativo, foi realizada TC com contraste para excluir embolia pulmonar. Ela mostrou um grande defeito de preenchimento centrado no plano da válvula pulmonar (Painéis A e B). O ecocardiograma transtorácico à beira do leito mostrou uma grande massa ecodensa, aparentemente móvel, estendendo-se através da via de saída do ventrículo direito, válvula pulmonar e tronco pulmonar, com dilatação das câmaras do lado direito e gradiente transtricúspide de pico de 70 mmHg (Painéis C e D). O ultrassom de compressão venosa dos membros inferiores foi negativo para trombose venosa profunda. A paciente manteve-se estável mas necessitou de fração de inspiração de oxigênio elevada para manter a saturação acima de 90%. Como a embolia pulmonar foi considerada improvável, devido aos achados clínicos, a paciente foi submetida à cirurgia cardíaca. A cirurgia revelou uma massa perolada na artéria pulmonar principal obliterando quase todo o lúmen e com extensão a montante para a válvula pulmonar e via de saída do ventrículo direito (Painel E). O tumor foi excisado tanto quanto possível e a válvula pulmonar foi substituída por um homoenxerto. O exame patológico foi compatível com angiossarcoma.

O angiossarcoma da artéria pulmonar é extremamente raro e tem um prognóstico muito ruim. Pode ser clínico e radiologicamente indistinguível do tromboembolismo agudo ou crônico da artéria pulmonar. Nossa suspeita clínica foi aumentada pelo teste negativo de dímero D e ultrassom venoso, e a aparente infiltração de paredes arteriais pulmonares na TC.

Palavras-chave

Ecocardiografia; Embolia Pulmonar; Cirurgia Torácica.

Correspondência: Joana Sofia Silva Moura Ferreira •
Rua do Padrão, 479, Vila Maior, Coimbra – Portugal
E-mail: joanasofia.moura@gmail.com, joanasofia_moura@hotmail.com
Artigo recebido em 17/10/2016; revisado em 27/10/2016; aceito em 27/10/2016

DOI: 10.5935/abc.20170077

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Ferreira JSSM; Redação do manuscrito: Ferreira JSSM, Moreira N; Supervisão: Ferreira MJ, Antunes 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.

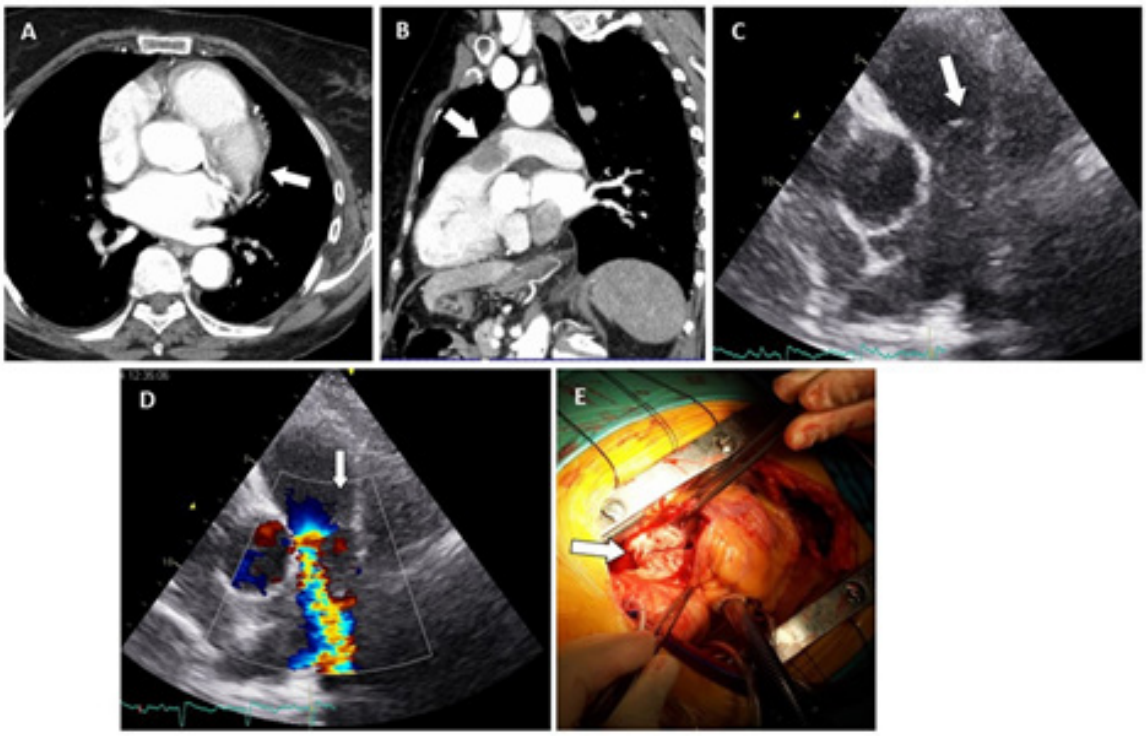


Figura 1 – *Angiosarcoma.*

Calendário

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 Echocardiografy

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

Veja na Próxima Edição

Vol. 109, Nº 2, Agosto 2017

Coronariopatia Aguda

Inferência Bayesiana quanto ao Valor do Escore de Cálcio Zero como Filtro na Investigação da Dor Torácica Aguda em Unidade Coronariana

Luis Cláudio Lemos Correia, Fábio P. Esteves, Manuela Carvalhal, Thiago Menezes Barbosa de Souza, Nicole de Sá, Vitor Calixto de Almeida Correia, Felipe Kalil Beirão Alexandre, Fernanda Lopes, Felipe Ferreira, Márcia Noya-Rabelo

Epidemiologia

Sintomas Depressivos Persistentes são Preditores Independentes de Início de Inflamação de Baixo Grau em Indivíduos Saudáveis

Fábio Gazelato de Mello Franco, Antonio Gabriele Laurinavicius, Paulo A. Lotufo, Raquel D. Conceição, Fernando Morita, Marcelo Katz, Maurício Wajngarten, José Antonio Maluf Carvalho, Hayden B. Bosworth, Raul Dias Santos

Exercício

Prejuízo da Resistência Vascular Periférica durante o Exercício Físico Isométrico em Indivíduos Normotensos Filhos de Hipertensos

Natália Portela Pereira, Josária Ferraz Amaral, Pedro Augusto de Carvalho Mira, Livia Victorino de Souza, Daniel Godoy Martinez, Mateus Camaroti Laterza

Farmacologia / Toxicologia

Efeito Vascular do Diterpeno Esclareol em Aortas Torácicas de Ratos Normotensos e Hipertensos

Debora Ribeiro Campos, Andrea Carla Celotto, Agnes Afrodite S. Albuquerque, Luciana Garros Ferreira, Ariadne Santana e Neves Monteiro, Eduardo Barbosa Coelho, Paulo Roberto Barbosa Évora