

Figura 2 – Alterações miocárdicas após tratamento com doxorubicina vistas sob microscópio óptico ($\times 400$). Vacuolização do citoplasma, perda de miofibrilas mais grave em ratos do grupo 4 (D). A: rato do grupo 1; B: rato do grupo 2; C: rato do grupo 3; D: rato do grupo 4. Pág. 136

Editorial

Escore de Cálcio Isolado no Cenário de Dor Torácica Aguda – É Suficiente?

Artigos Originais

Inferência Bayesiana quanto ao Valor do Escore de Cálcio Zero como Filtro na Investigação da Dor Torácica Aguda em Unidade Coronariana

Sintomas Depressivos Persistentes são Preditores Independentes de Início de Inflamação de Baixo Grau em Indivíduos Saudáveis

Prejuízo da Resistência Vascular Periférica durante o Exercício Físico Isométrico em Indivíduos Normotensos Filhos de Hipertensos

Efeito Vascular do Diterpeno Esclareol em Aortas Torácicas de Ratos Normotensos e Hipertensos

Complexo de Rutênio Melhora a Função Endotelial em Anéis de Aorta de Ratos Hipertensos Renais

Avaliação de Cardiotoxicidade Subclínica Induzida por Doxorubicina em um Modelo de Rato por *Speckle-Tracking*

Capacidade Antioxidante Total do Plasma e Risco Cardiometabólico em Adultos Jovens, Não Obesos e Clinicamente Saudáveis

Evolução da Insuficiência Mitrál Primária em Pacientes com Estenose Aórtica Grave 1 Ano Após Implante Transcateter de Valva Aórtica: Avaliação Ecocardiográfica Evolutiva

Artigo de Revisão

Uma Meta-Análise de Microvesículas Circulantes em Pacientes com Infarto do Miocárdio

Ponto de Vista

Hipotensão Arterial e Disfunção Renal: Meus Fantasmas na Insuficiência Cardíaca

Correlação Anatomoclínica

Caso 4/2017 - Homem Jovem Maratonista com Insuficiência Cardíaca por Miocardiopatia Dilatada

Relato de Caso

Espasmo Coronariano Assintomático devido a Politraumatismo

Imagem

Imagem em Lua Crescente como Complicação Peculiar Durante Intervenção Coronária Percutânea de Oclusão Total Crônica

Errata



SBC2017

São Paulo

72° CONGRESSO BRASILEIRO DE CARDIOLOGIA

3 a 5 de Novembro

SÃO PAULO EXPO
EXHIBITION & CONVENTION CENTER



PROGRAMA-SE ➤ cardio2017.com.br



SOCIEDADE
BRASILEIRA DE
CARDIOLOGIA



MOVIDOS PELO
CORAÇÃO

Conheça as Publicações Científicas da SBC!



NOVIDADE!

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



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

Publicações Científicas da SBC

Com mais de 60 anos de existência, os Arquivos Brasileiros de Cardiologia (Arq Bras Cardiol) são a publicação científica oficial da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e o principal veículo de divulgação das pesquisas científicas brasileiras na área das ciências cardiovasculares. Com o objetivo de ampliar a publicação da pesquisa brasileira na área da ciência cardiovascular e de promover a divulgação dessa pesquisa no âmbito internacional, a SBC integra ao seu portfólio de periódicos científicos a Revista International Journal of Cardiovascular Sciences (IJCS).

Edição atual

Revistas Científicas

Arquivos Brasileiros de Cardiologia
Publicação científica oficial da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Principal veículo de divulgação das pesquisas científicas brasileiras na área das ciências cardiovasculares.
Edição atual

International Journal of Cardiovascular Sciences
Publicação cujo papel principal é ampliar a publicação da pesquisa brasileira na área da ciência cardiovascular e promover a divulgação dessa pesquisa no âmbito internacional.
Edição atual

III DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA SOBRE ANÁLISE E EMISSÃO DE LAUDOS ELETROCARDIOGRÁFICOS

INTERNATIONAL JOURNAL OF CARDIOVASCULAR SCIENCES
Cardiovascular Sciences

EDITORIAL
Ensino e Pesquisa – Desafios e Oportunidades

ARTIGOS ORIGINAIS
Alterações Cardiometabólicas em Mulheres Hipertensas com Obesidade Abdominal
Avaliação do Impacto das Novas Diretrizes no Uso de Estatinas
Avaliação do Desenvolvimento Motor de Crianças Portadoras de Cardiopatia Congênita
Desproporção Prótese-Paciente em Indivíduos Submetidos à Troca Valvar Aórtica
Remodelamento Reverso do Átrio Esquerdo após Terapia com Carvedilol em Pacientes com ICter

PDF Adobe
Apple
Android



Curso Auxiliar Preparatório para o
Título de Especialista em Cardiologia



Disponível
em todas as
plataformas



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

Módulo 1

Hipertensão Arterial e Arritmias

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

Módulo 2

Aterosclerose e Doenças Coronarianas

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

Módulo 3

Insuficiência Cardíaca, Endomiopericardiopatias e Valvopatias

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

Módulo 4

Fisiologia, Semiologia, Epidemiologia e Prevenção e Exames Complementares

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

Módulo 5

Outros temas importantes

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



Veja a programação completa no site:

www.sbccursosonline.com.br/captec

Mais informações:

tel: (21) 3478-2700

www.facebook.com/sbc.cardiol



Sumário - Contents

Editorial

Escore de Cálcio Isolado no Cenário de Dor Torácica Aguda – É Suficiente?

Calcium Score Use in Isolation in Acute Chest Pain Setting – Is it Sufficient?

Tiago Augusto Magalhães, Marcio Sommer Bittencourt, Carlos Eduardo Rochitte

.....página 94

Artigos Originais - Original Articles

Coronariopatia Aguda

Inferência Bayesiana quanto ao Valor do Escore de Cálcio Zero como Filtro na Investigação da Dor Torácica Aguda em Unidade Coronariana

Zero Calcium Score as a Filter for Further Testing in Patients Admitted to the Coronary Care Unit with Chest Pain

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

.....página 97

Epidemiologia

Sintomas Depressivos Persistentes são Preditores Independentes de Início de Inflamação de Baixo Grau em Indivíduos Saudáveis

Persistent Depressive Symptoms are Independent Predictors of Low-Grade Inflammation Onset Among Healthy Individuals

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

.....página 103

Exercício

Prejuízo da Resistência Vascular Periférica durante o Exercício Físico Isométrico em Indivíduos Normotensos Filhos de Hipertensos

Peripheral Vascular Resistance Impairment during Isometric Physical Exercise in Normotensive Offspring of Hypertensive Parents

Natália Portela, Josária Ferraz Amaral, Pedro Augusto de Carvalho Mira, Livia Victorino de Souza, Daniel Godoy Martinez, Mateus Camaroti Laterza

.....página 110

Farmacologia / Toxicologia

Efeito Vascular do Diterpeno Esclareol em Aortas Torácicas de Ratos Normotensos e Hipertensos

The Diterpene Sclareol Vascular Effect in Normotensive and Hypertensive Rats

Debora Ribeiro Campos, Andrea Carla Celotto, Agnes Afrodite S. Albuquerque, Luciana Garros Ferreira, Ariadne Santana e Neves Monteiro, Eduardo Barbosa Coelho, Paulo Roberto Barbosa Evora

.....página 117

Complexo de Rutênio Melhora a Função Endotelial em Anéis de Aorta de Ratos Hipertensos Renais

Ruthenium Complex Improves the Endothelial Function in Aortic Rings From Hypertensive Rats

Izabela Pereira Vatanabe, Carla Nascimento dos Santos Rodrigues, Tereza Cristina Buzinari, Thiago Francisco de Moraes, Roberto Santana da Silva, Gerson Jhonatan Rodrigues

.....página 124

Insuficiência Cardíaca

Avaliação de Cardiotoxicidade Subclínica Induzida por Doxorubicina em um Modelo de Rato por Speckle-Tracking

Assessment of Subclinical Doxorubicin-induced Cardiotoxicity in a Rat Model by Speckle-Tracking Imaging

Yu Kang, Wei Wang, Hang Zhao, Zhiqing Qiao, Xuedong Shen, Ben He

.....página 132

Metabolismo / Nutrição

Capacidade Antioxidante Total do Plasma e Risco Cardiometabólico em Adultos Jovens, Não Obesos e Clinicamente Saudáveis

Plasma Total Antioxidant Capacity and Cardiometabolic Risk in Non-Obese and Clinically Healthy Young Adults

Jamille Oliveira Costa, Cecília M. Passos Vásquez, Gleiciane de Jesus Santana, Natanael de Jesus Silva, Juciene de Matos Braz, Amélia M. Ribeiro de Jesus, Danielle Góes da Silva, Luana Celina Seraphim Cunha, Kiriaque Barra Ferreira Barbosa

.....página 140

Valvopatias

Evolução da Insuficiência Mitral Primária em Pacientes com Estenose Aórtica Grave 1 Ano Após Implante Transcateter de Valva Aórtica: Avaliação Ecocardiográfica Evolutiva

Primary Mitral Valve Regurgitation Outcome in Patients With Severe Aortic Stenosis 1 Year After Transcatheter Aortic Valve Implantation: Echocardiographic Evaluation

Thiago Marinho Florentino, David Le Bihan, Alexandre Antonio Cunha Abizaid, Alexandre Vianna Cedro, Amably Pessoa Corrêa, Alexandre Roginski Mendes dos Santos, Alexandre Costa Souza, Tiago Costa Bignoto, José Eduardo Moraes Rego Sousa, Amanda Guerra de Moraes Rego Sousa

.....página 148

Artigo de Revisão - Review Article

Uma Meta-Análise de Microvesículas Circulantes em Pacientes com Infarto do Miocárdio

A Meta-Analysis of Circulating Microvesicles in Patients with Myocardial Infarction

Zhida Wang, Wang Cai, Shaolan Hu, Yufei Xia, Yao Wang, Qi Zhang, Liming Chen

.....página 156

Ponto de Vista - Viewpoint

Hipotensão Arterial e Disfunção Renal: Meus Fantasmas na Insuficiência Cardíaca

Hypotension and Renal Dysfunction: The Ghosts of Heart Failure

Humberto Villacorta Junior e Aline Sterque Villacorta

.....página 165

Correlação Anatomoclínica - Anatomopathological Session

Caso 4/2017 - Homem Jovem Maratonista com Insuficiência Cardíaca por Miocardiopatia Dilatada

Case 4/2017 - Young Male Marathoner with Heart Failure Due to Dilated Cardiomyopathy

Hilda Sara Montero Ramirez, Rafael Amorim Belo Nunes, Vera Demarchi Aiello

.....página 169

Relato de Caso - Case Report

Espasmo Coronariano Assintomático devido a Politraumatismo

Asymptomatic Coronary Spasm Due to Polytraumatism

Maria Cruz Aguilera, Jorge Restrepo, Fernando Rivero, Teresa Bastante, Rio Aguilar, Fernando Alfonso
.....página 175

Imagem - Image

Imagem em Lua Crescente como Complicação Peculiar Durante Intervenção Coronária Percutânea de Oclusão Total Crônica

Crescent Moon Image as a Peculiar Complication During Percutaneous Coronary Intervention of an In-Stent Chronic Total Occlusion

Mohsen Mohandes, Jordi Guarinos, Cristina Moreno, Sergio Rojas, Alfredo Bardají
.....página 178

Errata - Erratum

.....página 180

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

Maurício Scanavacca

Métodos Diagnósticos Não-Invasivos

Carlos E. Rochitte

Pesquisa Básica ou Experimental

Leonardo A. M. Zornoff

Epidemiologia/Estatística

Lucia Campos Pellanda

Hipertensão Arterial

Paulo Cesar B. V. Jardim

Ergometria, Exercício e Reabilitação Cardíaca

Ricardo Stein

Primeiro Editor (1948-1953)

† Jairo Ramos

Conselho Editorial

Brasil

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

Expedito E. Ribeiro da Silva (SP)
Fábio Vilas-Boas (BA)
Fernando Bacal (SP)
Flávio D. Fuchs (RS)
Francisco Antonio Helfenstein Fonseca (SP)
Gilson Soares Feitosa (BA)
Gláucia Maria M. de Oliveira (RJ)
Hans Fernando R. Dohmann (RJ)
Humberto Villacorta Junior (RJ)
Ínes Lessa (BA)
Iran Castro (RS)
Jarbas Jakson Dinkhuysen (SP)
João Pimenta (SP)
Jorge Ilha Guimarães (RS)
José Antonio Franchini Ramires (SP)
José Augusto Soares Barreto Filho (SE)
José Carlos Nicolau (SP)
José Lázaro de Andrade (SP)
José 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 Gaudi

Presidente-Eleito

Oscar Pereira Dutra

Diretor Científico

Raul Dias dos Santos Filho

Diretora Financeira

Gláucia Maria Moraes Oliveira

Diretor Administrativo

Denilson Campos de Albuquerque

Diretor de Relações Governamentais

Renault Mattos Ribeiro Júnior

Diretor de Tecnologia da Informação

Osni Moreira Filho

Diretor de Comunicação

Celso Amodeo

Diretor de Pesquisa

Leandro Ioshpe Zimerman

Diretor de Qualidade Assistencial

Walter José Gomes

Diretor de Departamentos Especializados

João David de Sousa Neto

Diretor de Relacionamento com Estaduais e Regionais

José Luis Aziz

Diretor de Promoção de Saúde Cardiovascular – SBC/Funcor

Weimar Kunz Sebba Barroso de Souza

Ouvidor Geral

Lázaro Fernandes de Miranda

Editor-Chefe dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Luiz Felipe P. Moreira

Governador do Capítulo Brasil do ACC

Roberto Kalil Filho

Coordenadorias Adjuntas

Coordenador de Relações Internacionais

David de Pádua Brasil

Coordenador da Universidade Corporativa

Gilson Soares Feitosa Filho

Coordenador de Diretrizes e Normatizações

José Francisco Kerr Saraiva

Coordenador de Registros Cardiovasculares

Otávio Rizzi Coelho

Coordenador de Valorização Profissional

Carlos Japhet da Matta Albuquerque

Coordenador de Novos Projetos

Fernando Augusto Alves da Costa

Coordenadores de Educação Continuada

Marcelo Westerlund Montera e Rui Manuel dos Santos Póvoa

Conselho de Planejamento Estratégico

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

Editoria do Jornal SBC

Carlos Eduardo Suaide Silva

Presidentes das Soc. Estaduais e Regionais

SBC/AL – Pedro Ferreira de Albuquerque

SBC/AM – Marcelo Mouco Fernandes

SBC/BA – Nivaldo Menezes Filgueiras Filho

SBC/CE – Sandro Salgueiro Rodrigues

SBC/CO – Danilo Oliveira de Arruda

SBC/DF – José Roberto de Mello Barreto Filho

SBC/ES – Bruno Moulin Machado

SBC/GO – Aguinaldo Figueiredo Freitas Jr.

SBC/MA – Márcio Mesquita Barbosa

SBC/MG – José Carlos da Costa Zanon

SBC/MS – Delcio Gonçalves da Silva Junior

SBC/MT – Max Wagner de Lima

SBC/NNE – Claudine Maria Alves Feio

SBC/PA – Sônia Conde Cristino

SBC/PE – Paulo Sérgio Rodrigues Oliveira

SBC/PB – Miguel Pereira Ribeiro

SBC/PI – Wildson de Castro Gonçalves Filho

SBC/PR – Gerson Luiz Bredt Júnior

SBC/RJ (SOCERJ) – Ricardo Mourilhe Rocha

SBC/RN – Maria de Fátima Azevedo

SBC/RO (SOCERON) – João Roberto Gemelli

SBC/RS (SOCERGS) – Gustavo Glotz de Lima

SBC/SC – Maria Emília 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

GEICIP – Gisela Martina Bohns Meyer

GEEN – 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 2, Agosto 2017

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



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

Tel.: (21) 3478-2700

E-mail: arquivos@cardiol.br

www.arquivosonline.com.br

SciELO: www.scielo.br

Departamento Comercial

Telefone: (11) 3411-5500

e-mail: comercialsp@cardiol.br

Produção Editorial

SBC – Tecnologia da Informação e

Comunicação

Núcleo Interno de Publicações

Produção Gráfica e Diagramação

SBC – Tecnologia da Informação e
Comunicação

Núcleo Interno de Design

Impressão

Farol Editora

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

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

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



Filiada à Associação
Médica Brasileira

APOIO



Ministério da
Educação

Ministério da
Ciência e Tecnologia



Escore de Cálcio Isolado no Cenário de Dor Torácica Aguda – É Suficiente?

Calcium Score Use in Isolation in Acute Chest Pain Setting – Is it Sufficient?

Tiago Augusto Magalhães,^{1,2} Marcio Sommer Bittencourt,^{3,4} Carlos Eduardo Rochitte^{2,5}

Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CHC-UFPR),¹ Curitiba, PR; Hospital do Coração – Associação Sanatório Sírio – HCor/SP;² Hospital Universitário e Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) – Universidade de São Paulo;³ Hospital Israelita Albert Einstein e Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein;⁴ Instituto do Coração (InCor) – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo;⁵ São Paulo, SP – Brasil

A utilidade clínica de qualquer exame empregado na medicina depende da população estudada, pois mesmo um exame acurado não terá proveito se usado na população incorreta. Enquanto que a sensibilidade e a especificidade são características inerentes ao método diagnóstico, a probabilidade de o indivíduo apresentar a doença quando o teste é positivo (valor preditivo positivo, VPP) e a probabilidade de o indivíduo não a apresentar quando o teste é negativo (valor preditivo negativo, VPN) dependem da prevalência da doença na população estudada e da probabilidade de o indivíduo ter a doença antes da realização do exame, a chamada probabilidade pré-teste.

Os valores preditivos positivo e negativo são as informações que interessam quando utilizamos um exame diagnóstico na prática clínica, pois quando nos defrontamos com um exame positivo nos interessa saber qual a probabilidade de o paciente realmente ter a doença, enquanto quando o exame é negativo nos interessa a chance de ela existir mesmo com o resultado negativo. Logo, esses valores devem ser considerados antes de solicitar um exame, pois muitas vezes um exame positivo não é suficiente para confirmar a presença de doença, enquanto que um exame negativo pode não ser capaz de excluí-la de forma segura.

A investigação de dor torácica possivelmente anginosa é um dos exemplos mais clássicos desta dualidade entre a probabilidade pré-teste de doença e a sensibilidade e especificidade dos exames complementares utilizados. A primeira discussão sobre essa abordagem no diagnóstico de doença arterial coronária (DAC) foi publicada por Diamond e Forrester no *New England Journal of Medicine* em 1979,¹ e a avaliação da probabilidade pré-teste antes da escolha do melhor teste diagnóstico em pacientes com dor torácica continua a ser recomendada nas diretrizes atuais.²⁻⁴

Palavras-chave

Doença da Artéria Coronariana; Dor no Peito; Valor Preditivo dos Testes, Angiocardiografia, Tomografia Computadorizada por Raios X

Correspondência: Carlos Eduardo Rochitte •

Setor de Ressonância e Tomografia Cardiovascular - Instituto do Coração, InCor, HCFMUSP e Hospital do Coração, HCOR - Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 - Andar AB. CEP 05403-000, Cerqueira Cesar, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: rochitte@incor.usp.br

DOI: 10.5935/abc.20170116

Enquanto que exames como a angiotomografia de artérias coronárias, o teste ergométrico e os testes funcionais associados a imagem (como a cintilografia de perfusão miocárdica com estresse) têm indicação clara na investigação de dor torácica nos diferentes cenários,^{2,5} o uso do escore de cálcio coronário (ECC) não é recomendado na avaliação rotineira de dor torácica em nenhuma situação clínica segundo as diretrizes brasileiras.⁵ No entanto, alguns estudos sugerem que o ECC pode ser considerado em indivíduos com dor torácica de baixa a moderada probabilidade pré-teste de DAC, e esses estudos levaram à sua incorporação nas diretrizes inglesas do *National Institute of Health and Clinical Excellence* (NICE) em 2010.⁶ Essa indicação foi baseada na utilização do teorema de Bayes e leva em conta a baixa probabilidade pré-teste da população estudada e o considerável VPN do ECC. No entanto, mesmo as recomendações do NICE, que para a escolha do método diagnóstico consideram de forma muito intensa o aspecto de custo-efetividade do teste, foram recentemente modificadas. Em sua nova versão, as recomendações inglesas também deixaram de recomendar o ECC como parte da investigação de indivíduos com dor torácica de possível origem cardíaca, e agora recomendam a angiotomografia de artérias coronárias como teste de primeira escolha para a imensa maioria dos indivíduos.

Vários são os motivos do forte apelo ao uso do ECC, entre eles, a sua facilidade de realização, com dose de radiação muito baixa, sem uso de qualquer agente estressor ou de contraste, sem qualquer preparo para o paciente e inexistência de contraindicações absolutas ao exame. Adiciona-se a isso, o tempo de exame de menos de 5 minutos, com análise e resultados praticamente imediatos e com processamento de imagem mínimo.

A transposição da indicação de métodos originalmente desenhados ou validados para um propósito específico para uma outra indicação diversa deve ser avaliada cuidadosamente. Ainda mais quando essa transposição propõe substituir ou evitar o uso de outro método já estabelecido ou claramente mais acurado para uma importante definição diagnóstica.

Um dos motivos de controvérsia está relacionado com a fisiopatologia da síndrome coronariana aguda. Os pacientes que se apresentam na emergência com quadro de síndrome coronariana aguda são portadores de menor carga de placa calcificada e presença de lesões culpadas com maior predomínio de componente não calcificado,⁷ de tal forma que basear um teste de *screening* na presença ou ausência de

calcificação coronariana para a avaliação da dor torácica na sala de emergência pode não encontrar racional fisiopatológico adequado. Ademais, dados do estudo CORE64, que avaliou pacientes sintomáticos encaminhados à angiotomografia de coronárias, demonstraram que aproximadamente um em cada cinco dos indivíduos atendidos na emergência com dor torácica aguda e que apresentavam ECC zero (ausência de calcificações coronarianas), apresentaram estenose coronariana significativa de pelo menos um segmento coronariano pela coronariografia invasiva.⁸ São dados que não tornam confortável qualquer decisão embasada no resultado do ECC em pacientes com dor torácica aguda.

Na presente edição dos *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, Correia et al.⁹ avaliaram a possível extensão dessa indicação controversa do uso do ECC para pacientes admitidos em unidade coronária de um hospital terciário brasileiro e que têm maior probabilidade pré-teste de DAC obstrutiva. Os autores concluem que apesar do limitado VPP associado a ECC acima de zero, o ECC apresentou VPN de 90% para DAC obstrutiva. Como esperado, a capacidade de excluir doença do ECC foi maior em indivíduos com probabilidade pré-teste mais baixa (abaixo de 50%), onde o VPN chegou a 95%. Por fim, os autores sugerem que até um em cada quatro indivíduos teria probabilidade de DAC obstrutiva suficientemente baixa para permitir o descarte desse diagnóstico diferencial pela presença de ECC de zero.

Para estimar os VPP e VPN e utilizar o chamado teorema de Bayes na prática clínica é necessário algum instrumento para estimar a probabilidade pré-teste de DAC para cada indivíduo. A despeito de possíveis problemas de calibração,¹⁰ escores de probabilidade pré-teste estão bem estabelecidos para a avaliação de dor torácica estável. No entanto, inexistem escores de probabilidade pré-teste validados para a dor torácica aguda. Correia et al.⁹ devem ser parabenizados por utilizarem uma amostra local para derivar um escore de probabilidade pré-teste para DAC aguda em pacientes admitidos a unidade coronária. No entanto, enquanto isso permite que a probabilidade pré-teste utilizada seja bastante adequada para o presente estudo, também leva a limitações importantes. Primeiro, a performance desse escore possivelmente está superestimada, e é provável que esses resultados não mantenham sua performance quando replicados em outras populações. Logo, há necessidade de validação externa do escore de probabilidade antes da tradução dos resultados do presente estudo para a prática clínica.

Mesmo enquanto aguardamos essa validação externa, o presente estudo apresenta outros resultados que fazem jus a uma discussão mais aprofundada. Primeiro, os autores definiram que uma probabilidade de DAC obstrutiva menor do que 10% permite que esse diagnóstico seja descartado. Recomendações para DAC estável consideram que tais probabilidades podem ser consideradas baixas o suficiente

para não justificar investigação adicional.^{3,4} No entanto, com essa abordagem, um em cada dez pacientes com DAC obstrutiva pode ser liberado sem o diagnóstico correto, o que pode ser considerado inadequado pela equipe responsável pelo atendimento dos pacientes no ambiente de urgência e emergência, como nas unidades coronárias.

Por outro lado, caso uma probabilidade de doença de 10% possa ser considerada baixa o suficiente para descartar doença, 8% dos pacientes do estudo poderiam ter sido liberados sem a realização de qualquer exame, visto que nesse caso nenhum indivíduo apresentou DAC obstrutiva, mas um em cada quatro foi incorretamente classificado por apresentar um ECC acima de zero.

Um ponto particularmente interessante do presente estudo é a inclusão de indivíduos com probabilidade de doença maior do que o previamente estudado. Além disso, os autores tiveram também o cuidado de estratificar os resultados de acordo com a probabilidade pré-teste e de acordo com a presença ou ausência de alterações no eletrocardiograma de repouso e nos valores de troponina. Para indivíduos com probabilidade de doença acima de 50% ou para aqueles em que foram encontradas alterações de troponina ou no eletrocardiograma, a capacidade do ECC de zero descartar doença foi apenas razoável (VPN de 63% e 83%, respectivamente). Por outro lado, em casos onde a probabilidade pré-teste era menor que 50%, e particularmente nos pacientes com eletrocardiograma e valores de troponina normais, a capacidade de descartar doença nessa população foi mais robusta (VPN de 95% e 100%, respectivamente).

Esses dados sugerem que em casos selecionados de indivíduos com eletrocardiograma e troponina normais em que a probabilidade pré-teste de doença esteja entre 10% e 50%, o ECC possa ser considerado uma alternativa na investigação de dor torácica aguda possivelmente anginosa, em particular em situações em que outros métodos de avaliação, como a angiotomografia de artérias coronárias e os testes funcionais, não estejam disponíveis ou sejam contraindicados. No entanto, antes da incorporação rotineira dessa estratégia na prática clínica, são necessárias a validação e a calibração de um escore de probabilidade adaptado para esse cenário, assim como a replicação desses resultados em coortes de maior tamanho para garantir a reprodutibilidade da capacidade de excluir doença associada ao ECC nessa população.

Tendo exposto acima os argumentos favoráveis e contrários à utilização do ECC como gatekeeper na avaliação da dor torácica no pronto socorro, cabe-nos reforçar ainda a não adoção do ECC isolado com a finalidade de exclusão de DAC obstrutiva significativa em pacientes com dor torácica aguda pela maioria das diretrizes de cardiologia no mundo no momento atual.

Referências

1. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Engl J Med.* 1979;300(24):1350-8.
2. Cesar LA, Ferreira JF, Armaganijan D, Gowdak LH, Mansur AP, Bodanese LC, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. Guideline for stable coronary artery disease. *Arq Bras Cardiol.* 2014;103(2 Suppl 2):1-56.
3. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation.* 2012;126(25):e354-471. Erratum in: *Circulation.* 2014;129(16):e463.
4. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. Task Force Members. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013;34(38):2949-3003. Erratum in: *Eur Heart J.* 2014;35(33):2260-1.
5. Sara L, Szarf G, Tachibana A, Shiozaki AA, Villa AV, de Oliveira AC, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia; Colégio Brasileiro de Radiologia. [II Guidelines on Cardiovascular Magnetic Resonance and Computed Tomography of the Brazilian Society of Cardiology and the Brazilian College of Radiology]. *Arq Bras Cardiol.* 2014;103(6 Suppl 3):1-86.
6. Cooper A, Timmis A, Skinner J; Guideline Development Group. Assessment of recent onset chest pain or discomfort of suspected cardiac origin: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2010;340:c1118.
7. Schuijff JD, Beck T, Burgstahler C, Jukema JW, Dirksen MS, de Roos A, et al. Differences in plaque composition and distribution in stable coronary artery disease versus acute coronary syndromes; non-invasive evaluation with multi-slice computed tomography. *Acute Card Care.* 2007;9(1):48-53.
8. Gottlieb I, Miller JM, Arbab-Zadeh A, Dewey M, Clouse ME, Sara L, et al. The absence of coronary calcification does not exclude obstructive coronary artery disease or the need for revascularization in patients referred for conventional coronary angiography. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(7):627-34.
9. Correia LC, Esteves FB, Carvalho M, de Souza TM, de Sá N, Correia VC, et al. Zero calcium score as a gatekeeper for further testing in patients admitted to the coronary care unit with chest pain. *Arq Bras Cardiol.* 2017. [In press].
10. Bittencourt MS, Hulten E, Polonsky TS, Hoffman U, Nasir K, Abbara S, et al. European Society of Cardiology-recommended coronary artery disease consortium pretest probability scores more accurately predict obstructive coronary disease and cardiovascular events than the diamond and forrester score: the Partners registry. *Circulation.* 2016;134(3):201-11.

Inferência Bayesiana quanto ao Valor do Escore de Cálcio Zero como Filtro na Investigação da Dor Torácica Aguda em Unidade Coronariana

Zero Calcium Score as a Filter for Further Testing in Patients Admitted to the Coronary Care Unit with Chest Pain

Luis Cláudio Lemos Correia,¹ Fábio P. Esteves,² Manuela Carvalhal,¹ Thiago Menezes Barbosa de Souza,¹ Nicole de Sá,¹ Vitor Calixto de Almeida Correia,¹ Felipe Kalil Beirão Alexandre,¹ Fernanda Lopes,¹ Felipe Ferreira,¹ Márcia Noya-Rabelo¹

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública,¹ Salvador, BA – Brasil; Emory University,² Georgia – EUA

Resumo

Fundamento: A acurácia do escore de cálcio coronário zero como um filtro nos pacientes com dor torácica aguda tem sido demonstrada na sala de emergência e nos ambulatorios, populações com baixa prevalência de doença arterial coronariana (DAC).

Objetivos: Testar o papel do escore de cálcio zero como filtro nos pacientes com dor torácica admitidos numa unidade coronariana intensiva (UCI), na qual a probabilidade pré-teste de DAC é maior do que em outras populações.

Métodos: Pacientes foram submetidos a tomografia computadorizada para quantificar o escore de cálcio, DAC obstrutiva foi definida por uma estenose mínima de 70% na cineangiocoronariografia invasiva. Um escore clínico para estimar a probabilidade pré-teste de DAC obstrutiva foi criado em amostra de 370 pacientes, usado para definir subgrupos na definição de valores preditivos negativos do escore zero.

Resultados: Em 146 pacientes estudados, a prevalência de DAC foi 41% e o escore de cálcio zero foi demonstrado em 35% deles. A sensibilidade e a especificidade para escore de cálcio zero resultaram numa razão de verossimilhança negativa de 0,16. Após ajuste com um escore clínico com a regressão logística para a probabilidade pré-teste, o escore de cálcio zero foi preditor independente associado a baixa probabilidade de DAC (OR = 0,12, IC95% = 0,04–0,36), aumentando a área abaixo da curva ROC do modelo clínico de 0,76 para 0,82 ($p = 0,006$). Considerando a probabilidade de DAC < 10% como ponto de corte para alta precoce, o escore de cálcio aumentou a proporção de pacientes para alta precoce de 8,2% para 25% (NRI = 0,20; $p = 0,0018$). O escore de cálcio zero apresentou valor preditivo negativo de 90%. Em pacientes com probabilidade pré-teste < 50%, o valor preditivo negativo foi 95% (IC95% = 83%–99%).

Conclusão: O escore de cálcio zero reduz substancialmente a probabilidade pré-teste de DAC obstrutiva em pacientes internados em UCI com dor torácica aguda. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(2):97-102)

Palavras-chave: Síndrome Coronariana Aguda / diagnóstico; Dor no Peito; Calcínose / diagnóstico; Valor Preditivo dos Testes; Serviços Médicos de Emergência.

Abstract

Background: The accuracy of zero coronary calcium score as a filter in patients with chest pain has been demonstrated at the emergency room and outpatient clinics, populations with low prevalence of coronary artery disease (CAD).

Objective: To test the gatekeeping role of zero calcium score in patients with chest pain admitted to the coronary care unit (CCU), where the pretest probability of CAD is higher than that of other populations.

Methods: Patients underwent computed tomography for calcium scoring, and obstructive CAD was defined by a minimum 70% stenosis on invasive angiography.

Results: In 146 patients studied, the prevalence of CAD was 41%. A zero calcium score was present in 35% of the patients. The sensitivity and specificity of zero calcium score yielded a negative likelihood ratio of 0.16. After logistic regression adjustment for pretest probability, zero calcium score was independently associated with lower odds of CAD (OR = 0.12, 95%CI = 0.04–0.36), increasing the area under the ROC curve of the clinical model from 0.76 to 0.82 ($p = 0.006$). Zero calcium score provided a net reclassification improvement of 0.20 ($p = 0.0018$) over the clinical model when using a pretest probability threshold of 10% for discharging without further testing. In patients with pretest probability < 50%, zero calcium score had a negative predictive value of 95% (95%CI = 83%–99%), with a number needed to test of 2.1 for obtaining one additional discharge.

Conclusion: Zero calcium score substantially reduces the pretest probability of obstructive CAD in patients admitted to the CCU with acute chest pain. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(2):97-102)

Keywords: Acute Coronary Syndrome / diagnosis; Chest Pain, Calcínosis / diagnosis; Predictive Value of Tests; Emergency Medical Services.

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

Correspondência: Luis Cláudio Lemos Correia •

Av. Princesa Leopoldina, 19/402. CEP 40150-080, Graça, Salvador, BA – Brasil

E-mail: lccorreia@cardiol.br, lccorreia@terra.com.br

Artigo recebido em 26/06/2016, revisado em 10/12/2016, aceito em 19/01/2017

DOI: 10.5935/abc.20170076

Introdução

A maioria dos pacientes que chega ao hospital com dor torácica aguda não possui doença arterial coronariana (DAC) obstrutiva. Esses pacientes, frequentemente, são submetidos a exames de imagem antes da alta.¹ A eficácia dessa estratégia é passível de questionamento devido à baixa frequência de resultados positivos.² Além disso, muitos exames de imagem só estão disponíveis em horário comercial, são muito demorados e dispendiosos, têm muitas contra-indicações e necessitam de interpretação de especialista. Por exemplo, deve-se evitar a angiotomografia coronária em pacientes com insuficiência renal ou conhecida alergia ao corante. Os testes funcionais necessitam de estresse farmacológico ou físico e, em geral, não estão disponíveis 24 horas por dia.

Um filtro é um teste simples, cujo resultado negativo evidencia a necessidade de outros mais complexos. Estudos anteriores sugeriram que o escore de cálcio zero apresenta razão de verossimilhança negativa suficientemente baixa para desempenhar papel de filtro em pacientes com dor torácica.³ Entretanto, tais estudos concentraram-se em pacientes do setor de emergência e do ambulatório, uma população com baixa prevalência de DAC.

Este estudo teve por objetivo avaliar o desempenho diagnóstico do escore de cálcio zero como filtro para outros exames de imagem em pacientes com dor torácica aguda admitidos na unidade coronariana intensiva (UCI) de um hospital terciário, em que se espera uma prevalência da doença pelo menos intermediária. Exploramos o valor preditivo negativo do escore de cálcio zero em todo o grupo e de acordo com os níveis de probabilidade pré-teste.

Métodos

Seleção da amostra

Entre setembro de 2011 e outubro de 2013, pacientes consecutivos admitidos na UCI de um hospital terciário foram convidados a participar do Registro de Dor Torácica, um estudo prospectivo e observacional. Dos 370 pacientes incluídos no Registro, calculou-se o escore de cálcio coronariano em um subgrupo de 146 com base nos seguintes critérios de entrada: idade mínima de 18 anos, nenhum *stent* coronariano implantado, nenhum enxerto em artéria coronária e disposição de assinar o termo de consentimento livre e informado. Entre aqueles cujo escore de cálcio não foi avaliado, 71 tinham *stents* coronarianos, 24 haviam se submetido a cirurgia de revascularização miocárdica anterior e 129 recusaram-se a se expor a radiação.

Escore de cálcio coronariano

Todos os pacientes foram submetidos a exame de imagem com um tomógrafo computadorizado de 64 canais multidetectores comercialmente disponível (Aquilion, Toshiba Medical Systems, Tochigi, Japão). Os *scans* foram obtidos com colimação de feixe 4 x 3,0 mm, 300 mA, 120 kV e tempo de rotação do *gantry* de 0,4 s. Avaliou-se o escore de cálcio pelo método de Agatston em estações de trabalho remotas (Vitrea2 Versão 3.0.9.1, Vital Images, Minnetonka, Minnesota, EUA). Apenas um radiologista que desconhecia as características dos pacientes ou a presença

de DAC obstrutiva realizou os escores de todos os *scans*, e o fez em até uma semana após o outro exame de imagem não invasivo e a cineangiografiografia invasiva.

DAC obstrutiva

Os pacientes foram submetidos a cineangiografiografia invasiva ou a um exame provocativo não invasivo (ressonância magnética de perfusão ou tomografia computadorizada por emissão de fóton único) a critério do cardiologista. Realizou-se cineangiografiografia invasiva sempre que o tamanho do defeito isquêmico foi $\geq 5\%$ do miocárdio ventricular esquerdo no exame de imagem não invasivo. Os leitores das imagens invasivas e não invasivas eram cegos quanto ao escore de cálcio. Definiu-se DAC obstrutiva como uma estenose luminal $\geq 70\%$ na cineangiografiografia invasiva. Um exame não invasivo normal ou levemente anormal, definido como tamanho do defeito isquêmico $< 5\%$ do miocárdio ventricular esquerdo, foi interpretado como negativo para DAC obstrutiva, não sendo necessário nenhum exame adicional. Os pacientes foram classificados como não tendo DAC obstrutiva em caso de confirmação por imagem de um dos seguintes diagnósticos dominantes: pericardite, embolia pulmonar ou dissecção aórtica.

Probabilidade pré-teste de DAC obstrutiva

Toda a coorte de 370 pacientes foi usada para gerar um modelo clínico multivariado para prever a probabilidade pré-teste de DAC com base nos dados de admissão. Três conjuntos de variáveis foram estudados como potenciais preditores de DAC obstrutiva: 13 variáveis da história médica, 14 características do desconforto precordial e 8 variáveis relacionadas ao exame físico e aos exames laboratoriais. Esses incluíram isquemia no eletrocardiograma, troponina positiva, sinais físicos e radiográficos de insuficiência ventricular esquerda, fragmento terminal do pró-peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP, Ensaio Imunoenzimático Fluorescente, Biomérieux, França), proteína C reativa ultrasensível (PCR-us, nefelometria, Dade-Behring, EUA), leucometria, glicemia e hemoglobina. Todos os espécimes séricos foram coletados quando da chegada ao setor de emergência. Todas as variáveis com distribuição normal foram apresentadas como média e desvio padrão, e aquelas de distribuição não normal foram apresentadas como mediana e intervalo interquartil. Através de análise de regressão logística multivariada, as seguintes variáveis permaneceram como preditores independentes: idade, sexo masculino, alívio de dor torácica com nitrato, sinais de insuficiência cardíaca, isquemia no eletrocardiograma e troponina positiva. Para discriminação de DAC obstrutiva, a área sob a curva desse modelo clínico foi de 0,80 [intervalo de confiança (IC) 95% = 0,75–0,84] e a calibração pelo teste de Hosmer-Lemeshow levou a $\chi^2 = 1,95$ ($p = 0,98$). Esse foi o modelo de referência usado para avaliar o valor incremental do escore de cálcio e para definir a probabilidade pré-teste para a análise de sensibilidade do valor preditivo do escore de cálcio.

Análise estatística

O tamanho da amostra foi calculado para um erro máximo de $\pm 12\%$ para IC 95% de sensibilidade e especificidade.

Considerando uma sensibilidade de 90% e uma especificidade de 50%, foram necessários 25 pacientes com DAC obstrutiva e 67 pacientes sem DAC obstrutiva para fornecer essa precisão de estimativa. Prevendo uma prevalência de DAC de 50%, pelo menos 134 pacientes tinham que ser arrolados no estudo.

Definiu-se escore de cálcio negativo como zero, enquanto um escore positivo seria qualquer outro valor diferente de zero. Com base nesse ponto de corte pré-definido, sensibilidade, especificidade e razões de verossimilhança positiva e negativa foram descritas como medidas de acurácia com IC95%. Testou-se o valor incremental preditivo do escore de cálcio zero em relação ao modelo de probabilidade pré-teste comparando-se a área sob a curva do modelo versus a área sob a curva de um segundo modelo contendo informação clínica e de escore de cálcio binário. Derivou-se esse segundo modelo da análise de regressão logística.

A acurácia do escore de cálcio zero para reclassificar a probabilidade pré-teste do modelo clínico <10% foi avaliada pelo método de Pencina de análise de reclassificação líquida (*net reclassification improvement - NRI*).⁴

Por fim, os valores preditivos negativos e o número necessário para testar a alta de um paciente adicional foram relatados no grupo inteiro e em subgrupos de probabilidade pré-teste <50% ou ≥50%. A mesma análise foi feita nos grupos de eletrocardiograma e troponina normais versus um ou outro desses exames anormal.

Usou-se o programa estatístico SPSS (versão 21.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois, EUA) para a análise de dados, sendo a significância estatística final definida como $p < 0,05$ em todos os casos.

Resultados

Características da amostra

Este estudo avaliou 146 pacientes com dor torácica aguda (idade 59 ± 16 anos, 56% homens). Alterações eletrocardiográficas isquêmicas estavam presentes em 56% deles, 42% tinham troponina positiva e 71% apresentavam anormalidades em pelo menos um desses dois exames. Doença arterial coronariana estava presente em 60 pacientes (prevalência de 41%), sendo todos os casos confirmados por cineangiocoronariografia invasiva. Dos 86 pacientes sem DAC obstrutiva, 28 foram submetidos a cineangiocoronariografia invasiva e 58 foram considerados não portadores de DAC obstrutiva apenas por exame de imagem não invasivo. O diagnóstico final nos pacientes sem DAC foi pericardite (8), dispepsia (4), dor muscular, pneumonia e embolia pulmonar (um de cada). Os demais 71 pacientes tinham dor torácica de etiologia incerta. As características clínicas e laboratoriais são listadas na Tabela 1.

Acurácia diagnóstica do escore de cálcio zero

O escore de cálcio apresentou distribuição não normal, com mediana de 66 (intervalo interquartil = 0 – 722). Escore de cálcio zero foi observado em 35% dos pacientes. Dos 60 pacientes com DAC obstrutiva, 55 tiveram escore de cálcio > zero, resultando em uma sensibilidade de 92% (IC95% = 81%–97%). Dos 86 pacientes sem DAC obstrutiva,

Tabela 1 – Características clínicas e laboratoriais

Tamanho da amostra	146
Idade (anos)	59 ± 16
Sexo masculino	82 (56%)
ECG isquêmico	81 (55%)
Troponina positiva	61 (42%)
História de DAC	35 (24%)
Diabetes	43 (29%)
Hipertensão sistêmica	108 (74%)
Tabagismo	19 (13%)
Colesterol total (mg/dL)	183 ± 59
LDL-colesterol (mg/dL)	112 ± 64
HDL-colesterol (mg/dL)	43 ± 15
Triglicerídeos (mg/dL)	165 ± 152
Creatinina (mg/dL)	1.08 ± 0.85
Escore de cálcio (Agatston)	66 (0 – 722)
Escore de cálcio zero	51 (35%)
DAC obstrutiva	60 (41%)

ECG: eletrocardiograma; DAC: doença arterial coronariana; ECG isquêmico: inversão de onda T ou desvio do segmento ST. Troponina positiva: alteração da troponina além do percentil 99. Escore de cálcio descrito como mediana e intervalo interquartil e as demais variáveis numéricas como média e desvio-padrão.

46 tiveram escore de cálcio zero, com especificidade de 54% (IC95% = 43%–64%). A acurácia observada resultou em uma boa razão de verossimilhança negativa de 0,16 (IC95% = 0,07–0,37) e uma ruim razão de verossimilhança positiva de 1,97 (IC95% = 1,55–2,50).

Valor diagnóstico incremental do escore de cálcio zero

Após ajuste para probabilidade pré-teste com base no modelo clínico (OR = 1,04; IC95% = 1,02–1,06; $p < 0,001$), escore de cálcio zero associou-se de maneira independente à ausência de DAC (OR = 0,12; IC95% = 0,04–0,34; $p < 0,001$). A predição baseada no modelo clínico teve área sob a curva de 0,76 (IC95% = 0,67–0,83), que melhorou para 0,82 (IC95% = 0,75–0,88; $p = 0,006$) quando o escore de cálcio foi adicionado à curva (Figura 1)

Análise de reclassificação líquida pelo escore de cálcio

A meta para alta teórica com base no modelo clínico sem nenhum exame adicional (probabilidade de DAC < 10%) foi observada em apenas 8,2% dos pacientes. Ao se incluir o escore de cálcio zero no modelo, 23% dos pacientes foram classificados como probabilidade de DAC < 10%. Dos 86 pacientes sem DAC obstrutiva, 26 foram corretamente reclassificados como probabilidade de DAC < 10%, sendo 3 incorretamente reclassificados para ≥ 10%. Logo, a NRI para indivíduos sem DAC foi 0,23 ($p = 0,0001$). Dos 60 pacientes com DAC, nenhum foi corretamente reclassificado para cima, sendo 2 incorretamente reclassificados para probabilidade < 10%.

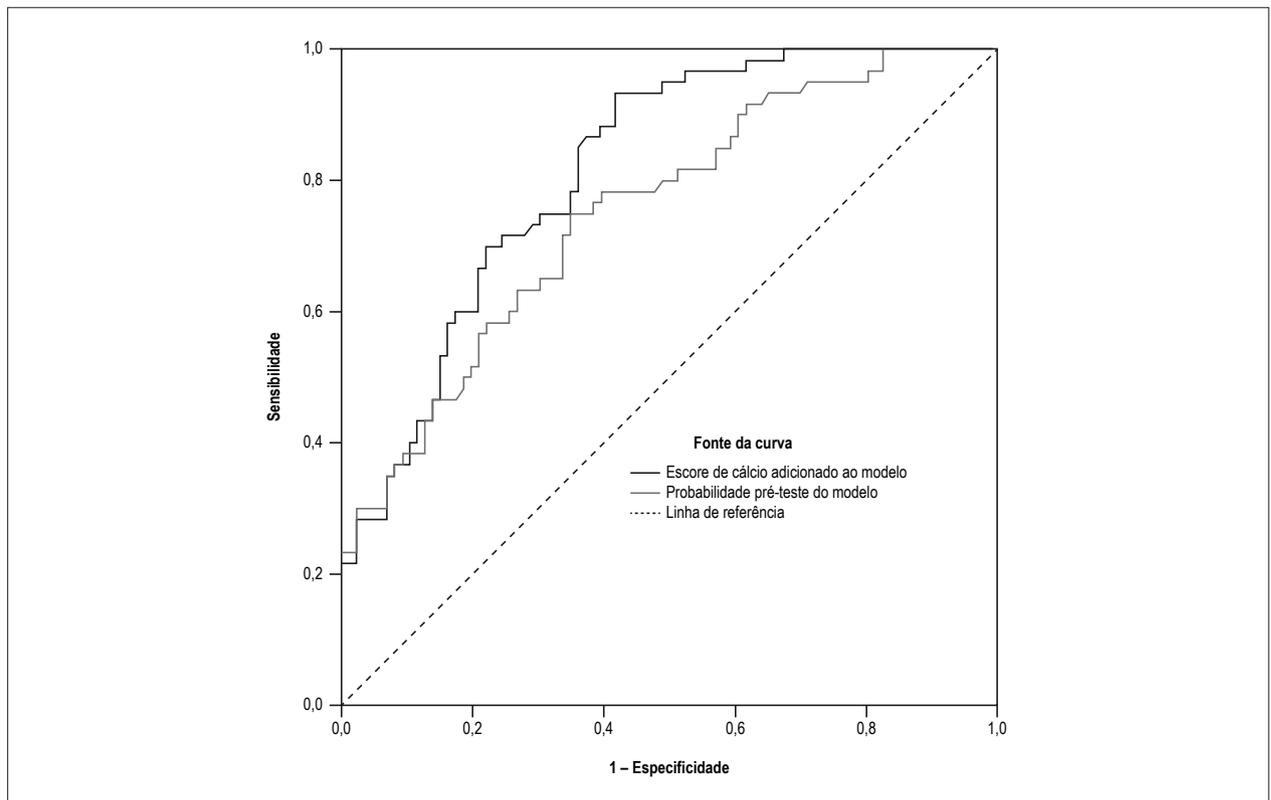


Figura 1 – Valor incremental do escore de cálcio zero adicionado ao modelo de referência de probabilidade pré-teste. A área sob a curva aumentou de 0,76 para 0,82 ($p = 0,006$).

A NRI dos pacientes com DAC foi -0,03 ($p = 0,16$). Como resultado, a NRI geral foi 0,20 ($p = 0,0018$), indicando uma razoável proporção de pacientes sem DAC reclassificada para probabilidade < 10% (Tabela 2).

Análise de sensibilidade dos valores preditivos negativos através de probabilidade pré-teste

O valor preditivo negativo geral do escore de cálcio zero para DAC obstrutiva foi 90% (IC95% = 78%–96%). Noventa e dois pacientes (63%) tiveram uma probabilidade pré-teste < 50% com uma prevalência de doença de 27%. Nesse grupo, 43 pacientes tinham escore de cálcio zero, com um valor preditivo negativo de 95% (IC95% = 83%–99%). Como 47% dos pacientes tinham escore de cálcio zero, o número necessário para testar para obter uma alta adicional (probabilidade < 10%) foi 2,1. Nesse grupo, o escore de cálcio apresentou alto rendimento para um resultado negativo.

Por outro lado, 54 pacientes (37%) tiveram uma probabilidade pré-teste de DAC $\geq 50\%$ com uma prevalência de doença de 65%. Nesse grupo, apenas 8 pacientes (15%) tinham um escore de cálcio zero, com um valor preditivo negativo de 63% (IC95% = 23%–90%). Nesse grupo de alta probabilidade pré-teste, o escore de cálcio zero apresentou baixo rendimento para um resultado negativo (Tabela 3).

Quarenta e dois pacientes tinham eletrocardiograma e troponina normais com uma prevalência de DAC de 21%.

Metade deles teve escore de cálcio zero (número necessário para testar = 2), fornecendo um valor preditivo negativo de 100%. Dos demais pacientes com alterações isquêmicas no eletrocardiograma ou com troponina positiva (prevalência de DAC de 49%), 41% tiveram escore de cálcio zero, mas o valor preditivo negativo foi de apenas 83% (IC95% = 70%–97%) (Tabela 3).

Discussão

O presente estudo estende a validação do escore de cálcio zero como filtro para teste diagnóstico adicional de pacientes com dor torácica aguda admitidos na UCI. É importante enfatizar que nossa população-alvo é constituída por indivíduos com uma probabilidade pré-teste intermediária de DAC, submetida a uma avaliação clínica inicial no setor de emergência. Em geral, tais pacientes são submetidos a testes provocativos de isquemia coronariana ou a angiotomografia coronária. Nesse contexto, o escore de cálcio poderia ser usado como filtro para a realização de testes mais complexos. A prevalência relativamente alta de DAC nesse contexto causa preocupação quanto ao valor preditivo negativo do teste. Encontramos 41% dos pacientes com DAC obstrutiva. Como a prevalência do escore de cálcio zero foi 35%, grosseiramente 3 pacientes tinham que ter o escore de cálcio quantificado para evitar exame diagnóstico adicional. Além disso, o escore de cálcio aumentou a acurácia do modelo clínico de probabilidade pré-teste ao melhorar a área sob a curva e a reclassificação líquida de 23% dos pacientes de alta para baixa probabilidade de doença.

Tabela 2 – Reclassificação líquida (NRI) em probabilidade baixa ou alta (ponto de corte de 10%) de acordo com o escore de cálcio zero

Status da DAC	Limite de probabilidade (10%)	Reclassificação pelo escore de cálcio		NRI	Escore Z	Valor de p
		Baixa	Alta			
Presente = 60	Baixa = 0	--	--	- 0,03	1,41	0,16
	Alta = 60	2	58			
Ausente = 86	Baixa = 12	9	3	+ 0,23	3,92	< 0,001
	Alta = 74	23	51			
			NRI global	+ 0,20	3,12	0,002

DAC: doença arterial coronariana.

Tabela 3 – Valor preditivo negativo e número necessário para testar para uma alta adicional, de acordo com a probabilidade pré-teste e os resultados de eletrocardiograma (ECG) e troponina

	Amostra	Prevalência de DAC	Valor preditivo negativo	Número necessário para testar
Probabilidade pré-teste < 50%	92	27%	95%	2.1
Probabilidade pré-teste ≥ 50%	54	65%	63%	6.6
ECG e troponina normais	42	21%	100%	2.0
ECG e troponina positivos	104	49%	83%	2.4

Número necessário para testar: para evitar um exame complexo adicional. DAC: doença arterial coronariana.

Conduzimos uma análise de sensibilidade para identificar o subgrupo que melhor se adequasse ao escore de cálcio de acordo com a probabilidade pré-teste de DAC. Sugerimos que, em caso de probabilidade pré-teste menor do que 50%, o escore de cálcio zero tenha um valor preditivo negativo de 95%. Para cada dois pacientes testados, um receberia alta sem precisar de exames adicionais. No subgrupo com eletrocardiograma normal e troponina negativa, o valor preditivo negativo foi 100%. A despeito da baixa taxa caso-fatalidade geral, não houve nenhuma morte no grupo de escore de cálcio zero.

A interpretação clínica dos nossos achados sugere a existência de um papel para o escore de cálcio como filtro para outros testes diagnósticos nos pacientes admitidos na UCI, uma vez que a probabilidade pré-teste para DAC não é alta. Entretanto, nosso estudo tem dados iniciais que necessitam ser melhor testados na prática. Um filtro bem estabelecido para uma condição potencialmente séria é o uso do dímero D em pacientes com probabilidade baixa a intermediária de embolia pulmonar. O dímero D tem razão de verossimilhança negativa de 0,13,⁵ que é muito similar àquela de pacientes com suspeita de DAC e escore de cálcio zero. Pacientes com probabilidade baixa a intermediária de embolia pulmonar e dímero D negativo constituem 24% daqueles com suspeita de embolia pulmonar.⁵ No nosso estudo, pacientes com probabilidade de DAC < 50% e escore de cálcio zero constituem 29% da amostra. As similaridades entre dímero D (como teste para descartar embolia pulmonar) e escore de cálcio (como teste para descartar DAC) reforçam o potencial dessa abordagem para pacientes com dor torácica aguda. Pode-se estar tentado a realizar diretamente a angiotomografia coronária, em lugar de

filtrar usando-se o escore de cálcio. Enquanto a angiotomografia coronária é uma opção em alguns centros de imagem, alguns pontos devem ser considerados. Primeiro, a angiotomografia coronária não está disponível 24/7 na maioria dos hospitais, pois requer especialização médica para sua interpretação. A interpretação binária do cálcio coronariano na tomografia computadorizada é simples e requer treinamento mínimo.

Segundo, a angiotomografia coronária apresenta dificuldades técnicas e contra-indicações, que, no Estudo ROMICAT, impediram a sua realização em 1.270 dos 1.869 (68%) pacientes com dor torácica aguda.⁶ Terceiro, a despeito da muito melhor razão de verossimilhança positiva da angiotomografia coronária, sua razão de verossimilhança negativa é muito similar à do escore de cálcio zero. No ensaio CORE-64, a razão de verossimilhança negativa da angiotomografia coronária foi 0,19.⁷ Uma abordagem razoável seria dar alta a pacientes com probabilidade pré-teste <50% e um escore de cálcio zero. Pacientes com escore de cálcio positivo seriam submetidos à angiotomografia coronária. Tal algoritmo reduziria não apenas o tempo de permanência no hospital para descartar DAC, mas também os custos e as complicações dos testes mais complexos.

O desempenho diagnóstico do escore de cálcio zero descrito no presente estudo está de acordo com artigos prévios que relataram boas razões de verossimilhança negativa e bons valores preditivos negativos em pacientes do setor de emergência.⁸⁻¹² Entretanto, seus bons valores preditivos negativos resultaram em parte de uma baixa probabilidade pré-teste de doença. Nossa singularidade está no estudo de pacientes admitidos na UCI de um hospital terciário com uma prevalência de doença muito maior. Demonstramos um razoável valor preditivo negativo

nessa população, estendendo os achados já relatados para os pacientes do setor de emergência àqueles da UCI. Escore de cálcio zero pode ser usado para excluir DAC obstrutiva em pacientes com probabilidade baixa a intermediária (< 50%) com base na análise de sensibilidade.

Limitação

A limitação do nosso estudo reside no tamanho relativamente pequeno da amostra, que forneceu precisão apenas moderada aos nossos intervalos de confiança. Estudos futuros são necessários para confirmar nossas estimativas pontuais de acurácia e valores preditivos. Do ponto de vista da confiabilidade dos dados científicos, idealmente todos os pacientes deveriam ter sido submetidos a cineangiogramia invasiva. Todos aqueles identificados como tendo DAC obstrutiva tiveram confirmação por cineangiogramia invasiva, mas a maioria daqueles identificados como sem DAC obstrutiva foi submetida apenas a exame de imagem não invasivo.

Conclusão

Nosso estudo sugere que o escore de cálcio zero reduza substancialmente a probabilidade pré-teste de DAC obstrutiva em pacientes admitidos na UCI com dor torácica aguda.

Referências

1. Amsterdam EA, Kirk JD, Bluemke DA, Diercks D, Farkouh ME, Garvey JL, et al; American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Nursing, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Testing of low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010;122(17):1756-76. Erratum in: *Circulation* 2010;122(17):e500-1.
2. Hermann LK, Newman DH, Pleasant W, Rojanasartikul D, Lakoff D, Goldberg SA, et al. Yield of routine provocative cardiac testing among patients in an emergency department-based chest pain unit. *JAMA Intern Med*. 2013;173(12):1128-33.
3. Sarwar A, Shaw LJ, Shapiro MD, Blankstein R, Hoffmann U, Cury RC, et al. Diagnostic and prognostic value of absence of coronary artery calcification. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2(6):675-88. Erratum in: *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3(10):1089.
4. Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, D'Agostino RB Jr, Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med*. 2008;27(2):157-72.
5. Galipienzo J, Garcia de Tena J, Flores J, Alvarez C, Garcia-Avello A, Arribas I. Effectiveness of a diagnostic algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography in patients with suspected pulmonary embolism in an emergency department. *Rom J Intern Med*. 2012;50(3):195-202.
6. Hoffmann U, Bamberg F, Chae CU, Nichols JH, Rogers IS, Seneviratne SK, et al. Coronary computed tomography angiography for early triage

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Correia LCL, Esteves FP, Carvalho M, Souza TMB, Ferreira F, Noya-Rabelo M; Obtenção de dados: Carvalho M, Souza TMB, Sá N, Correia VCA, Alexandre FKB, Lopes F; Análise e interpretação dos dados: Correia LCL, Esteves FP, Carvalho M, Souza TMB, Correia VCA, Ferreira F; Análise estatística: Sá N, Correia VCA, Alexandre FKB, Lopes F; Redação do manuscrito: Correia LCL, Esteves FP, Carvalho M, Souza TMB, Sá N, Correia VCA, Alexandre FKB, Lopes F, Ferreira F; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Correia LCL, Esteves FP, Carvalho M, Souza TMB, Noya-Rabelo 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.

- of patients with acute chest pain: the ROMICAT (Rule Out Myocardial Infarction using Computer Assisted Tomography) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(18):1642-50.
7. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Arbab-Zadeh A, Niinuma H, Gottlieb I, et al. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med*. 2008;359(22):2324-36.
8. Laudon DA, Behrenbeck TR, Wood CM, Bailey KR, Callahan CM, Breen JF, et al. Computed tomographic coronary artery calcium assessment for evaluating chest pain in the emergency department: longterm outcome of a prospective blind study. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(4):314-22.
9. Esteves FP, Sanyal R, Santana CA, Shaw L, Raggi P. Potential impact of noncontrast computed tomography as gatekeeper for myocardial perfusion positron emission tomography in patients admitted to the chest pain unit. *Am J Cardiol*. 2008;101(2):149-52.
10. Laudon DA, Vukov LF, Breen JF, Rumberger JA, Wollan PC, Sheedy PF 2nd. Use of electron-beam computed tomography in the evaluation of chest pain patients in the emergency department. *Ann Emerg Med*. 1999;33(1):15-21.
11. Georgiou D, Budoff MJ, Kaufer E, Kennedy JM, Lu B, Brundage BH. Screening patients with chest pain in the emergency department using electron beam tomography: a follow-up study. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(1):105-10.
12. Fernandez-Friera L, Garcia-Alvarez A, Bagheriannejad-Esfahani F, Malick W, Mirelis JG, Sawit ST et al. Diagnostic value of coronary artery calcium scoring in low-intermediate risk patients evaluated in the emergency department for acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2011;107(1):17-23.

Sintomas Depressivos Persistentes são Preditores Independentes de Início de Inflamação de Baixo Grau em Indivíduos Saudáveis

Persistent Depressive Symptoms are Independent Predictors of Low-Grade Inflammation Onset Among Healthy Individuals

Fábio Gazelato de Mello Franco,¹ Antonio Gabriele Laurinavicius,² Paulo A. Lotufo,³ Raquel D. Conceição,² Fernando Morita,¹ Marcelo Katz,¹ Maurício Wajngarten,¹ José Antonio Maluf Carvalho,¹ Hayden B. Bosworth,⁵ Raul Dias Santos^{2,4}

Hospital Israelita Albert Einstein;¹ Centro de Medicina Preventiva e Programa de Cardiologia do Hospital Israelita Albert Einstein;² Centro de Pesquisa Clínica e Epidemiológica da Universidade de São Paulo (USP);³ Unidade Clínica de Lipídes Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP;⁴ São Paulo, SP – Brasil; Duke University Medical Center⁵ – EUA

Resumo

Fundamento: Sintomas depressivos estão associados de forma independente ao risco aumentado de doença cardiovascular (DCV) em indivíduos com DCV não diagnosticada. Os mecanismos subjacentes a essa associação, entretanto, não estão claros. Inflamação tem sido indicada como um possível elo mecanicista entre depressão e DCV.

Objetivos: Este estudo avaliou a associação entre sintomas depressivos persistentes e o início de inflamação de baixo grau.

Métodos: De um banco de dados de 1.508 indivíduos jovens (idade média: 41 anos) sem diagnóstico de DCV submetidos a pelo menos duas avaliações de saúde de rotina, 134 tinham sintomas depressivos persistentes (Inventário de Depressão de Beck - BDI ≥ 10 , BDI+) e 1.374 não apresentavam sintomas em nenhuma das ocasiões (BDI-). Todos os participantes foram submetidos a repetidas avaliações clínicas e laboratoriais em seguimento regular, cuja média foi de 26 meses desde a condição basal. Definiu-se inflamação de baixo grau como concentração plasmática de proteína C reativa (PCR) ultrasensível > 3 mg/L. O desfecho foi a incidência de inflamação de baixo grau por ocasião da segunda avaliação clínica.

Resultados: A incidência de inflamação de baixo grau foi maior no grupo BDI+ em comparação ao grupo BDI- (20,9% vs. 11,4%; $p = 0,001$). Após ajuste para sexo, idade, circunferência abdominal, índice de massa corporal, níveis de atividade física, tabagismo e prevalência de síndrome metabólica, os sintomas depressivos persistentes continuaram sendo um preditor independente de início de inflamação de baixo grau (OR = 1,76; IC 95%: 1,03–3,02; $p = 0,04$).

Conclusões: Sintomas depressivos persistentes foram independentemente associados com início de inflamação de baixo grau em indivíduos saudáveis. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(2):103-109)

Palavras-chave: Depressão; Doenças Cardiovasculares; Inflamação; Seleção de Pacientes.

Abstract

Background: Depressive symptoms are independently associated with an increased risk of cardiovascular disease (CVD) among individuals with non-diagnosed CVD. The mechanisms underlying this association, however, remain unclear. Inflammation has been indicated as a possible mechanistic link between depression and CVD.

Objectives: This study evaluated the association between persistent depressive symptoms and the onset of low-grade inflammation.

Methods: From a database of 1,508 young (mean age: 41 years) individuals with no CVD diagnosis who underwent at least two routine health evaluations, 134 had persistent depressive symptoms (Beck Depression Inventory – BDI ≥ 10 , BDI+) and 1,374 had negative symptoms at both time points (BDI-). All participants had been submitted to repeated clinical and laboratory evaluations at a regular follow-up with an average of 26 months from baseline. Low-grade inflammation was defined as plasma high-sensitivity C-Reactive Protein (CRP) concentrations > 3 mg/L. The outcome was the incidence of low-grade inflammation evaluated by the time of the second clinical evaluation.

Results: The incidence of low-grade inflammation was more frequently observed in the BDI+ group compared to the BDI- group (20.9% vs. 11.4%; $p = 0.001$). After adjusting for sex, age, waist circumference, body mass index, levels of physical activity, smoking, and prevalence of metabolic syndrome, persistent depressive symptoms remained an independent predictor of low-grade inflammation onset (OR = 1.76; 95% CI: 1.03–3.02; $p = 0.04$).

Conclusions: Persistent depressive symptoms were independently associated with low-grade inflammation onset among healthy individuals. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(2):103-109)

Keywords: Depression; Cardiovascular Diseases; Inflammation; Patient Selection.

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

Correspondência: Fábio Gazelato de Mello Franco •
Rua Coronel Lisboa, 139, CEP 04020-040, Vila Mariana, SP – Brasil
E-mails: ffranco@einstein.br, fabio.gazelato@gmail.com
Artigo recebido em 19/09/2016, revisado em 09/03/2017, aceito em 09/03/2017

DOI: 10.5935/abc.20170080

Introdução

Depressão é uma doença prevalente que eleva consideravelmente a carga global de doenças e a incapacidade.¹ A relação entre sintomas depressivos e doença cardiovascular (DCV) acha-se bem documentada, pois quase que se dobra o risco de doença arterial coronariana em pessoas com depressão diagnosticada.^{2,3} Ainda que os tradicionais fatores de risco cardiovascular tendam a se agrupar em pacientes deprimidos como consequência de um estilo de vida pouco saudável (dieta pobre, falta de exercício), esses comportamentos podem não determinar diretamente o impacto da depressão na DCV.

A inflamação pode atuar como um possível elo mecanicista entre sintomas depressivos e DCV. A elevação nos níveis plasmáticos de proteína C reativa (PCR) ultrasensível é um marcador do estado inflamatório de baixo grau, que foi associado com incidência de DCV⁴ e mortalidade por todas as causas.⁵ Alguns estudos relataram uma associação entre sintomas depressivos e elevação dos níveis plasmáticos de PCR em análises transversais.⁶⁻⁸

Este estudo visou avaliar a associação de sintomas depressivos persistentes com o processo inflamatório de baixo grau, considerando-se possíveis fatores explanatórios, como atividade física, obesidade, sexo, entre outros, em um grupo de jovens saudáveis. Sendo a persistência de sintomas de depressão um preditor independente de inflamação de baixo grau em jovens saudáveis, tal condição deveria ser incluída em avaliações de saúde rotineiras para evitar futuros eventos cardiovasculares.

Métodos

Participantes

A partir de um banco de dados com 34.581 indivíduos, 4.222 com pelo menos dois exames anuais consecutivos foram selecionados. Conforme autorrelato, nenhum dos participantes tinha história de DCV. Desses, 1.508 indivíduos sem sinais de inflamação de baixo grau, definida como valores de PCR < 3 mg/L nas condições basais (momento 1), foram incluídos. Considerou-se que sintomas depressivos estavam presentes quando a aplicação do Inventário de Depressão de Beck (BDI) resultou em um escore ≥ 10 pontos nos momentos 1 e 2. Os indivíduos foram divididos em portadores de sintomas depressivos persistentes (BDI+, $n = 134$, 8,8%) ou não (BDI-, $n = 1.374$, 91,2%). Os critérios de exclusão foram a presença de doença inflamatória crônica ou aguda (definida como PCR > 10 mg/L em qualquer das ocasiões) ou DCV prévia (definida como infarto do miocárdio, angina, revascularização miocárdica, acidente vascular encefálico, doença arterial periférica ou insuficiência cardíaca) conforme as condições de saúde autodeclaradas.

Variáveis independentes

Como previamente descrito, os indivíduos foram submetidos a avaliação de saúde de rotina e obrigatória, paga por seus empregadores.⁹ Todas as condições incluídas nas avaliações que pudessem estar associadas

com futura inflamação de baixo grau, como características clínicas, tabagismo, atividade física, análises laboratoriais (colesterol, triglicerídeos, glicose, ácido úrico, creatinina, transaminases hepáticas) e a presença de esteatose hepática foram consideradas variáveis independentes. Os dados demográficos, de história médica e as medicações usadas foram registrados de maneira rotineira. Tabagismo foi classificado como: 'fumante atual' (pelo menos 1 cigarro nos últimos 30 dias) versus 'não fumante' atual. O Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ)¹⁰ foi usado para avaliar o nível de atividade física. A pressão arterial foi medida 3 vezes na posição sentada com um esfigmomanômetro aneróide conforme o método padrão recomendado pela *American Heart Association*.¹¹ Definiu-se hipertensão segundo as diretrizes atuais.^{12,13} Altura (metro) e peso (quilograma) foram medidos com uma balança e um estadiômetro para calcular o índice de massa corporal (IMC, kg/m²). A circunferência abdominal foi medida como o menor diâmetro entre a crista ilíaca e o rebordo costal, usando uma fita métrica plástica mantida paralela ao piso.

As amostras de sangue foram coletadas após pelo menos 12 horas de jejum e processadas no Laboratório Central da Unidade Medicina Preventiva do Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, Brasil. Colesterol total, triglicerídeos (TG), HDL-colesterol, glicose, ácido úrico, creatinina e transaminases hepáticas foram determinadas usando-se exames laboratoriais padronizados e automatizados (Vitros 5600, Johnson & Johnson Orthoclinical Diagnostics). Quando TG < 400 mg/dL, calculou-se o LDL-colesterol pela fórmula de Friedwald. Quando TG ≥ 400 mg/dL, os níveis de LDL-colesterol foram medidos diretamente. As concentrações de PCR ultrasensível foram determinadas com imunonefelometria (Dade-Behring). Identificou-se esteatose hepática pela presença de um padrão de ultrassom de fígado brilhante, com contraste evidente entre o parênquima hepático e o renal já previamente descrito.¹⁴ Peso corporal excessivo foi definido como IMC > 25 kg/m², enquanto obesidade abdominal foi caracterizada por circunferência abdominal aumentada (> 88 cm em mulheres e > 102 cm em homens). Síndrome metabólica foi definida pelo consenso AHA/IDF.¹⁵

Avaliação dos sintomas de depressão

O BDI¹⁶ foi utilizado para avaliar os sintomas de depressão, sendo repetido cada vez que os indivíduos eram submetidos a nova avaliação. Em resumo, o BDI é uma escala autoadministrada de 21 itens, com 4 alternativas para cada item, que varia de 0 a 3 pontos, sendo o escore máximo de 63 pontos. À semelhança de outros estudos, os escores ≥ 10 foram sugestivos de depressão (BDI+), com maiores pontuações indicando crescente gravidade da depressão.^{17,18} Indivíduos com escores < 10 foram considerados não portadores de sintomas depressivos (BDI-).

Desfecho

O desfecho foi a incidência de novos casos de inflamação à medida que se elevaram as concentrações de PCR.

Aprovação pelo Comitê de Revisão Institucional

O Comitê de Ética em Pesquisa Humana da instituição aprovou este estudo, e todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e informado conforme a Declaração de Helsinki de 1975.

Análise estatística

As variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas como média e desvio-padrão, e as contínuas com distribuição não normal foram expressas como mediana e intervalo interquartil. Para a hipótese de normalidade, adotou-se o teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis categóricas foram expressas como porcentagem, sendo comparadas pelo teste do qui-quadrado. Para as variáveis contínuas com distribuição normal, adotou-se o teste *t* de Student, sendo o teste de Mann-Whitney usado para as de distribuição não normal. Um escore do BDI ≥ 10 pontos identificou indivíduos com significativos sintomas depressivos.¹⁸ Considerou-se a PCR uma variável dicotômica, sendo resultados > 3 mg/L considerados positivos para inflamação de baixo grau e risco cardiovascular.¹⁹ Utilizou-se o modelo do qui-quadrado para analisar a associação entre sintomas depressivos e PCR. Regressão logística foi usada para determinar o efeito dos sintomas depressivos na inflamação de baixo grau após ajuste para potenciais variáveis confundidoras, como idade, sexo, IMC, pressão arterial, colesterol total, tabagismo, diabetes, esteatose hepática, atividade física e síndrome metabólica. Inferiu-se significado estatístico para um

p bicaudal $< 0,05$. Todas as análises foram realizadas com o SPSS, versão 20.0 (SPSS, Inc, Armonk, NY, EUA).

Resultados

Trata-se de população predominantemente jovem, caucasiana e masculina com baixo risco calculado de DCV. O tempo de seguimento médio (desvio-padrão) foi de 26 ± 10 meses. A Tabela 1 mostra as características clínicas e laboratoriais dos indivíduos com e sem sintomas depressivos (BDI+ e BDI-) no momento 1. Houve maior prevalência de mulheres (30,6% vs 18,4%; $p = 0,001$) e inatividade física (25,5% vs 16,2%; $p = 0,015$) no grupo BDI+ em relação ao grupo BDI-. Além disso, indivíduos com sintomas depressivos tinham níveis plasmáticos mais altos de TG ($p = 0,008$) e mais baixos de creatinina ($p = 0,009$) do que aqueles sem sintomas depressivos. Importante notar a ausência de diferença quanto a idade, IMC, circunferência abdominal, tabagismo, prevalência de síndrome metabólica e níveis de PCR entre os grupos.

A Tabela 2 mostra as características clínicas e laboratoriais dos indivíduos com e sem inflamação de baixo grau no momento 2. Detectou-se inflamação de baixo grau em 20,9% e 11,4% dos participantes nos grupos BDI+ e BDI-, respectivamente (OR = 2,05; IC95%: 1,31–3,21; $p < 0,001$). Na análise bivariada, atividade física ($p = 0,049$), sintomas depressivos ($p < 0,001$), síndrome metabólica ($p = 0,017$), circunferência abdominal ($p < 0,001$) e IMC ($p < 0,001$) também se associaram com inflamação de baixo grau.

Tabela 1 – Características clínicas e laboratoriais de indivíduos com (BDI+) e sem (BDI-) sintomas depressivos persistentes na condição basal

	Sem sintomas depressivos (BDI-) n = 1.374	Com sintomas depressivos (BDI+) n = 134	Valor de p
Idade, média (DP)	41,4 (8)	40,4 (6,5)	0,081*
Sexo (% feminino)	18,4%	30,6%	0,001*
Tabagismo (%)	6,3%	8,9%	0,245*
Hipertensão (%)	9,5%	7,5%	0,432*
Diabetes (%)	2,3%	2,2%	0,999*
IMC (kg/m ²)	26,1 (3,6)	26,6 (3,7)	0,114*
Circunferência abdominal, média (DP)	92,3 (11,1)	92,4 (12,2)	0,921*
Síndrome metabólica (%)	14,7	20	0,111*
Inatividade física (%)	16,2	25,5	0,015*
Hipolipemiantes (%)	11,9	10,4	0,627*
Antidiabéticos orais ou uso de insulina (%)	3,4	6,7	0,087*
Glicose, média (DP)	88 (12,8)	89 (14)	0,544*
LDL-C, média (DP)	126 (34,4)	127 (39,8)	0,749*
HDL-C, média (DP)	49 (12,7)	49 (12,5)	0,607*
Colesterol total, média (DP)	201 (37,3)	206 (42,5)	0,177*
Triglicérides, mediana (IIQ)	108 (79; 154)	129 (92; 208)	0,003 [‡]
Creatinina, média (DP)	0,87 (0,19)	0,82 (0,23)	0,009*
PCR, mediana (IIQ)	1,00 (0,5; 1,8)	1,15 (0,5; 2,3)	0,041 [‡]
Esteatose (%)	34,4	44,6	0,020*

Dados expressos como média (SD) ou mediana (IIQ) para distribuição normal e não normal, respectivamente. IIQ: intervalo interquartil; DP: desvio-padrão; IMC: índice de massa corporal, em kg/m²; idade- em anos; circunferência abdominal- em cm; níveis plasmáticos de lipídeos, glicose e creatinina- em mg/dL; proteína C reativa- em mg/L; * teste *t* de Student; [‡] teste do qui-quadrado; [‡] teste de Mann-Whitney.

Tabela 2 – Características clínicas e laboratoriais bivariadas associadas com a presença ou ausência de inflamação de baixo grau (PCR > 3mg/L) por ocasião da segunda avaliação

Parâmetro	PCR ≤ 3	PCR > 3 mg/L	Valor de p
Idade, média (DP)	41,4 (7,9)	40,8 (7,6)	0,395*
Sexo, n (%)			
Feminino	248 (84,7)	45 (15,3)	0,077*
Masculino	1074 (88,5)	140 (11,5)	
Tabagismo, n (%)			
Não	1234 (87,8)	172 (12,2)	0,793*
Sim	86 (86,9)	13 (13,1)	
Atividade física, n (%)			
Sim	876 (88,8)	111 (11,2)	0,049*
Não	171 (83,8)	33 (16,2)	
Sintomas depressivos, n (%)			
BDI+	1217 (88,6)	157 (11,4)	0,001*
BDI-	106 (79,1)	28 (20,9)	
Síndrome metabólica, n (%)			
Não	1097 (88,6)	141 (11,4)	0,017*
Sim	184 (82,9)	38 (17,1)	
Hipertensão, n (%)			
Não	1197 (87,6)	170 (12,4)	0,536*
Sim	126 (89,4)	15 (10,6)	
Diabetes, n (%)			
Não	1293 (87,7)	181 (12,3)	0,999*
Sim	30 (88,2)	4 (11,8)	
Esteatose hepática, n (%)			
Não	839 (88,7)	107 (11,3)	0,115*
Sim	443 (85,9)	73 (14,1)	
Hipolipemiantes, n (%)			
Não	1166 (87,6)	165 (12,4)	0,676*
Sim	157 (88,7)	20 (11,3)	
Antidiabéticos ou insulina, n (%)			
Não	1277 (87,9)	175 (12,1)	0,194*
Sim	46 (82,1)	10 (17,9)	
IMC, média (DP)	25,9 (3,5)	27,4 (3,9)	< 0,001*
Circunferência abdominal, média (DP)	91,9 (11,1)	95,2 (11,2)	< 0,001*
Colesterol total, média (DP)	201,3 (37,6)	204,4 (39,1)	0,291*
LDL-C, média (DP)	126 (34,6)	128,5 (36,6)	0,372*
HDL-C, média (DP)	49,3 (12,7)	48,4 (12)	0,368*
Triglicerídeos, mediana (IIQ)	108 (80;154)	118 (95;174)	0,019 [‡]
Glicose, média (DP)	87,9 (12,8)	88,3 (13,4)	0,677*
Creatinina, média (DP)	0,87 (0,19)	0,86 (0,18)	0,692*

IIQ: intervalo interquartil; DP: desvio-padrão; IMC: índice de massa corporal, em kg/m²; idade- em anos; circunferência abdominal- em cm; níveis plasmáticos de lipídeos, glicose e creatinina- em mg/dL; proteína C reativa- em mg/L; * teste t de Student; * teste do qui-quadrado; [‡] teste de Mann-Whitney.

Fatores confundidores e resultados obtidos na análise bivariada foram incluídos na análise multivariada. Nessa análise, a associação de sintomas depressivos e de inflamação de baixo grau foi ajustada por idade, sexo, circunferência abdominal, IMC, níveis de atividade física, tabagismo, presença de esteatose hepática e prevalência de síndrome metabólica. Novos casos de inflamação foram associados com sintomas depressivos a despeito das variáveis acima mencionadas (OR = 1,76; IC 95%: 1,03–3,02; $p = 0,04$). O poder estatístico para inferir diferença no grupo BDI+ em comparação ao BDI- foi de 56,5%, com nível de significância bicaudal de 0,05.

Discussão

Observou-se associação positiva entre persistência de sintomas depressivos e inflamação de baixo grau após seguimento médio de 2 anos. Os achados mantiveram-se robustos mesmo após ajuste para fatores de riscos associados com elevação dos níveis plasmáticos de PCR, como obesidade abdominal e síndrome metabólica.

Aterosclerose, o principal substrato patológico de DCV, é um distúrbio crônico degenerativo com um componente inflamatório de baixo grau. A persistência de sintomas depressivos por pelo menos 2 anos foi prospectivamente associada com calcificação coronariana detectada por tomografia computadorizada,²⁰ um marcador alternativo de carga de aterosclerose e marcador robusto de risco de evento cardiovascular.²¹ Evidências fortes de estudos prospectivos mostram uma associação clara e independente de níveis elevados de PCR com eventos cardiovasculares e mortalidade.^{4,5} Na verdade, observou-se que níveis elevados de PCR melhoravam de maneira modesta, mas significativa, a capacidade de reclassificação de risco em relação aos marcadores de risco tradicionais em indivíduos assintomáticos.²² Os resultados desse estudo sugerem que sintomas depressivos estão associados não apenas com a carga da placa aterosclerótica, como previamente demonstrado,^{20,23} mas também com o componente inflamatório de baixo grau da aterosclerose. Logo, a detecção de sintomas depressivos pode trazer informação prognóstica para a avaliação de risco de DCV.

Este é um dos maiores estudos longitudinais examinando a persistência de sintomas depressivos e subsequente início de inflamação em uma população jovem sem DCV. A força deste estudo reside nos abrangentes fatores clínicos, laboratoriais e comportamentais que podem estar associados com a relação depressão-inflamação. Tais fatores incluem inatividade física, obesidade e tabagismo. Outro ponto forte desta análise foi o inclusão de uma população pouco estudada, composta de indivíduos sem DCV pregressa. Ainda que a amostra deste estudo fosse constituída por indivíduos sem DCV, houve associação dos sintomas depressivos persistentes com inflamação subsequente. Tal achado reforça a importância da depressão na prevenção cardiovascular primária em uma população jovem.

Como já descrito, sintomas depressivos associaram-se com características clínicas relacionadas a elevados níveis plasmáticos de PCR, como sexo feminino e aumento da adiposidade.^{9,22}

Entretanto, há controvérsia se o sexo feminino pode estar associado ao processo inflamatório de baixo grau como resultado de depressão.²⁴⁻²⁶ Enquanto um estudo observou que mulheres brancas deprimidas eram mais suscetíveis a inflamação,²⁴ outros^{25,26} mostraram uma associação entre depressão e inflamação apenas em homens. Em contraste, neste estudo, a associação de sintomas depressivos e elevados níveis de PCR persistiu mesmo após ajuste para sexo.

Alguns comportamentos não saudáveis são associados com depressão, podendo interferir com a relação inflamação-depressão. Em uma coorte de 667 pacientes não hospitalizados e com doença coronariana estabelecida do *Heart and Soul Study*, sintomas depressivos foram preditores de inflamação após 5 anos de seguimento.²⁷ Entretanto, tal associação deixou de ser significativa após ajuste para inatividade física, tabagismo e maior IMC, sugerindo que outros fatores comportamentais possam ser importantes moduladores do processo de depressão-inflamação. A essa mesma conclusão chegaram os autores de um estudo prospectivo com 289 pacientes com fibrilação atrial,²⁸ nos quais a obesidade foi o único preditor mais forte de inflamação, eliminando a associação entre depressão e inflamação em análises multivariadas. Por outro lado, em um grupo de 3.609 homens e mulheres com idade média de 60,5 do *English Longitudinal Study of Ageing*, Hamer et al. relataram que depressão basal se associou com inflamação 2 anos mais tarde, mesmo após considerar outros fatores comportamentais.²⁹ Aquele estudo corrobora os nossos resultados, em que se observou uma persistente relação entre sintomas depressivos e inflamação após ajuste para idade, sexo, tabagismo, inatividade física, síndrome metabólica, esteatose hepática e excesso de peso corporal. Na verdade, o ajuste para fígado esteatótico é muito importante, pois já havíamos mostrado uma associação independente e forte de esteatose hepática, um depósito de gordura visceral altamente ativo, com elevação dos níveis plasmáticos de PCR independentemente de marcadores de obesidade em indivíduos aparentemente saudáveis.⁹ Outro ponto de interesse neste estudo foi o fato de que a maioria dos indivíduos tinha sintomas depressivos leves. Entretanto, mesmo essa carga de sintomas depressivos pode levar a futura inflamação de baixo grau.

Limitações

Os achados foram limitados à inclusão de uma população predominantemente caucasiana e jovem. Entretanto, observamos que os efeitos foram robustos nos dois sexos. Pacientes com sintomas depressivos podem apresentar menor adesão aos exames subsequentes, aumentando a evasão de indivíduos BDI+ após o primeiro momento de avaliação. Tal falta de adesão durante seguimento teria impacto no poder estatístico da análise do estudo. Finalmente, os níveis plasmáticos de PCR foram medidos apenas duas vezes neste estudo; entretanto, na ausência de doenças inflamatórias claras, os ensaios de PCR ultrasensíveis mostraram boa reprodutibilidade e baixa variabilidade.³⁰

Conclusões

Nossos resultados demonstram que sintomas depressivos persistentes são um preditor independente de início de

inflamação de baixo grau nessa população. Tais achados sugerem que sintomas depressivos deveriam ser considerados importantes fatores que contribuem para problemas subsequentes de saúde, devendo, portanto, ser rastreados, mesmo em indivíduos aparentemente saudáveis submetidos a avaliações de saúde rotineiras.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Mello Franco FG, Laurinavicius AG; Obtenção de dados, Análise estatística e Redação do manuscrito: Mello Franco FG; Análise e interpretação dos dados: Mello Franco FG, Laurinavicius AG, Lotufo PA, Conceição RD, Morita F, Katz M, Wajngarten M, Carvalho JAM; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Laurinavicius AG, Lotufo

PA, Conceição RD, Morita F, Katz M, Wajngarten M, Carvalho JAM, Bosworth HB, Santos RD.

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. Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, Patel V, Ustun B. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet*. 2007;370(9590):851-8.
2. Rosanski A, Blumenthal JA, Davidson KW, Saab PG, Kubzansky L. The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: the emerging field of behavioral cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(5):637-51.
3. Wulsin LR, Singal BM. Do depressive symptoms increase the risk for the onset of coronary disease? A systematic quantitative review. *Psychosom Med*. 2003;65(2):201-10.
4. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ*. 2000;321(7255):199-204.
5. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R, et al; Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9709):132-40.
6. Danner M, Kasl SV, Abramson JL, Vaccarino V. Association between depression and elevated C-reactive protein. *Psychosom Med*. 2003;65(3):347-56.
7. van den Biggelaar AH, Gussekloo J, de Craen AJ, Frölich M, Stek ML, van der Mast RC, et al. Inflammation and interleukin-1 signaling network contribute to depressive symptoms but not cognitive decline in old age. *Exp Gerontol*. 2007;42(7):693-701.
8. Gimeno D, Kivimäki M, Brunner EJ, Elovainio M, De Vogli R, Steptoe A, et al. Associations of C-reactive protein and interleukin-6 with cognitive symptoms of depression: 12-year follow-up of the Whitehall II study. *Psychol Med*. 2009;39(3):413-23.
9. Ndumele CE, Nasir K, Conceição RD, Carvalho JA, Blumenthal RS, Santos RD. Hepatic steatosis, obesity, and the metabolic syndrome are independently and additively associated with increased systemic inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(8):1972-32.
10. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35(8):1381-95.
11. Perloff D, Grim C, Flack J, Frohlich ED, Hill M, McDonald M, et al. Human blood pressure determination by sphygmomanometry. *Circulation*. 1993;88(5 Pt 1):2460-70.
12. 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.
13. 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.
14. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology*. 2011;54(3):1082-90.
15. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JJ, Donato KA, et al. International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; Hational Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-5.
16. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561-71.
17. Gottlieb SS, Khatta M, Friedmann E, Einbinder L, Katzen S, Baker B, et al. The influence of age, gender, and race on the prevalence of depression in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(9):1542-9.
18. Vaccarino V, McClure C, Johnson BD, Sheps DS, Bittner V, Rutledge T, et al. Depression, the metabolic syndrome and cardiovascular risk. *Psychosom Med*. 2008;70(1):40-8.
19. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, et al. Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003;107(3):499-511.
20. Stewart JC, Zielke DJ, Hawkins MA, Williams DR, Carnethon MR, Knox SS, et al. Depressive symptom clusters and 5-year incidence of coronary artery calcification: the coronary artery risk development in young adults study. *Circulation*. 2012;126(4):410-7.

21. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O'Leary D, et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA*. 2012;308(8):788-95.
22. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, Wood AM, White IR, Gao P, et al; Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med*. 2012;367(14):1310-20.
23. Hamer M, Kivimäki M, Lahiri A, Marmot MG, Steptoe A. Persistent cognitive depressive symptoms are associated with coronary artery calcification. *Atherosclerosis*. 2010;210(1):209-13.
24. Morris AA, Zhao L, Ahmed Y, Stoyanova N, De Staercke C, Hooper WC, et al. Association between depression and inflammation-differences by race and sex: the META-Health study. *Psychosom Med*. 2011;73(6):462-8.
25. Elovainio M, Aalto AM, Kivimäki M, Pirkola S, Sundvall J, Lönnqvist J, et al. Depression and C-reactive protein: population-based health 2000 study. *Psychosom Med*. 2009;71(4):423-30.
26. Vetter ML, Wadden TA, Vinnard C, Moore RH, Khan Z, Volger S, et al. Gender differences in the relationship between symptoms of depression and high-sensitivity CRP. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37(Suppl 1):S38-43.
27. Duijvis HE, Jonge P, Penninx BW, Na BY, Cohen BE, Whooley MA. Depressive symptoms, health behaviors, and subsequent inflammation in patients with coronary heart disease: prospective findings from the Heart and Soul Study. *Am J Psychiatry*. 2011;168(9):913-20.
28. Rommel J, Simpson R, Mounsey JP, Chung E, Schwartz J, Pursell I, et al. Effect of body mass index, physical activity, depression, and educational attainment on high-sensitivity C-reactive protein in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2013;111(2):208-12.
29. Hamer M, Molloy GJ, Oliveira C, Damatkos P. Persistent depressive symptomatology and inflammation: to what extent do health behaviours and weight control mediate this relationship. *Brain Behav Immun*. 2009;23(4):413-8.
30. Ockene IS, Matthews CE, Rifai N, Ridker PM, Reed G, Stanek E. Variability and classification accuracy of serial high-sensitivity C-reactive protein measurements in healthy adults. *Clin Chem*. 2001;47(3):444-50.

Prejuízo da Resistência Vascular Periférica durante o Exercício Físico Isométrico em Indivíduos Normotensos Filhos de Hipertensos

Peripheral Vascular Resistance Impairment during Isometric Physical Exercise in Normotensive Offspring of Hypertensive Parents

Natália Portela,¹ Josária Ferraz Amaral,¹ Pedro Augusto de Carvalho Mira,¹ Livia Victorino de Souza,² Daniel Godoy Martinez,¹ Mateus Camaroti Laterza¹

Unidade de Investigação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício – Faculdade de Educação Física e Desportos – Universidade Federal de Juiz de Fora,¹ Juiz de Fora, MG; Disciplina de Nefrologia – Faculdade de Medicina – Universidade Federal de São Paulo,² São Paulo, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: O histórico familiar para hipertensão arterial está relacionado a anormalidades vasculares e autonômicas, bem como disfunções no comportamento neuro-hemodinâmico durante o exercício físico.

Objetivo: Testar a hipótese de que indivíduos normotensos com histórico familiar de hipertensão arterial apresentam resposta prejudicada da resistência vascular periférica durante o exercício físico.

Métodos: Foram avaliados 37 normotensos de ambos os sexos, sedentários, eutróficos e não tabagistas, sendo 23 com histórico familiar positivo (HF+, 24 ± 3 anos) e 14 com histórico familiar negativo (HF-, 27 ± 5 anos) para hipertensão arterial. Foram identificados pressão arterial, frequência cardíaca (DIXTAL®), fluxo sanguíneo muscular do antebraço e resistência vascular periférica local (Hokanson®) por 3 minutos durante o repouso e, em seguida, 3 minutos durante exercício isométrico de preensão palmar a 30% da contração voluntária máxima (Jamar®).

Resultados: Em repouso, os grupos HF+ e HF- apresentaram valores semelhantes de pressão arterial média (83 ± 7 mmHg versus 83 ± 5 mmHg, $p = 0,96$), frequência cardíaca (69 ± 8 bpm versus 66 ± 7 bpm, $p = 0,18$), fluxo sanguíneo muscular (3 ± 1 mL/min/199 mL versus 2,7 ± 1 mL/min/100 mL, $p = 0,16$) e resistência vascular periférica (30 ± 9 unidades versus 34 ± 9 unidades, $p = 0,21$), respectivamente. Durante o exercício, HF+ e HF- mostraram aumento significativo e semelhante da pressão arterial média ($\Delta = 15 \pm 7$ mmHg versus 14 ± 7 mmHg, $p = 0,86$), frequência cardíaca ($\Delta = 12 \pm 8$ bpm versus 13 ± 7 bpm, $p = 0,86$) e fluxo sanguíneo muscular ($\Delta = 0,8 \pm 1,2$ mL/min/100 mL versus $1,4 \pm 1,1$ mL/min/100 mL, $p = 0,25$), respectivamente. Entretanto, no grupo HF+ não houve redução significativa da resistência vascular periférica durante o exercício, fato que ocorreu no grupo HF- ($\Delta = -0,4 \pm 8,6$ unidades versus $-7,2 \pm 6,3$ unidades, $p = 0,03$).

Conclusão: Indivíduos normotensos com histórico familiar de hipertensão arterial apresentam resposta prejudicada da resistência vascular periférica durante o exercício físico. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(2):110-116)

Palavras-chave: Resistência Vascular; Exercício; Seleção de Pacientes; Hipertensão; Hereditariedade.

Abstract

Background: A family history of hypertension is associated with vascular and autonomic abnormalities, as well as an impaired neurohemodynamic response to exercise.

Objective: To test the hypothesis that normotensive individuals with a family history of hypertension present an impaired peripheral vascular resistance response to exercise.

Methods: The study included 37 normotensive volunteers of both sexes who were sedentary, eutrophic, and nonsmokers, comprising 23 with (FH+; 24 ± 3 years) and 14 without (FH-; 27 ± 5 years) a family history of hypertension. Blood pressure, heart rate (DIXTAL®), forearm blood flow (Hokanson®), and peripheral vascular resistance were simultaneously measured for 3 minutes during rest and, subsequently, for 3 minutes during an isometric exercise at 30% of maximal voluntary contraction (Jamar®).

Results: At rest, the FH+ and FH- groups present similar mean blood pressure (83 ± 7 versus 83 ± 5 mmHg, $p = 0.96$), heart rate (69 ± 8 bpm versus 66 ± 7 bpm, $p = 0.18$), forearm blood flow (3 ± 1 mL/min/100 mL versus 2.7 ± 1 mL/min/100 mL, $p = 0.16$), and peripheral vascular resistance (30 ± 9 units versus 34 ± 9 units, $p = 0.21$), respectively. Both groups showed a significant and similar increase in mean blood pressure ($\Delta = 15 \pm 7$ mmHg versus 14 ± 7 mmHg, $p = 0.86$), heart rate ($\Delta = 12 \pm 8$ bpm versus 13 ± 7 bpm, $p = 0.86$), and forearm blood flow ($\Delta = 0.8 \pm 1.2$ mL/min/100 mL versus 1.4 ± 1.1 mL/min/100 mL, $p = 0.25$), respectively, during exercise. However, individuals in the FH+ group showed no reduction in peripheral vascular resistance during exercise, which was observed in the FH- group ($\Delta = -0.4 \pm 8.6$ units versus -7.2 ± 6.3 units, $p = 0.03$).

Conclusion: Normotensive individuals with a family history of hypertension present an impaired peripheral vascular resistance response to exercise. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(2):110-116)

Keywords: Vascular Resistance; Exercise; Patient Selection; Hypertension; Heredity.

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

Correspondência: Natália Portela Pereira •

Universidade Federal de Juiz de Fora – Faculdade de Educação Física e Desportos. Campus Universitário, S/N. CEP 36036-900, Martelos, Juiz de Fora, MG – Brasil

E-mail: natportela_jf@hotmail.com

Artigo recebido em 30/09/2016, revisado em 09/01/2017, aceito em 18/01/2017

DOI: 10.5935/abc.20170096

Introdução

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é um fator de risco independente para morbidade e mortalidade cardiovascular, afetando aproximadamente 32,5% da população brasileira.^{1,2} Portanto, a prevenção primária tem sido recomendada para os indivíduos com risco aumentado para o desenvolvimento de HAS, dentre os quais se destacam os indivíduos com histórico familiar positivo para a doença.¹

Estudos demonstram que indivíduos normotensos filhos de pai e/ou mãe hipertensos possuem risco aumentado para o desenvolvimento de HAS.³⁻⁵ Wang et al.³ investigaram o impacto do histórico familiar para HAS no risco de desenvolvimento desta doença em 1160 homens normotensos durante 54 anos de seguimento. No estudo, os riscos relativos de desenvolvimento de HAS foram de 1,5, 1,8 e 2,4 entre indivíduos que possuíam, respectivamente, somente a mãe, somente o pai e ambos os progenitores hipertensos comparativamente aos indivíduos cujos pais eram normotensos.⁵

A razão para a maior suscetibilidade de desenvolvimento de HAS entre descendentes de hipertensos não está completamente elucidada. Entretanto, anormalidades vasculares^{6,7} e autonômicas,⁸⁻¹⁰ presentes nessa população mesmo antes das alterações nos níveis pressóricos, têm sido consideradas relevantes no surgimento desta patologia.

De fato, estudos têm demonstrado atividade nervosa simpática aumentada tanto em repouso quanto durante exercício físico em filhos de hipertensos quando comparados a filhos de normotensos.^{9,10} Do mesmo modo, foram observados em indivíduos com histórico familiar de HAS, redução da biodisponibilidade de óxido nítrico^{11,12} e níveis elevados de endotelina,^{10,12,13} substâncias vasodilatadora e vasoconstritora derivadas do endotélio, respectivamente.

Durante o exercício físico, o aumento do fluxo sanguíneo muscular, que ocorre em resposta ao aumento das necessidades metabólicas, é dependente de mecanismos vasodilatadores, sobretudo fatores endoteliais e metabólicos produzidos no músculo exercitado, os quais sobrepujam os mecanismos vasoconstritores.¹⁴ Todavia, mecanismos vasoconstritores exacerbados, como a hiperatividade simpática, podem prejudicar os mecanismos vasodilatadores durante o exercício.¹⁴ Assim, devido às alterações endoteliais e resposta exacerbada da atividade nervosa simpática muscular presentes em normotensos com histórico familiar de HAS, é possível que a resposta vasodilatadora dessa população esteja prejudicada durante o exercício físico. Neste sentido, o objetivo do presente estudo foi testar a hipótese de que indivíduos normotensos com histórico familiar de HAS apresentam resposta da resistência vascular periférica prejudicada durante o exercício físico.

Métodos

Amostra

A partir de um cálculo amostral realizado com base em uma diferença de resistência vascular periférica de 2,2 unidades entre as médias dos grupos com e sem histórico familiar para HAS,¹⁵ desvio padrão de 2 unidades, erros alfa de 5% e beta

de 20%, seriam necessários 14 indivíduos em cada grupo. Assim, a amostra foi constituída por 37 voluntários, subdivididos de acordo com o histórico familiar de HAS entre os pais em um grupo com histórico familiar positivo (HF+, n = 23) e outro com histórico familiar negativo (HF-, n = 14).

O histórico familiar positivo de HAS foi definido como pai, mãe ou ambos com diagnóstico de HAS, o qual foi avaliado por meio de questionário. O histórico familiar negativo foi definido como ausência de HAS (pressão arterial menor que 140 X 90 mmHg) ou diagnóstico de doença cardiovascular em ambos os pais, também avaliado por meio de questionário.

Como critérios de inclusão, foram adotados idade entre 18 e 40 anos, pressão arterial sistólica menor que 140 mmHg, pressão arterial diastólica menor que 90 mmHg e não envolvimento em exercícios físicos sistematizados por no mínimo 6 meses antes da pesquisa. Não foram incluídos indivíduos obesos, com doenças cardiometabólicas, tabagistas ou em tratamento com drogas que pudessem interferir no sistema cardiovascular, bem como os indivíduos com qualquer prejuízo osteomioarticular que pudesse interferir na realização do protocolo de exercício. Não foram também incluídos indivíduos cujos pais apresentassem diagnóstico para qualquer doença além da HAS.

Após esclarecimento prévio e concordância, todos os voluntários assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Humana do HU/UFJF sob o parecer nº 0119/2010.

Medidas e procedimentos

Antropometria

Para medir a massa corporal e estatura dos participantes, foram utilizados, respectivamente, balança com precisão de 0,1 kg e estadiômetro escalonado com precisão de 0,5 cm acoplado à mesma (Líder®, Brasil). No momento da avaliação, os voluntários trajavam roupas leves e estavam descalços. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado dividindo-se a massa corporal pela estatura ao quadrado (kg/m^2). A circunferência da cintura foi mensurada com uma fita métrica inextensível (Cescorf®) com precisão de 0,1 cm. Todas as variáveis acima foram aferidas segundo os critérios estabelecidos pelo *American College of Sports Medicine*.¹⁶

Pressão arterial e frequência cardíaca

A pressão arterial foi aferida no membro inferior direito pelo método automático oscilométrico, por meio do monitor multiparamétrico DIXTAL®, modelo 2023.¹⁷ A frequência cardíaca foi registrada continuamente por meio de cinco eletrodos cutâneos, posicionados de acordo com a derivação padrão fornecida pelo cabo de cinco vias do mesmo monitor multiparamétrico.¹⁷

Fluxo sanguíneo muscular do antebraço e resistência vascular periférica local

O fluxo sanguíneo muscular do antebraço foi avaliado pela técnica de pletismografia de oclusão venosa com

o pletismógrafo Hokanson® (Bellevue, WA, EUA). O voluntário era posicionado em decúbito dorsal com o antebraço não dominante elevado acima do nível do coração para garantir adequada drenagem venosa.

Um tubo silástico preenchido com mercúrio, conectado ao transdutor de baixa pressão e ao pletismógrafo, era colocado ao redor do antebraço do voluntário, a 5 cm de distância da articulação úmero-radial. Um manguito foi posicionado ao redor do punho e outro na parte superior do braço do voluntário. O manguito posicionado no punho foi insuflado a um nível pressórico suprassistólico (200 mmHg) 1 minuto antes de se iniciar as medidas e foi mantido insuflado durante todo o procedimento. Em intervalos de 15 segundos, o manguito posicionado no braço era insuflado a um nível pressórico supravenoso (60 mmHg) pelo período de 7 a 8 segundos e, em seguida, desinsuflado rapidamente e mantido pelo mesmo período de tempo. Esse procedimento totalizou 4 ciclos por minuto.

O aumento da tensão no tubo silástico refletiu o aumento de volume do antebraço e, de forma indireta, o aumento do fluxo sanguíneo muscular do antebraço, reportado em mL/min/100 mL. O sinal da onda de fluxo sanguíneo muscular do antebraço foi adquirido em tempo real em um computador por meio do programa *Non Invasive Vascular Program 3*.

A resistência vascular periférica local foi calculada pela divisão da pressão arterial média pelo fluxo sanguíneo muscular do antebraço e reportada em unidades.

Protocolo de exercício físico isométrico

Para a avaliação das respostas da pressão arterial, da frequência cardíaca e do fluxo sanguíneo muscular do antebraço, foi utilizado um protocolo de exercício físico isométrico de preensão manual utilizando um dinamômetro (Jamar®, São Paulo, Brasil). Inicialmente, com o voluntário na posição supina, a força isométrica máxima de preensão manual foi calculada pela média de três tentativas de contração voluntária máxima (CVM) realizada no membro dominante. Posteriormente, foram realizadas medidas hemodinâmicas por 3 minutos durante o repouso e, em seguida, por 3 minutos durante o exercício isométrico a 30% da CVM.

Protocolo experimental

As avaliações foram realizadas no período da tarde no Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-CAS). Os voluntários foram instruídos a não ingerir álcool e/ou cafeína e não realizar atividades físicas vigorosas nas 24 horas antecedentes às avaliações, bem como a não ingerir alimentos gordurosos no dia da coleta de dados.

Os voluntários responderam à anamnese que contemplou os dados clínicos dos mesmos e de seus pais e foram submetidos à avaliação antropométrica. Após a avaliação da CVM, os voluntários permaneceram 10 minutos em repouso em posição supina e, em seguida, foi iniciado o registro simultâneo da frequência cardíaca, da pressão arterial e do fluxo sanguíneo do antebraço por 3 minutos durante o repouso e, em seguida, por 3 minutos durante o exercício isométrico de preensão manual.

Análise estatística

Os dados estão apresentados como média \pm desvio padrão da média ou como mediana e intervalo interquartil. Para verificar se os dados apresentavam distribuição normal, utilizou-se o teste de Shapiro-Wilk. Foi também verificado o pressuposto de homogeneidade de variância pelo teste de Levene. As possíveis diferenças relacionadas às características dos grupos foram verificadas por meio do teste *t* de Student não pareado para os dados que apresentaram distribuição normal e homogeneidade de variância e U de Mann-Whitney para as variáveis que violaram esses pressupostos. A distribuição dos sexos entre os grupos é apresentada em valores absolutos e percentuais. O teste do qui-quadrado foi empregado para verificar uma possível diferença quanto às proporções dos sexos entre os grupos.

Para testar possíveis diferenças entre os grupos nas respostas hemodinâmicas (deltas) durante o protocolo, foi utilizada a análise de variância de dois fatores para medidas repetidas (ANOVA fatorial 2 X 4, intra- e intersujeitos; grupo X tempo de exercício). O teste de Mauchly foi realizado e a correção de Greenhouse-Geisser foi aplicada nos casos em que a esfericidade foi violada. Os efeitos principais e os de interação (grupo X tempo) foram analisados com ajuste do intervalo de confiança por Bonferroni. Para mensuração do “tamanho do efeito” adotou-se *eta-squared statistics* (η^2), com posterior classificação de sua força segundo os valores de 0,01, 0,06 e maior que 0,15, como força pequena, média e grande, respectivamente.¹⁸

Todas as análises estatísticas foram realizadas com o software IBM SPSS® 20 for Windows (Chicago, IL, EUA). A significância estatística adotada foi de $p < 0,05$.

Resultados

As características demográficas e antropométricas dos grupos HF+ e HF- estão descritas na Tabela 1. Não foram observadas diferenças quanto à idade, sexo, peso, estatura, IMC, circunferência da cintura e CVM entre ambos os grupos. Além disso, os grupos foram semelhantes em relação à pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, pressão arterial média, frequência cardíaca, variação percentual do fluxo sanguíneo muscular e resistência vascular do antebraço (Tabela 2).

Durante o exercício físico, as respostas das pressões arteriais sistólica, diastólica e média, assim como da frequência cardíaca e do fluxo sanguíneo muscular do antebraço foram semelhantes entre os grupos. Por outro lado, ao longo dos 3 minutos de exercício físico, a resistência vascular do antebraço reduziu significativamente apenas no grupo HF- (Tabela 3). A força do efeito da interação entre os fatores grupo e tempo para essa variável foi considerada média ($\eta^2 = 0,10$).

Discussão

O achado deste estudo indica que indivíduos normotensos filhos de pais hipertensos, quando comparados aos seus pares filhos de normotensos, apresentam disfunção vascular, caracterizada pela ausência de queda da resistência vascular

Tabela 1 – Características demográficas e antropométricas dos grupos HF+ e HF-

Variáveis*	HF+ (n = 23)	HF- (n = 14)	Valor de p
Idade (anos)	24 ± 3	27 ± 5	0,09
Sexo masculino (%)	5 (21,7%)	7 (50,0%)	0,07
Peso (kg)	64 ± 11	69 ± 13	0,17
Estatura (m)	1,67 (1,57 – 1,77)	1,64 (1,47 – 1,81)	0,68
IMC (kg/m ²)	23 ± 3	24 ± 3	0,24
Circunferência da cintura (cm)	74 ± 9	79 ± 11	0,13
CVM (kgf)	35,4 ± 9,5	41,3 ± 11,4	0,10

Valores: média ± desvio padrão da média para idade, peso, IMC, circunferência da cintura e CVM; mediana e intervalo interquartil para estatura; valor absoluto e percentual para sexo masculino; IMC: índice de massa corpórea; CVM: contração voluntária máxima.

Tabela 2 – Comparações das variáveis hemodinâmicas de repouso entre os grupos HF+ e HF-

Variáveis	HF+ (n = 23)	HF- (n = 14)	Valor de p
PAS (mmHg)	122 ± 11	121 ± 8	0,69
PAD (mmHg)	64 ± 5	65 ± 5	0,72
PAM (mmHg)	83 ± 7	83 ± 5	0,96
FC (bpm)	69 ± 8	66 ± 7	0,18
FSM (mL/min/100 mL)	3,0 ± 0,9	2,7 ± 0,9	0,16
RVA (unidades)	30 ± 9	34 ± 9	0,21

Valores: média ± desvio padrão da média; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão arterial média; FC: frequência cardíaca; FSM: variação do fluxo sanguíneo muscular para o antebraço; RVA: resistência vascular do antebraço.

periférica durante o exercício físico. Vale ressaltar que os grupos foram compostos por indivíduos sedentários, não tabagistas e com características demográficas, antropométricas e hemodinâmicas de repouso semelhantes.

Embora exista um grande número de estudos acerca das alterações cardiovasculares em indivíduos com histórico familiar de HAS, encontramos apenas um estudo cujo objetivo foi avaliar a capacidade vasodilatadora dessa população durante o exercício físico. Tal estudo, conduzido por Borghi et al.,¹⁹ também demonstrou capacidade vasodilatadora comprometida durante exercício físico isométrico de preensão manual de moderada intensidade em participantes normotensos com histórico familiar positivo para HAS. No entanto, o estudo não relatou o controle de variáveis que influenciam o comportamento vascular durante o exercício físico, como tabagismo, nível de atividade física, IMC, presença de doenças cardiometabólicas e uso de medicamentos vasoativos,²⁰ as quais foram controladas no presente estudo. Portanto, com essa investigação, expandimos o conhecimento sobre a função vascular durante o exercício físico em indivíduos normotensos filhos de hipertensos.

Além disso, a incapacidade dos indivíduos com histórico familiar de HAS de reduzir a resistência vascular periférica também foi demonstrada durante o pico de hiperemia reativa,^{6,7} manobra que, embora desencadeada por mecanismos distintos, apresenta resposta vasodilatadora correlacionada à resposta desencadeada pelo exercício.^{21,22}

Durante o exercício físico, o fluxo sanguíneo muscular depende do equilíbrio entre as forças dilatadoras e as constritoras. Neste sentido, a exacerbação da atividade nervosa simpática e alterações funcionais na regulação endotelial têm sido apontadas como importantes mecanismos vasoconstritores responsáveis pela maior resistência vascular periférica observada durante o exercício em indivíduos com histórico de HAS.¹² De fato, tem sido reportada maior atividade nervosa simpática muscular em filhos de hipertensos quando comparados a filhos de normotensos durante exercício isométrico de preensão manual, avaliada de forma direta por meio da técnica de microneurografia.^{9,23} Além disso, foram observados níveis séricos elevados de norepinefrina tanto no repouso quanto durante o exercício de preensão manual em indivíduos com histórico familiar positivo de HAS em relação aos indivíduos com histórico negativo dessa patologia.¹⁰ Esses fatores podem explicar os resultados do presente estudo relativos à resistência vascular periférica durante o exercício físico.

No que se refere à função endotelial, McAllister et al.¹¹ não observaram diferenças na vasodilatação dependente e independente do endotélio, avaliada por meio da curva dose-resposta induzida por acetilcolina e nitroprussiato de sódio, respectivamente, entre jovens saudáveis com e sem histórico familiar de HAS. No entanto, os referidos autores verificaram resposta vasoconstritora atenuada ao NG-monometil-L-arginina (L-NMMA), substância inibidora da óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) nos filhos de pais

Tabela 3 – Respostas hemodinâmicas (deltas absolutos) durante o exercício isométrico

Variável	Exercício Isométrico			F	Efeito interação	p ²
	1º min	2º min	3º min			
PAS (mmHg)						
HF+	1 ± 4	16 ± 8*	16 ± 10*	0,201	0,703	0,006
HF-	0 ± 4	7 ± 7*	15 ± 10*			
PAD (mmHg)						
HF+	3 ± 3*	9 ± 6*	15 ± 8*	0,234	0,753	0,007
HF-	3 ± 4*	8 ± 6*	14 ± 7*			
PAM (mmHg)						
HF+	3 ± 3*	9 ± 5*	15 ± 7*	0,098	0,863	0,003
HF-	2 ± 3*	8 ± 6*	14 ± 7*			
FC (bpm)						
HF+	4 ± 5*	9 ± 6*	12 ± 8*	0,169	0,858	0,005
HF-	5 ± 6*	10 ± 7*	13 ± 7*			
FSM (mL/min/100 mL)						
HF+	0,5 ± 0,8	0,6 ± 1,0*	0,8 ± 1,2*	1,409	0,251	0,039
HF-	0,8 ± 0,9*	1,2 ± 1,0*	1,4 ± 1,1*			
RVA (unidades)						
HF+	-2,1 ± 4,6	-2,1 ± 5,0	-0,4 ± 8,6	3,777	0,030	0,97
HF-	-7,2 ± 6,4*	-7,9 ± 5,0*	-7,2 ± 6,3*			

Valores: média ± desvio padrão da média; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão arterial média; FC: frequência cardíaca; FSM: variação do fluxo sanguíneo muscular para o antebraço; RVA: resistência vascular do antebraço; * Diferença significativa em relação ao repouso ($p < 0,05$; ANOVA).

hipertensos, demonstrando prejuízo na liberação basal de óxido nítrico nessa população. Adicionalmente, Ciolac et al.¹² avaliaram mulheres com histórico familiar de HAS e observaram, tanto no repouso quanto durante teste máximo incremental em esteira, níveis reduzidos de nitrito e nitrato, produtos finais da degradação do óxido nítrico, o que também sugere redução da produção/biodisponibilidade desse importante vasodilatador.

Além da redução da biodisponibilidade do óxido nítrico, níveis elevados de endotelina, substância vasoconstritora derivada do endotélio, também têm sido observados em filhos de hipertensos quando comparados a descendentes de normotensos, tanto durante exercício de prensão manual,^{10,13} quanto durante teste incremental em esteira.¹² Desta forma, pode-se supor que a maior resistência vascular observada em filhos de hipertensos durante o exercício pode estar relacionada, pelo menos em parte, à redução na produção endotelial de substâncias vasodilatadoras e à elevação na produção de substâncias vasoconstritoras.

A piora na função vascular está associada ao desenvolvimento de aterosclerose e eventos cardiovasculares futuros.²⁴ Além disso, assim como o aumento de tônus simpático, a disfunção vascular está envolvida no desenvolvimento da HAS e pode estar relacionada à maior predisposição dos filhos de hipertensos em desenvolver essa patologia.¹²

Neste estudo, as respostas da pressão arterial e da frequência cardíaca durante o exercício foram semelhantes entre os grupos. Além disso, os grupos apresentaram resposta fisiológica de aumento dessas variáveis ao longo do teste. Nossos resultados reproduzem os de outros autores,^{9,10,25} os quais também observaram respostas semelhantes da pressão arterial e da frequência cardíaca durante exercício físico de prensão manual. Por outro lado, o estudo de Greaney et al.²³ observou resposta exacerbada da pressão arterial média durante exercício físico em mulheres jovens com histórico positivo para HAS. Os diferentes resultados encontrados podem estar relacionados às características da população estudada. A amostra do presente estudo foi composta por indivíduos sedentários de ambos os sexos, enquanto que a amostra do estudo de Greaney et al.²³ foi composta por mulheres sedentárias e ativas. Vale ressaltar que os estudos que investigaram níveis pressóricos durante exercícios físicos que envolviam grandes grupos musculares, tais como exercício em cicloergômetro^{26,27} e exercício isocinético de extensão do joelho,⁸ observaram maiores níveis pressóricos nos filhos de hipertensos em relação aos filhos de normotensos, sugerindo que a maior quantidade de massa muscular envolvida poderia estar relacionada às respostas cardiovasculares hiper-reativas observadas nessa população durante esses tipos de exercícios.

Este estudo demonstrou que jovens saudáveis e sem fatores de risco cardiovascular, à exceção do histórico familiar de HAS, apresentam vasodilatação prejudicada durante o exercício. O aumento da resistência vascular periférica durante o exercício físico pode justificar, pelo menos em parte, a hiper-reatividade pressórica de indivíduos normotensos durante o exercício físico. Já foi documentado que a exacerbada resposta da pressão arterial durante o teste de esforço associada à maior resistência vascular periférica total,^{28,29} é fator prognóstico para eventos cardiovasculares e mortalidade em homens de meia-idade³⁰ e hipertensos,²⁹ além de estar relacionada ao remodelamento cardíaco em pré-hipertensos.²⁸ No entanto, até o presente momento, não existem trabalhos longitudinais desenhados com a intenção de investigar a aplicação prognóstica do comportamento vascular em filhos de hipertensos durante o exercício físico e o possível desenvolvimento da doença hipertensiva.

Assim, os resultados deste estudo ressaltam a importância de intervenção de caráter preventivo com medidas que visem reduzir a resistência vascular e, conseqüentemente, atuar na prevenção da HAS nessa população. Nesse sentido, o exercício físico tem sido apontado como importante estratégia de prevenção da HAS em descendentes de hipertensos,³ tendo em vista os resultados benéficos do treinamento sobre fatores patofisiológicos envolvidos no surgimento dessa patologia, tais como a hiperatividade simpática e a disfunção vascular³¹ que, frequentemente, estão presentes nos indivíduos suscetíveis, mesmo antes da elevação dos níveis pressóricos.

Limitações

Este estudo tem limitações que devem ser mencionadas. O diagnóstico de HAS dos pais dos voluntários foi relatado pelos próprios voluntários (autorrelato). Apesar do autorrelato ter sido utilizado em muitos estudos,^{6,23,32} futuras pesquisas devem incluir avaliação médica detalhada dos pais. Adicionalmente, as mulheres deste estudo não foram avaliadas no mesmo período do ciclo menstrual, fato que também pode se configurar uma limitação deste trabalho. No entanto, Jarvis et al.³³ e Carter et al.³⁴ não observaram em mulheres jovens, influência

da fase do ciclo ovariano sobre a atividade nervosa simpática, frequência cardíaca e pressão arterial durante exercício de preensão manual e estresse mental, respectivamente.

Conclusão

Conclui-se que jovens normotensos filhos de hipertensos apresentam vasodilatação prejudicada durante o exercício físico isométrico.

Agradecimentos

Agradecemos ao Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora pela disponibilização do espaço para a realização dessa pesquisa e aos voluntários, pela contribuição.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Portela N, Souza LV, Laterza MC; Obtenção de dados: Portela N, Souza LV; Análise e interpretação dos dados: Portela N, Amaral JF, Mira PAC, Martinez DG, Laterza MC; Análise estatística: Amaral JF; Redação do manuscrito: Portela N, Amaral JF; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Portela N, Amaral JF, Mira PAC, Souza LV, Martinez DG, Laterza MC.

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 do trabalho de conclusão de curso de especialização de Natália Portela pela Universidade Federal de Juiz de Fora.

Referências

1. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Departamento de Hipertensão Arterial. VI Diretrizes brasileiras de hipertensão. *Rev Bras Hipertens*. 2010;17(1):1-64.
2. Villela PB, Klein CH, Oliveira GM. Trends in mortality from cerebrovascular and hypertensive diseases in Brazil between 1980 and 2012. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(1):26-32.
3. Shook RP, Lee DC, Sui X, Prasad V, Hooker SP, Church TS, et al. Cardiorespiratory fitness reduces the risk of incident hypertension associated with a parental history of hypertension. *Hypertension*. 2012;59(6):1220-4.
4. Mitsumata K, Saitoh S, Ohnishi H, Akasaka H, Miura T. Effects of parental hypertension on longitudinal trends in blood pressure and plasma metabolic profile mixed-effects model analysis. *Hypertension*. 2012;60(5):1124-30.
5. Wang NY, Young JH, Meoni LA, Ford DE, Erlinger TP, Klag MJ. Blood pressure change and risk of hypertension associated with parental hypertension: the Johns Hopkins Precursors Study. *Arch Intern Med*. 2008;168(6):643-8.
6. Boutcher YN, Hopp JP, Boutcher SH. Acute effect of a single bout of aerobic exercise on vascular and baroreflex function of young males with a family history of hypertension. *J Hum Hypertens*. 2011;25(5):311-9.
7. Bond V Jr, Franks BD, Tearney RJ, Wood B, Melendez LA, Johnson L, et al. Exercise blood pressure response and skeletal muscle vasodilator capacity in normotensives with positive and negative family history of hypertension. *J Hypertens*. 1994;12(3):285-90.
8. Francica JV, Heeren MV, Tubaldini M, Sartori M, Mostarda C, Araujo RC, et al. Impairment on cardiovascular and autonomic adjustments to maximal isometric exercise tests in offspring of hypertensive parents. *Eur J Prev Cardiol*. 2013;20(3):480-5.

9. Lopes HF, Consolim-Colombo FM, Barreto-Filho JA, Riccio GM, Negrão CE, Krieger EM. Increased sympathetic activity in normotensive offspring of malignant hypertensive parents compared to offspring of normotensive parents. *Braz J Med Biol Res.* 2008;41(10):849-53.
10. Mangieri E, Tanzilli G, Barilla F, Ciavolella M, Puddu P, De Angelis C, et al. Handgrip increases endothelin-1 secretion in normotensive young male offspring of hypertensive parents. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31(6):1362-6.
11. McAllister AS, Atkinson AB, Johnston GD, Hadden DR, Bell PM, McCance DR. Basal nitric oxide production is impaired in offspring of patients with essential hypertension. *Clin Sci.* 1999;97(2):141-7.
12. Ciolac EG, Bocchi EA, Bortolotto LA, Carvalho VO, Greve JM, Guimarães GV. Haemodynamic, metabolic and neuro-humoral abnormalities in young normotensive women at high familial risk for hypertension. *J Hum Hypertens.* 2010;24(12):814-22.
13. Tanzilli G, Barilla F, Pannitteri G, Greco C, Comito C, Schiariti M, et al. Exercise training counteracts the abnormal release of plasma endothelin-1 in normal subjects at risk for hypertension. *Ital Heart J.* 2003;4(2):107-12.
14. Fadel PJ. Reflex control of the circulation during exercise. *Scand J Med Sci Sports.* 2015;25(S4):74-82.
15. Miller SB, Ditto B. Exaggerated sympathetic nervous system response to extended psychological stress in offspring of hypertensives. *Psychophysiology.* 1991;28(1):103-13.
16. American College of Sports Medicine. *Diretrizes do ACSM para os testes de esforço e sua prescrição.* 7ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007.
17. Mano GM, Souza VS, Pierin AM, Lima JC, Ignes EC, Ortega KC, et al. Assessment of the DIXTAL DX-2710 automated oscillometric device for blood pressure measurement with the validation protocols of the British Hypertension Society (BHS) and the Association for the Advancement of Medical Instrumentation (AAMI). *Arq Bras Cardiol.* 2002;79(6):606-10.
18. Cohen, J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences.* 2nd ed. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates; 1988.
19. Borghi C, Costa FV, Boschi S, Ambrosioni E. Impaired vasodilator capacity and exaggerated pressor response to isometric exercise in subjects with family history of hypertension. *Am J Hypertens.* 1988;1(3 Pt 3):106S-9S.
20. Lundberg JO, Gladwin MT, Weitzberg E. Strategies to increase nitric oxide signalling in cardiovascular disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2015;14(9):623-41.
21. Gaenger H, Neumayr G, Marschang P, Sturm W, Kirchmair R, Patsch JR. Flow-mediated vasodilation of the femoral and brachial artery induced by exercise in healthy nonsmoking and smoking men. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(5):1313-9.
22. Pyke KE, Jazuli F. Impact of repeated increases in shear stress via reactive hyperemia and handgrip exercise: no evidence of systematic changes in brachial artery FMD. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011;300(3):H1078-89.
23. Greaney JL, Matthews EL, Wenner MM. Sympathetic reactivity in young women with a family history of hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015;308(8):H816-22.
24. Roque FR, Hernanz R, Salaices M, Briones AM. Exercise training and cardiometabolic diseases: focus on the vascular system. *Curr Hypertens Rep.* 2013;15(3):204-14.
25. Lopes HF, Bortolotto LA, Szlejf C, Kamitsuji CS, Krieger EM. Hemodynamic and metabolic profile in offspring of malignant hypertensive parents. *Hypertension.* 2001;38(3 Pt 2):616-20.
26. Bond V, Millis RM, Adams RG, Williams D, Obisesan TO, Oke LM, et al. Normal exercise blood pressure response in African-American women with parental history of hypertension. *Am J Med Sci.* 2004;328(2):78-83.
27. Deyanov C, Vangelova K. Blood pressure response to exercise test and serum lipids in normotensive men with positive family history of hypertension. *Cent Eur J Public Health.* 2006;14(4):186-8.
28. Fazio S, Palmieri EA, Izzo R, Affuso F, Romano M, Riccio G, et al. An exaggerated systolic blood pressure response to exercise is associated with cardiovascular remodeling in subjects with prehypertension. *Ital Heart J.* 2005;6(11):886-92.
29. Fagard RH, Pardaens K, Staessen JA, Thijs L. Prognostic value of invasive hemodynamic measurements at rest and during exercise in hypertensive men. *Hypertension.* 1996;28(1):31-6.
30. Filipovský J, Ducimetière P, Safar, ME. Prognostic significance of exercise blood pressure and heart rate in middle-aged men. *Hypertension.* 1992;20(3):333-9.
31. Ciolac EG, Bocchi EA, Bortolotto LA, Carvalho VO, Greve JM, Guimarães GV. Effects of high-intensity aerobic interval training vs. moderate exercise on hemodynamic, metabolic and neuro-humoral abnormalities of young normotensive women at high familial risk for hypertension. *Hypertens Res.* 2010;33(8):836-43.
32. Goldberg M, Boutcher S, Boutcher Y. The effect of 4 weeks of aerobic exercise on vascular and baroreflex function of young men with a family history of hypertension. *J Hum Hypertens.* 2012; 26(11):644-9.
33. Jarvis SS, VanGundy TB, Galbreath MM, Shibata S, Okazaki K, Reelick MF, et al. Sex differences in the modulation of vasomotor sympathetic outflow during static handgrip exercise in healthy young humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2011;301(1):R193-200.
34. Carter JR, Lawrence JE. Effects of the menstrual cycle on sympathetic neural responses to mental stress in humans. *J Physiol.* 2007;585(2):635-41.

Efeito Vascular do Diterpeno Esclareol em Aortas Torácicas de Ratos Normotensos e Hipertensos

The Diterpene Sclareol Vascular Effect in Normotensive and Hypertensive Rats

Debora Ribeiro Campos, Andrea Carla Celotto, Agnes Afrodite S. Albuquerque, Luciana Garros Ferreira, Ariadne Santana e Neves Monteiro, Eduardo Barbosa Coelho, Paulo Roberto Barbosa Evora

Universidade de São Paulo, São Paulo, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: O diterpeno Esclareol tem ação antimicrobiana, efeitos citotóxicos e citostáticos e atividades antitumorais. No entanto, pesquisas sobre o sistema cardiovascular são escassas.

Objetivo: Este estudo foi desenvolvido para investigar os mecanismos envolvidos no efeito cardiovascular de Esclareol em ratos normotensos e hipertensos.

Métodos: A hipertensão arterial foi promovida utilizando modelo de 2 clones de 1-clipe em ratos. O efeito do esclareol sobre a pressão arterial foi realizado utilizando três doses (10, 20 e 40 mg/kg). As curvas dose-resposta cumulativas para Esclareol foram determinadas para anéis aórticos endotélio-intactos e desprovidos de endotélio na presença ou ausência de L-NAME e ODQ. Os níveis de NOx foram medidos na amostra de plasma.

Resultados: A administração de Esclareol *in vivo* causou uma redução significativa na pressão sanguínea em ambos os grupos. *In vitro* o esclareol promoveu relaxamento na aorta, com endotélio, pré-contraído a Phe. Os inibidores da óxido nítrico sintase e da guanilato ciclase solúvel foram tão eficientes quanto a remoção do endotélio, na inibição do relaxamento induzido por Esclareol. Por outra parte, não houve mudança de NOx. Além disso, por razões desconhecidas, o Sclareol não é seletivo para animais hipertensos.

Conclusão: 1) O diterpeno Esclareol apresentou efeitos hipotensores *in vivo* e vasodilatadores *in vitro*; 2). A análise de NO plasmático por quimioluminescência não mostrou diferença significativa entre os grupos e 3) O Esclareol exibe melhor efeito sobre os animais normotensos do que hipertensos para reduzir a pressão arterial. Conclui-se que os metabólitos de diterpenos seriam um protótipo de fonte promissora para o desenvolvimento de novos agentes na terapia cardiovascular. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(2):117-123)

Palavras-chave: Diterpenos / uso terapêutico; Ratos; Hipertensão; Anti-Infeciosos; Citotoxinas.

Abstract

Background: The diterpene Sclareol has antimicrobial action, cytotoxic and cytostatic effects and anti-tumor activities. However, researches on the cardiovascular system are scarce.

Objective: This study was designed to investigate the mechanisms involved in the Sclareol cardiovascular effect in normotensive and hypertensive rats.

Methods: The arterial hypertension was promoted using 2-kidneys 1-clip model in rats. The effect of sclareol on blood pressure was performed by using three dose (10, 20 and 40 mg/kg). Cumulative dose-response curves for Sclareol were determined for endothelium-intact and endothelium-denuded aortic rings in presence or absence of L-NAME and ODQ. The NOx levels were measure in the plasma sample.

Results: The Sclareol administration *in vivo* caused a significant reduction in blood pressure in both groups. *In vitro* the sclareol promoted relaxation in aorta, with endothelium, pre-contracted to Phe. The inhibitors of the nitric oxide synthase and soluble guanylate cyclase were as efficient as the removal of endothelium, in inhibiting the Sclareol-induced relaxation. Otherwise, it was no change of NOx. Also, for unknown reasons, the Sclareol is not selective for hypertensive animals.

Conclusion: 1) The diterpene Sclareol showed *in vivo* hypotensive and *in-vitro* vasodilator effects; 2).The chemiluminescence plasmatic NO analysis showed no significant difference between groups and 3) The Sclareol exhibit better effect on normotensive than hypertensive animals to reduce blood pressure. It is concluded that the diterpenes metabolites would be a promising source prototype for the development of new agents in the cardiovascular therapy. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(2):117-123)

Keywords: Diterpenes / therapeutic use; Rats; Hypertension; Anti-Infective Agents; Cytotoxins.

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

Correspondência: Paulo Roberto Barbosa Evora •

Rua Rui Barbosa, 367/15, CEP 14015-120, Centro, Ribeirão Preto, SP – Brasil

E-mail: prbevora@cardiol.br, prbevora@gmail.com

Artigo recebido em 07/07/2016, revisado em 21/11/2016, aceito em 24/01/2017

DOI: 10.5935/abc.20170086

Introdução

O reino vegetal tem contribuído de forma significativa para fornecer substâncias úteis no tratamento de doenças que afetam aos seres humanos. Neste contexto, os diterpenos são uma grande classe de metabólitos secundários produzidos pelas plantas e têm muitas atividades biológicas importantes.¹ Vários estudos observaram essas substâncias como uma fonte promissora de novas pistas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes para uso em terapia cardiovascular e mostraram que muitas classes diterpenoides exercem efeito significativo no sistema cardiovascular.²⁻⁵ Estes estudos sugerem que os metabólitos se classificam como um protótipo de fonte promissora para o desenvolvimento de novos agentes na terapia cardiovascular. Os diterpenos são sintetizados em plantas localizadas em plástidos, mas também podem ser sintetizados por certos insetos e organismos marinhos.

O diterpeno Esclareol (Figura 1) é extraído das inflorescências *Salvia sclarea* L., grama relativamente fácil de crescer e de alto rendimento.⁶ Estudos usando este composto mostraram sua ação antimicrobiana, efeitos citotóxicos e citostáticos sobre linhas celulares leucêmicas e atividades antitumorais.⁷⁻¹⁰ No entanto, estudos sobre este composto no sistema cardiovascular são escassos, ou talvez nunca tenha sido estudado. Por esse motivo, é crucial que essas investigações sejam realizadas, considerando que este composto é altamente disponível e seguro para testes. Portanto, este estudo foi desenvolvido para investigar os mecanismos envolvidos no efeito cardiovascular (in vitro e in vivo) do diterpeno Esclareol em ratos normotensos e hipertensos.

Métodos

Declaração ética e animais

Os procedimentos e políticas experimentais de manejo de animais foram revisados e aprovados pelo Comitê Institucional de Cuidados e Uso de Animais da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo e pela Diretiva da Comissão Europeia 2010/63/UE. Vinte ratos Wistar machos (180-220 g) foram alojados em condições laboratoriais normais

(ciclo de luz/escuridão de 12 h a 21°C) com acesso livre a alimentos e água. Os animais foram sorteados e divididos em dois grupos de 7 animais: normotensos e hipertensos para protocolos de pressão arterial e 6 animais de controle para protocolo de reatividade vascular. Os ratos do grupo hipertenso foram submetidos ao procedimento cirúrgico 2K1C para indução de hipertensão, enquanto os animais do grupo normotenso foram submetidos a cirurgia sham.

Drogas

Acetilcolina (ACh), 1H- [1,2,4] oxadiazole [4,3-a] quinoxalin-1-ona (ODQ), fenilefrina (Phe) e Esclareol foram adquiridos a Sigma Chemical Company (St. Louis, EUA). Foi obtido o éster metílico de N ω -nitro-L-arginina (L-NAME) de Calbiochem (San Diego, CA, EUA). Isoflurano de Abbott. Todos os sais utilizados para a preparação da solução de Krebs foram fornecidos pela Vetec Química Fina Ltda. Quase todos os fármacos foram preparados com água destilada, exceto para a indometacina (que foi dissolvida em etanol) e Esclareol (solubilizado em dimetilsulfóxido e diluído em etanol + água).

Indução da hipertensão

Os animais foram anestesiados com cetamina (50 mg/kg) e xilazina (10 mg/kg) por via intraperitoneal. Após a anestesia completa, os ratos foram submetidos à laparotomia: metade dos animais apresentou constrição parcial da artéria renal esquerda principal com clipe de prata com uma folga de 0,10 mm (Goldblatt et al.,¹¹) e metade deles tiveram a artéria renal esquerda principal isolada, mas não receberam o clipe (sham). Para monitorar o desenvolvimento da hipertensão, a PAS foi medida de forma não invasiva por meio de um manguito de cauda, uma vez por semana. (Kent Scientific Corporation, Connecticut, EUA).¹² Os ratos 2K1C foram considerados hipertensos se tivessem uma PAS \geq 160 mmHg na 3ª semana após os procedimentos cirúrgicos. Os ratos 2K1C com PAS < 160 mmHg à 3ª semana foram eutanizados. Os ratos sham constituíram o grupo normotensivo. Três semanas após a indução da hipertensão, os animais foram anestesiados e a artéria e veia femoral foram canuladas para medição contínua da pressão arterial sistólica (PAS) e administração de fármacos, respectivamente.

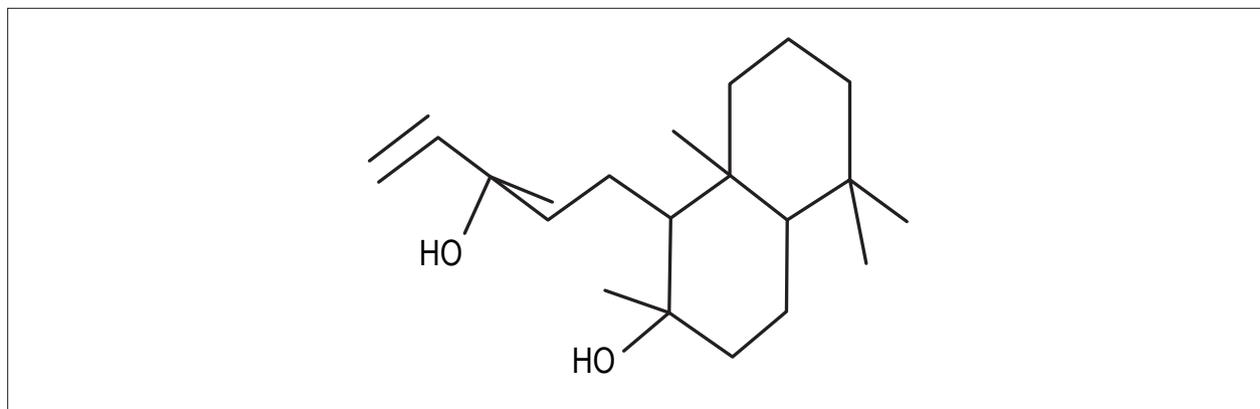


Figura 1 – Estrutura molecular do Esclareol.

Efeito do Esclareol sobre a pressão arterial sistólica

Após a anestesia (uretano, 2 g/kg, intraperitoneal), canulação vascular e período de estabilização (20 minutos) com registro contínuo de PAS em tempo real, três doses de Esclareol (10, 20 e 40 mg/kg) ou veículo (DMSO e água + etanol) foram administradas aos ratos normotensos e hipertensos. A administração do veículo foi realizada antes da curva esclareol nos dois grupos e porque não tínhamos diferença entre normotensos e hipertensos, misturamos então. Cada dose foi administrada num bolus intravenoso de 200 μ L e o intervalo entre duas doses consecutivas foi de 6 minutos (tempo necessário para o retorno da PAS para os valores basais). Para cada animal, a variação na pressão arterial sistólica (Δ PAS) foi calculada subtraindo a média dos valores mais baixos de PAS imediatamente após a administração de Esclareol da média dos valores basais de PAS antes do bolus de Esclareol. A monitorização da pressão arterial média foi medida utilizando MP System 100 A (BioPac System, Inc., Santa Bárbara, CA, EUA).

Reatividade vascular

Cinco ratos Wistar machos (280-300g) foram anestesiados com isoflurano inalatório, seguido de laparotomia para exsanguinação via aorta abdominal e toracotomia para colheita da aorta torácica. A aorta torácica foi cuidadosamente dissecada, confirmada como isenta de tecido conjuntivo, e imediatamente imersa em solução de Krebs. A solução de Krebs foi composta de NaCl (118,0 mM), KCl (4,7 mM), CaCl₂ (2,5 mM), KH₂PO₄ (1,2 mM), MgSO₄ (1,66 mM), glucose (11,1 mM) e NaHCO₃ (25,0 mM); A solução tinha um pH de 7,4. A aorta torácica imersa em solução de Krebs foi cortada em anéis que tinham 4-5 mm de comprimento. O endotélio foi removido de alguns dos anéis esfregando suavemente a superfície íntima do vaso sanguíneo com um par de pinças de relojoeiro. Este procedimento remove eficazmente o endotélio, mas não afeta a capacidade do músculo liso vascular de contrair ou relaxar. Os anéis aórticos foram colocados em banhos de órgãos isolados (10 mL) cheios com solução de Krebs, mantidos a 37°C e borbulhados com 95% O₂/5% CO₂ (pH 7,4). Cada anel arterial foi suspenso por dois cliques de aço inoxidável que foram inseridos através do lúmen. Um grampo foi ancorado ao fundo do banho de órgãos enquanto o outro foi ligado a um medidor de tensão para medir a força isométrica com o auxílio do equipamento Grass FT03 (Grass Instrument Company, Quincy, MA, EUA). Cada anel foi esticado para a tensão de comprimento ótima de 2,0 g, que tinha sido determinada num estudo piloto, e foi deixado a equilibrar durante 60 min. Durante este período, os tecidos foram lavados a cada 15 min. Considerou-se que o endotélio estava presente (E +) quando o relaxamento induzido pelo Ach era pelo menos 80% após a pré-contracção com Phe (10-6 M). O endotélio foi considerado ausente (E-) quando a resposta de relaxamento não ocorreu. Em seguida, cada anel foi lavado e reequilibrado durante 30 min. Os anéis aórticos foram pré-contraindo com Phe (10-6 M) após atingir um patamar estável e foram obtidas curvas dose-resposta de Esclareol. Os ensaios de concentração-resposta nos banhos

de órgãos foram realizados na presença ou ausência: L-NAME (10-4 M), um inibidor inespecífico da óxido nítrico sintase e ODQ (10-4 M), um inibidor da guanilil ciclase. As preparações foram incubadas com os inibidores durante 30 min.

Medições indiretas de plasma de NO

As amostras de sangue foram colhidas através da veia femoral após administração de esclareol e colocadas em tubos contendo heparina. Após centrifugação com sangue (3000 \times g, 10 minutos, 4°C), alíquotas de plasma foram imediatamente imersas em nitrogênio líquido e armazenadas a -70°C até as medições de nitrito e nitrato (NOx). As amostras foram analisadas em duplicado para NOx utilizando um ensaio de quimioluminescência a base de ozônio. Resumidamente, as amostras de plasma foram tratadas com etanol frio (1 volume de plasma: 2 volumes de etanol durante 30 minutos a -20°C) e centrifugadas (4000 \times g, 10 minutos). Os níveis de NOx foram medidos por injeção de 25 μ L do sobrenadante num recipiente de purga de vidro contendo 0,8% de vanádio (III) em HCl (1 N) a 90°C, o que reduz o NOx em gás NO. Fez-se borbulhar uma corrente de nitrogênio através do recipiente de purga contendo vanádio (III), depois através de NaOH (1 N) e depois num analisador de NO (Sievers® Nitric Oxide Analyzer 280, GE Analytical Instruments, Boulder, CO, EUA).

Análise estatística

Os dados são expressos como médias \pm o desvio padrão da média (SEM). Realizou-se análise estatística com análise de variância bidirecional de medidas repetidas (ANOVA) e pós-teste de Bonferroni, ou teste t de Student para detectar possíveis diferenças entre os valores no estudo. $P < 0,05$ foi considerado significativo. (Prism 5.0, Software GraphPad, San Diego, CA, EUA). Um tamanho de amostra de (N = 5) animais por grupo proporcionou potência de 95% com um nível de significância de 0,05 para detectar uma redução relativa de 10% na contração máxima em vasos pré-contraindo e um tamanho de amostra de (N = 7) animais por grupo proporcionou potência de 95% com um nível de significância de 0,05 nos protocolos de medição da pressão sanguínea in vivo. O número de animais foi escolhido com base na literatura.

Resultados

Antes dos procedimentos cirúrgicos, não havia diferenças na PAS entre os grupos normotensos e hipertensos (sham: 120,7 \pm 3,5 mmHg versus 2K1C: 133,8 \pm 3,6 mmHg, $p > 0,05$). No entanto, da 1ª à 3ª semana após a indução da hipertensão, a PAS aumentou significativamente nos ratos hipertensos (sham na 3ª semana após os procedimentos cirúrgicos: 130,6 \pm 3,8 mmHg versus grupo 2K1C na 3ª semana após os procedimentos cirúrgicos: 192,9 \pm 10,2 mmHg, $p < 0,001$) (Figura 2).

Todas as três doses de Esclareol (10, 20 e 40 mg/kg) diminuíram significativamente a PAS em ratos normotensos (veículo: -10,7 \pm 6,7 mmHg versus esclareol normotensos: -43,1 \pm 7,1 mmHg a 10 mg/kg, $p < 0,01$, Veículo: -4,8 \pm 2,8 mmHg versus esclareol normotenso: -45,5 \pm 6,0 mmHg a 20 mg/kg, $p < 0,01$, veículo: -2,8 \pm 2,3 mmHg versus Esclareol

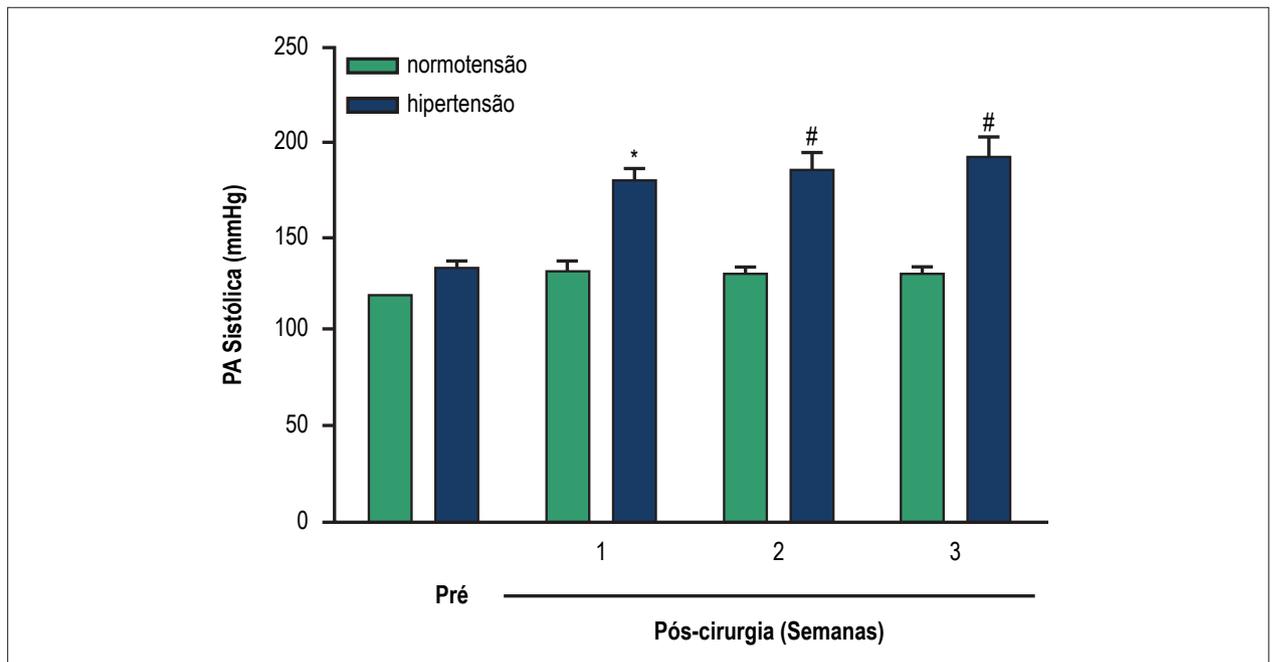


Figura 2 – Evolução temporal da pressão arterial sistólica não invasiva em animais normotensos e hipertensos. Os valores representam a média \pm desvio padrão da média ($n = 7$). PAS 2K1C antes da cirurgia (pré-operatório) e nas 3 semanas após a cirurgia. * ($p < 0,01$) e # ($p < 0,001$) indicaram diferença significativa no grupo hipertenso em relação ao grupo normotenso.

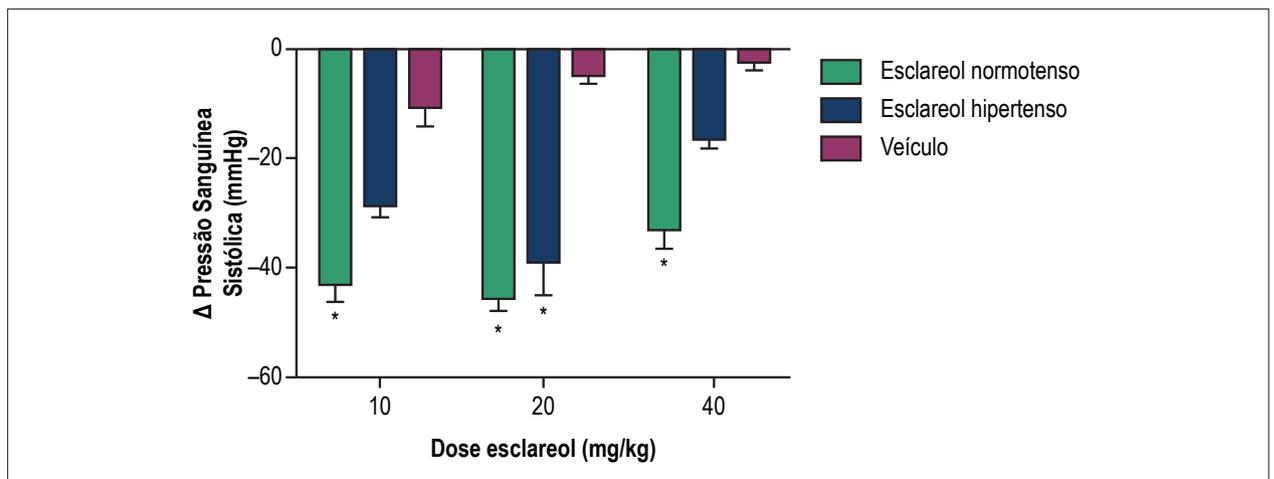


Figura 3 – Imagem representativa da variação da PAS, após três doses de Esclareol ou veículo. ($N = 7$). * ($p < 0,01$) entre o veículo e grupos normotensos ou hipertensos.

normotenso: $-33,3 \pm 7,0$ mmHg a 40 mg/kg, $p < 0,01$). No entanto, apenas a dose de 20 mg/Kg de esclareol altera a PAS nos animais hipertensos (veículo: $-4,8 \pm 2,8$ mmHg versus esclareol hipertensivo: $-39,1 \pm 15,8$ mmHg a, $p > 0,05$) (Figura 3).

No caso das artérias pré-contraídas, o Esclareol promoveu um relaxamento dose-dependente apenas nos anéis intactos (E + $52,9 \pm 5,0\%$ versus E - $6,9 \pm 4,0\%$). A incubação com L-NAME ou ODQ bloqueou totalmente o relaxamento induzido por Esclareol em ambos os anéis intactos do endotélio (Figuras 4 e 5).

A concentração plasmática de NOx não se alterou entre todos os grupos (veículo: $55,4 \pm 7,4 \mu\text{M}$, esclareol normotenso: $52,5 \pm 3,9 \mu\text{M}$ e veículo hipertenso: $68,7 \pm 8,3 \mu\text{M}$). (Figura 6).

Discussão

Os resultados in vivo obtidos após a administração de três doses crescentes de Esclareol demonstram que promoveu uma redução na PA, tanto nos animais normotensos como nos hipertensos. Os mecanismos envolvidos neste

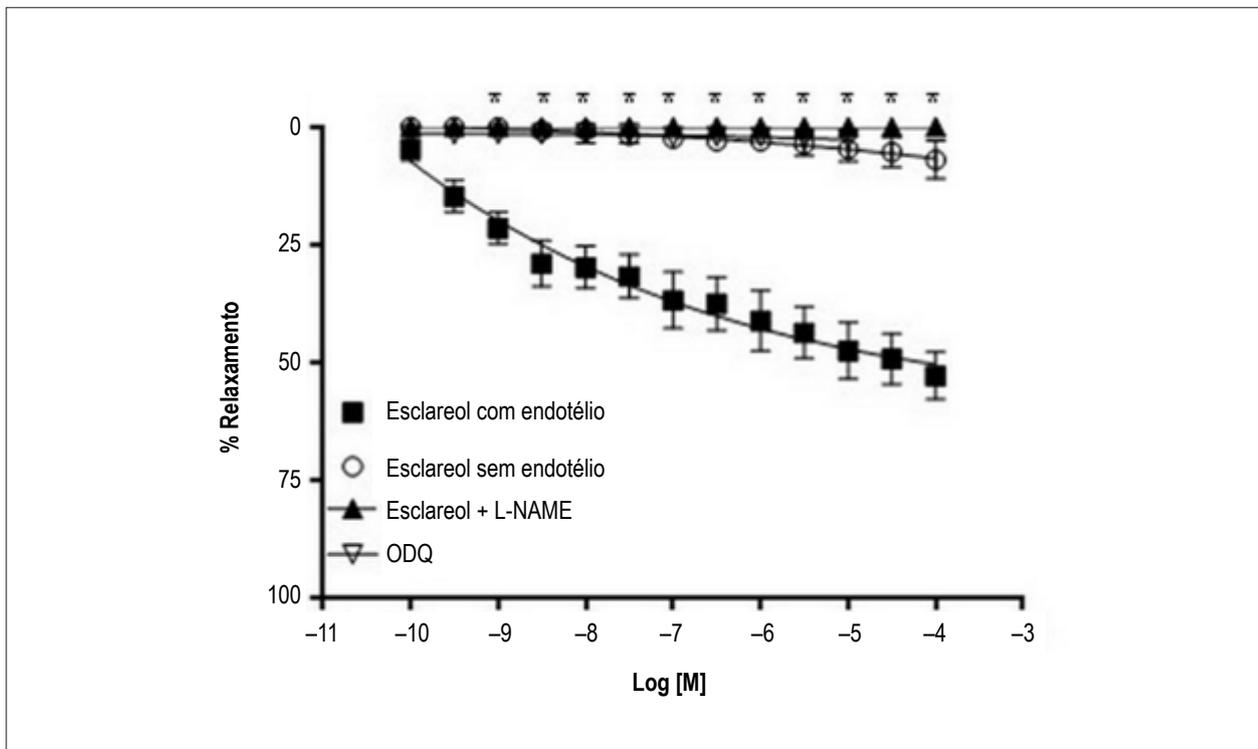


Figura 4 – Curva de resposta à dose Esclareol na presença de inibidores. Após a pré-contracção com Phe 10-7 M, os anéis foram submetidos a uma curva de resposta à dose de 10^{-10} a 10^{-4} na presença de L-NAME e inibidor ODQ. * ($p < 0,001$) indicam uma diferença significativa entre os grupos com inibidores e controle. (N = 6).

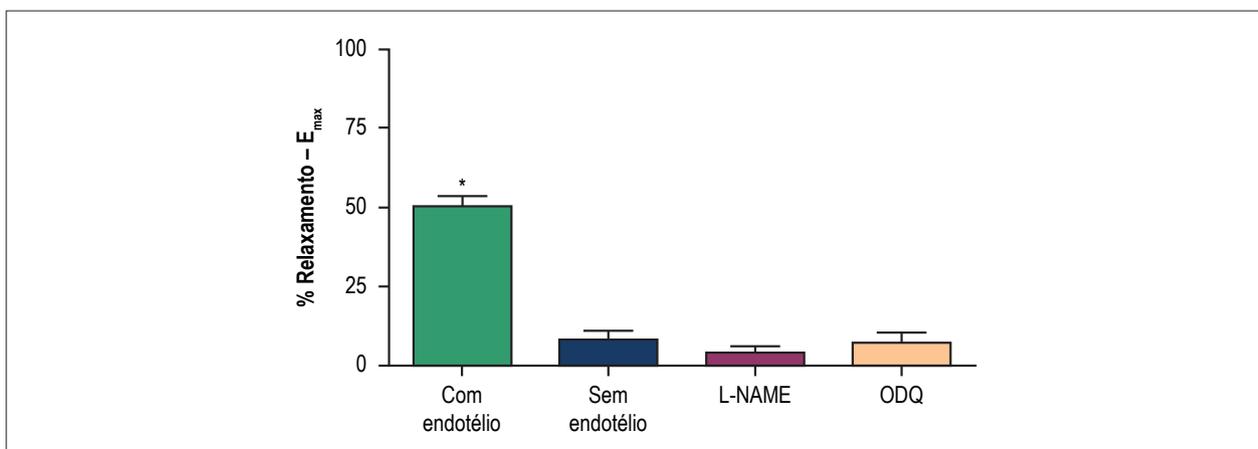


Figura 5 – Efeito relaxante máximo na presença de inibidores. O E_{max} foi obtido a partir de curvas dose-resposta, utilizando regressão não-linear. * ($p < 0,001$)

efeito relaxante permanecem desconhecidos. No entanto, este efeito pode estar relacionado com o fato de estes compostos serem possivelmente responsáveis pela ativação das vias de NO. Analisando mais profundamente os dados coletados no modelo 2K1C, o sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) é o fator primário no desenvolvimento da hipertensão.¹³ Na hipertensão, há uma ativação do RAAS e, por sua vez, uma maior inibição da Kalikrein-kinin (CMS) pelo ACE,^{14,15} isso pode resultar em uma redução menor na PAS induzida pelo Esclareol no grupo hipertenso. A maior redução

da PAS no grupo normotensos, em resposta à administração de Esclareol, pode ser indicativa de uma interação entre o RAAS e o SCC.^{14,15} No entanto, são necessárias mais experiências para determinar a causa real.

O segundo mecanismo possível envolvido no efeito hipotensivo do esclareol, é a propriedade vasodilatadora. Testou-se o efeito vasorrelaxante do Esclareol, in vitro, utilizando anéis aórticos isolados de rato pré-contráidos com fenilefrina. O efeito relaxante observado a partir da curva dose-resposta de esclareol, nos anéis desnudados de aorta

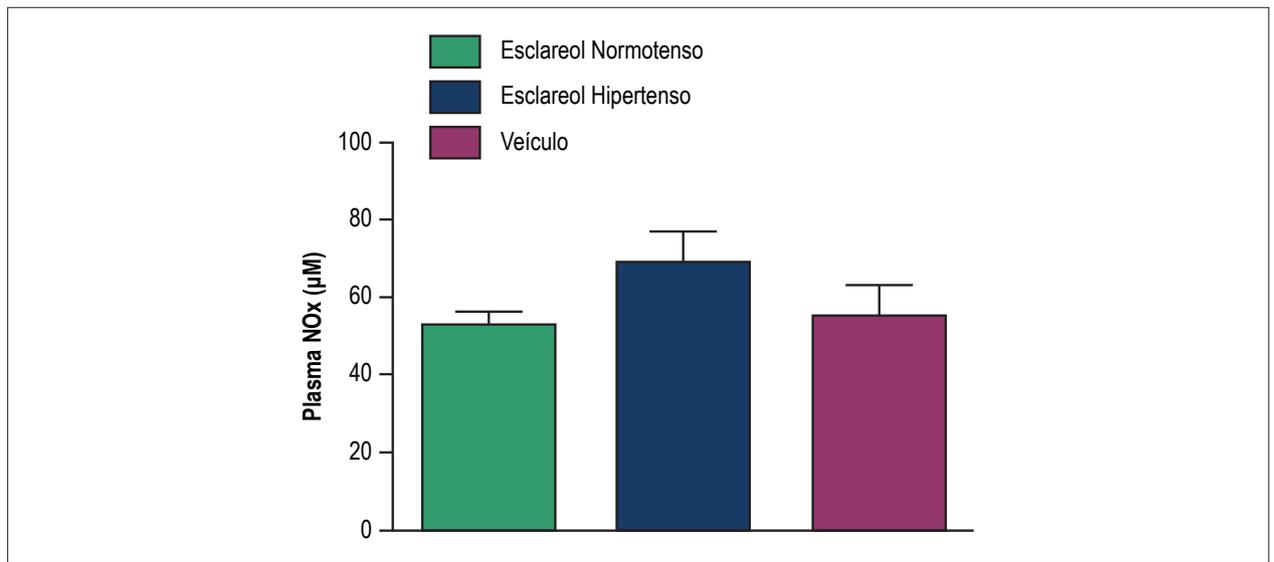


Figura 6 – Níveis plasmáticos de nitrito e nitrato (NOx) em animais normotensos e hipertensos. Os animais foram pré-tratados com veículo ou Esclareol. (N = 7).

de rato, foi completamente bloqueado por incubação com L-NAME (inibidor não seletivo de NOS) e ODQ (inibidor da guanilato ciclase), o que indica que o Esclareol promove a vasorrelaxação via caminho NO/cGMP.

No presente estudo, as medições indiretas do NO foram realizadas por determinação dos níveis séricos de nitrito e nitrato utilizando o SieversNOAnalyzer 280i. Não houve diferenças significativas entre o grupo tratado com Esclareol e o grupo veículo. No entanto, a análise do NO no plasma pode ser influenciada em diferentes estágios do processo, pois é uma análise muito fina. A partir deste resultado, o ideal seria medir em tempo real de NO em células endoteliais isoladas estimuladas com os compostos. Este protocolo foi testado de diferentes maneiras, mas não tivemos sucesso. Após várias tentativas, acreditamos que os compostos, de alguma forma interferem com a leitura do sly (DAF) usado.

Conclusão

O diterpeno Esclareol mostrou efeitos in vivo e hipotensores in-vitro; 2). A análise de quimioluminescência do NO plasmático não mostrou diferença significativa entre os grupos e 3) Por razões desconhecidas, o Esclareol não é seletivo em animais hipertensos. Por isso, é importante que mais pesquisas envolvendo o diterpeno Esclareol na função cardiovascular possam explorar mais detalhes sobre os mecanismos de ação. A partir dos dados obtidos neste estudo, conclui-se que a

classe de metabólitos de diterpenos seria um protótipo de fonte promissora para o desenvolvimento de novos agentes na terapia cardiovascular.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Redação do manuscrito: Campos DR, Celotto AC, Évora PRB; Obtenção de dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Campos DR, Celotto AC, Albuquerque AAS, Ferreira LG, Monteiro ASN, Coelho EB, Évora PRB; Análise e interpretação dos dados: Campos DR, Celotto AC, Albuquerque AAS, Monteiro ASN, Évora PRB; Análise estatística: Campos DR, Celotto AC, Albuquerque AAS, Évora PRB; Obtenção de financiamento: Évora PRB.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado pelo CNPq.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Debora Ribeiro Campos pela Universidade de São Paulo.

Referências

1. Rieder C, Strauss G, Fuchs G, Arigoni D, Bacher A, Eisenreich W. Biosynthesis of the diterpene verrucosan-2beta-ol in the phototrophic eubacterium *Chloroflexus aurantiacus*. A retrobiosynthetic NMR study. *J Biol Chem*. 1998;273(29):18099-108.
2. Barnes PJ, Dweik RA, Gelb AF, Gibson PG, George SC, Grasemann H, et al. Exhaled nitric oxide in pulmonary diseases: a comprehensive review. *Chest*. 2010;138(3):682-92.
3. Ricciardolo FL, Sterk PJ, Gaston B, Folkerts G. Nitric oxide in health and disease of the respiratory system. *Physiol Rev*. 2004;84(3):731-65.
4. Shaul PW. Regulation of endothelial nitric oxide synthase: location, location, location. *Annu Rev Physiol*. 2002;64:749-74.
5. Caissard JC, Olivier T, Delbecque C, Palle S, Garry PP, Audran A, et al. Extracellular localization of the diterpene sclareol in clary sage (*Salvia sclarea* L., Lamiaceae). *PLoS One*. 2012;7(10):e48253.
6. Ulubelen A, Topcu G, Eriş C, Sönmez U, Kartal M, Kurucu S, et al. Terpenoids from *Salvia sclarea*. *Phytochemistry*. 1994;36(4):971-4.
7. Huang GJ, Pan CH, Wu CH. Esclareol exhibits anti-inflammatory activity in both lipopolysaccharide-stimulated macrophages and the λ -carrageenan-induced paw edema model. *J Nat Prod*. 2012;75(1):54-9.
8. Noori S, Hassan ZM, Mohammadi M, Habibi Z, Sohrabi N, Bayanolhagh S. Esclareol modulates the Treg intra-tumoral infiltrated cell and inhibits tumor growth in vivo. *Cell Immunol*. 2010;263(2):148-53.
9. Dimas K, Kokkinopoulos D, Demetzos C, Vaos B, Marselos M, Malamas M, et al. The effect of Esclareol on growth and cell cycle progression of human leukemic cell lines. *Leuk Res*. 1999;23(3):217-34.
10. Mahaira LG, Tsimplouli C, Sakellariadis N, Alevizopoulos K, Demetzos C, Han Z, et al. The labdane diterpene sclareol (labd-14-ene-8, 13-diol) induces apoptosis in human tumor cell lines and suppression of tumor growth in vivo via a p53-independent mechanism of action. *Eur J Pharmacol*. 2011;666(1-3):173-82.
11. Golsblatt H, Lynch J, Hangal RF, Summerville WW. Studies on experimental hypertension: I. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *J Exp Med*. 1934;59:347-79.
12. Measuring mouse & rat blood pressure. [Cited in 2016 Dec 10]. Available from: <http://www.kentscientific.com>
13. Ferrario C, Carretero O. Hemodynamics of experimental renal hypertension. In: de Jong W. (editor). *Handbook of hypertension: experimental and genetic models of hypertension*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers BV; 1984. v.4, p. 54-80.
14. Martinez-Maldonado M. Pathophysiology of renovascular hypertension. *Hypertension*. 1991;17(5):707-19.
15. Navar LG, Zou L, Von Thun A, Targ Wang C, Imig JD, Mitchell KD. Unraveling the mystery of goldblatt hypertension. *News Physiol Sci*. 1998;13:170-6.

Lançamento

Nesina Pio*

alogliptina+pioglitazona

Combinação
EXCLUSIVA*

Agora em
combinação
com Pioglitazona¹

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



A CHAVE
para o manejo de
6 dos 8 defeitos
do DM2.²

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



POSOLOGIA CÔMODA¹
1x ao dia



PREÇO ACESSÍVEL

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

**Caixas com
30 comprimidos¹**

* Única associação de alogliptina e pioglitazona registrada no Brasil: IMS Health. Auditoria Pharmaceutical market Brasil. Dezembro/2016

** Comparado à terapia de Pioglitazona + Metformina após 52 semanas

*** Terapia combinada como 2^o ou 3^o linha de tratamento.

**** Proporcionado pela sua ação de redução nos níveis da HbA1c

Referências bibliográficas: 1. Nesina Pio[®] [bul]. São Paulo. Takeda Pharma Ltda. 2. Triplitt C, et al. Pioglitazone and alogliptin combination therapy in type 2 diabetes: a pathophysiologically sound treatment. *Vac Health Risk Manag.* 2010;6:671-90. 3. Bosi E, et al. Alogliptin as a third oral antidiabetic drug in patients with type 2 diabetes and inadequate glycaemic control on metformin and pioglitazone: a 52-week, randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group study. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(12):1088-96. 4. Van realte DH, et al. The effect of alogliptin and pioglitazone combination therapy on various aspects of b-cell function in patients with recent-onset type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(1):565-74. 5. Rosenstock et al. Initial combination therapy with alogliptin and pioglitazone in drug-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). **Contra-indicações:** hipersensibilidade a alogliptina ou pioglitazona ou a qualquer um de seus excipientes; em pacientes com insuficiência cardíaca Classes III ou IV de (NYHA). **Advertências e Precauções:** não deve ser utilizado para o tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 1 ou para o tratamento da cetoacidose diabética. Existem relatos pós-comercialização de pancreatite aguda. Se houver suspeita de pancreatite, Nesina Pio deve ser descontinuado. Cautela ao associar Nesina Pio com agentes que sabidamente causam hipoglicemia como insulina e sulfonilureias. Dose menor de insulina ou sulfonilureia pode ser necessária. Pode ocorrer retenção de fluidos e Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC). Pacientes com ICC devem ser monitorados e o tratamento com Nesina Pio deve ser interrompido no caso de piora dos sintomas; estudos observacionais de longa duração não encontram aumentos significativos do risco de câncer de bexiga em pacientes diabéticos utilizando pioglitazona. No entanto, dados de estudo de curta duração sugerem a possibilidade de um pequeno aumento no risco de câncer de bexiga. Nesina Pio não deve ser iniciada em pacientes com câncer de bexiga; o tratamento com Nesina Pio deve ser iniciado com cautela em pacientes com aumento dos níveis das enzimas hepáticas ou evidência de doença hepática; foi observado aumento de peso relacionado à dose de pioglitazona isoladamente ou em combinação com outros antidiabéticos orais; pioglitazona pode causar reduções nos níveis de hemoglobina e hematócrito. Pacientes com síndrome do ovário policístico podem retomar a ovulação após o tratamento com pioglitazona. 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 genfibrozil) pode elevar a ASC de pioglitazona e um indutor de CYP2C8 (como rifampicina) pode reduzir a ASC de pioglitazona. A pioglitazona não afeta a farmacocinética ou farmacodinâmica da digoxina, varfarina, fempromona 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 comprimido (25 mg + 15 mg ou 25 mg + 30 mg) uma vez ao dia. Pode ser administrado com ou sem alimentos. Em pacientes com insuficiência renal moderada e grave ajuste de dose é necessário por causa da alogliptina. Este medicamento não deve ser partido ou mastigado. MS -1.0639.0274. **SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. MEDICAMENTO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. NP_1115_0716_VPS.**

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

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

Takeda Pharma Ltda.
Rua do Estílo 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



Complexo de Rutênio Melhora a Função Endotelial em Anéis de Aorta de Ratos Hipertensos Renais

Ruthenium Complex Improves the Endothelial Function in Aortic Rings From Hypertensive Rats

Izabela Pereira Vatanabe,¹ Carla Nascimento dos Santos Rodrigues,¹ Tereza Cristina Buzinari,¹ Thiago Francisco de Moraes,¹ Roberto Santana da Silva,² Gerson Jhonatan Rodrigues¹

Universidade Federal de São Carlos (UFSCar),¹ São Paulo, SP; Universidade de São Paulo (USP),² Ribeirão Preto, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: O endotélio é uma monocamada de células que se estende sobre a superfície interna vascular, responsável pela modulação do tônus vascular. Por meio da liberação de óxido nítrico (NO), o endotélio tem uma função protetora importante contra doenças cardiovasculares.

Objetivo: Verificar se o *cis*- [Ru (BPY)₂ (NO₂) (NO)] (PF₆)₂ (BPY) melhora a função endotelial e a sensibilidade da condutância (aorta) e da resistência (coronária) ao relaxamento vascular induzido por BPY.

Métodos: Foram utilizados ratos Wistar normotensos (2K) e hipertensos (2K-1C). Para o estudo de reatividade vascular, as aortas torácicas foram isoladas, os anéis com endotélio intacto foram incubados com: BPY (0,01 a 10 μM) e se realizaram curvas de efeito de concentração para acetilcolina. Adicionalmente, foram feitas curvas de concentração cumulativas para BPY (1,0 nM a 0,1 μM) nos anéis aórticos e coronários, com endotélio intacto e nu.

Resultados: Na aorta de animais 2K-1C, o tratamento com BPY 0,1 μM aumentou a potência do relaxamento induzido pela acetilcolina e foi capaz de reverter a disfunção endotelial. A presença do endotélio não modificou o efeito da BPY na indução do relaxamento em aortas de ratos 2K e 2K-1C. Na coronária, o endotélio potencializou o efeito vasodilatador do BPY em vasos de ratos 2K e 2K-1C.

Conclusão: Nossos resultados sugerem que 0,1 μM de BPY é capaz de normalizar o relaxamento dependente do endotélio em ratos hipertensos, e o composto BPY induz relaxamento na aorta de ratos normotensos e hipertensos com a mesma potência. O endotélio potencializa o efeito de relaxamento induzido pela BPY em coronárias de ratos normotensos e hipertensos, com menor efeito em coronárias de ratos hipertensos. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(2):124-131)

Palavras-chave: Ratos; Hipertensão Renal; Rutênio; Endotélio / fisiopatologia; Óxido Nítrico.

Abstract

Background: The endothelium is a monolayer of cells that extends on the vascular inner surface, responsible for the modulation of vascular tone. By means of the release of nitric oxide (NO), the endothelium has an important protective function against cardiovascular diseases.

Objective: Verify if *cis*- [Ru(bpy)₂(NO₂)(NO)](PF₆)₂ (BPY) improves endothelial function and the sensibility of conductance (aorta) and resistance (coronary) to vascular relaxation induced by BPY.

Methods: Normotensive (2K) and hypertensive (2K-1C) Wistar rats were used. For vascular reactivity study, thoracic aortas were isolated, rings with intact endothelium were incubated with: BPY(0.01 to 10 μM) and concentration effect curves to acetylcholine were performed. In addition, cumulative concentration curves were performed to BPY (1.0 nM to 0.1 μM) in aortic and coronary rings, with intact and denuded endothelium.

Results: In aorta from 2K-1C animals, the treatment with BPY 0.1 μM increased the potency of acetylcholine-induced relaxation and it was able to revert the endothelial dysfunction. The presence of the endothelium did not modify the effect of BPY in inducing the relaxation in aortas from 2K and 2K-1C rats. In coronary, the endothelium potentiated the vasodilator effect of BPY in vessels from 2K and 2K-1C rats.

Conclusion: Our results suggest that 0.1 μM of BPY is able to normalize the relaxation endothelium dependent in hypertensive rats, and the compound BPY induces relaxation in aortic from normotensive and hypertensive rats with the same potency. The endothelium potentiate the relaxation effect induced by BPY in coronary from normotensive and hypertensive rats, with lower effect on coronary from hypertensive rats. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(2):124-131)

Keywords: Rats; Hypertension, Renal; Ruthenium; Endothelium / physiopathology; Nitric Oxide.

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

Correspondência: Izabela Pereira Vatanabe •

Avenida Miguel Damha, 1515. CEP 15063-000, Residencial Gaivotas I, São José do Rio Preto, SP – Brasil

E-mail: izabelavatanabe1@gmail.com

Artigo recebido em 19/08/2016, revisado em 16/12/2016, aceito em 15/03/2017

DOI: 10.5935/abc.20170090

Introdução

A disfunção endotelial é caracterizada principalmente pela diminuição da capacidade das células endoteliais para liberar óxido nítrico (NO),¹ a mesma tem sido associada à hipertensão, bem como outras doenças cardiovasculares, além disso, inclui liberação e aumento da biodisponibilidade de ânion superóxido (O_2^-) gerando a reação de junção do peroxinitrito (ONOO⁻) com NO. Esta reação está presente em células endoteliais animais 2K-1C disfuncionais, devido ao aumento da Angiotensina II.²

O NO está envolvido em diversos processos fisiopatológicos que estimulam o surgimento de pesquisas sobre drogas capazes de modular a concentração de NO com finalidade terapêutica,³ incluindo doadores de NO.

Em resultados preliminares, observamos que o complexo de rutênio *cis*- [Ru (H-dcbpy)₂ (Cl) (NO)] (dcbpy) melhorou o relaxamento dependente do endotélio induzido pela acetilcolina em anéis aórticos de ratos hipertensos.⁴ Este composto também é capaz de induzir o relaxamento pela liberação de NO em maior concentração e a melhora da função endotelial foi atribuída à inativação do O_2^- .⁴

Os doadores de NO são substâncias farmacologicamente ativas que liberam NO. Os doadores de NO mais amplamente utilizados na prática médica são nitratos orgânicos e inorgânicos, nitroglicerina e nitroprussiato de sódio, respectivamente. No entanto, o tratamento prolongado com estes fármacos tem efeitos adversos induzidos, tais como intolerância, disfunção endotelial, liberação de compostos tóxicos, taquicardia reflexa e outros efeitos adversos que são fatores limitantes para o uso destes doadores de NO.⁵⁻⁸

Assim, os complexos macrocíclicos de nitrosilo rutênio estão sendo estudados como doadores de NO,⁹⁻¹⁴ os quais são atrativos porque possuem formas ativas que são estáveis e de baixa toxicidade em condições fisiológicas.^{10,12,13} Outra característica importante apresentada por estes compostos é a liberação sustentada de NO, tal como observamos no efeito hipotensor prolongado gerado em animais hipertensos^{15,16} e que também foi observado em estudos de cinética de libertação NO *in vitro*.^{17,18}

Os agentes doadores de NO exógenos baseados em complexos de nitrosilo metálicos derivados do rutênio foram desenvolvidos como estratégia para reduzir efeitos secundários e citotoxicidade. Não apresentam efeitos tóxicos e são capazes de induzir o relaxamento vascular e diminuir a pressão arterial em ratos normotensos e hipertensos^{15,19} sendo o *cis*- [Ru(bpy)₂ (NO₂) (NO)] (PF₆)₂ (BPY) capaz de induzir o relaxamento aórtico e diminuir a pressão arterial em ratos normotensos.²⁰

Assim, fármacos nos quais o centro do metal é o rutênio, como o BPY, têm boa aplicação clínica, especialmente considerando que a baixa toxicidade do íon metálico é semelhante às propriedades físicas e químicas presentes no íon metálico ferro.²¹ O corpo pode se proteger contra os efeitos causados pelo excesso de íons de ferro com a formação de transferrina e albumina, portanto, acredita-se que o mecanismo de proteção contra a toxicidade do rutênio seria o mesmo.^{21,22} Assim, com base na literatura existente em torno a esta questão, parece que o BPY é mais volcado a apresentar forma ativa em condições fisiológicas predizendo uma boa aplicação clínica futura.¹¹⁻¹³

Objetivo

Avaliar se o BPY melhora a função endotelial e a sensibilidade da condutância (aorta) e da resistência (coronária) ao relaxamento vascular induzido pelo BPY.

Métodos

Como material (Drogas e produtos químicos), utilizou-se Acetilcolina (Ach) e fenilefrina (Phe) da Sigma-Aldrich (St.Louis, MO, EUA); Composto *cis*- [Ru(bpy)₂ (NO₂)(NO)] (PF₆)₂ (BPY) foi sintetizado por parceiro na Universidade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto.

Animais do experimento

Foram utilizados ratos Wistar machos com peso entre 180 e 200 gramas. Os animais foram mantidos em uma dieta padrão com um ciclo de 12 horas de luz/escurecimento e acesso livre a alimentos (dieta padrão) e água. Os animais foram anestesiados com Tribromoetanol (2,5 mg/kg, ip) após uma laparotomia de linha média, colocou-se um clip com um diâmetro interno de 0,20 mm em torno da artéria renal esquerda como no 2K-1C previamente descrito por Goldblatt et al.,²³ onde apenas uma artéria renal é restrita para reduzir a perfusão renal crônica. Os ratos normotensos de dois rins (2K, n = 6) foram submetidos apenas à laparotomia. A pressão arterial sistólica (PAS) foi medida por um método de pletismografia indireta da cauda (transdutor de pressão de pulso MLT125R/Cuss acoplado ao conversor PowerLab 4 / S-digital, AD Instruments Pty Ltd, Castle Hill, Austrália) em animais não anestesiados. Os animais foram considerados hipertensos quando a pressão arterial sistólica era maior que 160 mmHg, seis semanas após a cirurgia.

Aspectos éticos

Os protocolos experimentais seguiram as normas e políticas do Comitê de Cuidados e Uso de Animais da Universidade Federal de São Carlos (CEUA: 012/2013).

Estudo de reatividade vascular

Seis semanas após a cirurgia, os ratos foram mortos por decapitação e a aorta torácica ou coronária foram dissecadas, cortadas em anéis e colocadas em câmaras de banho contendo solução de Krebs a 37°C, pH 7,4, borbulhado continuamente com 95% de O₂ e 5% de CO₂, em um miógrafo isométrico (Mulvany-Halpern-modelo 610 DMT-USA, Marietta, GA) e registrado por um sistema de colheita de dados PowerLab8/SP (ADInstruments Pty Ltd., Colorado Springs, CO).

A integridade endotelial foi avaliada pelo grau de relaxamento induzido por 1 μmol/L de acetilcolina após a contração do anel aórtico pela fenilefrina (0,1 μmol/l). O anel foi descartado se o relaxamento com acetilcolina fosse inferior a 80% na aorta de rato 2K e 60% em aorta de rato 2K-1C. Após o teste de integridade endotelial, os anéis aórticos foram pré-contraídos com fenilefrina (0,1 μM) e depois foram construídas curvas de concentração-efeito para acetilcolina (0,01 μM a 10 μM) e BPY (1,0 nM a 0,1 μM), do mesmo modo em anéis de artérias coronárias, com e sem endotélio intacto, realizaram-se curvas de concentração cumulativa pré-contraídas (serotonina 10 μM) para o composto BPY.

Os anéis aórticos de 2K e 2K-1C foram tratados durante 30 min com BPY (em concentrações: 0,1 μM) ou PBS (controle). A concentração de BPY escolhida (0,1 μM) está próxima de CE_{50} . Após incubação, os anéis aórticos foram lavados três vezes para remover fármacos, pré-contraídos e curvas de efeito de concentração para acetilcolina foram construídas. Os valores de potência (pD₂) e efeito relaxante máximo (ME) foram analisados. As curvas de efeito de concentração para BPY foram realizadas sem prévia incubação.²⁹

Análise estatística

A normalidade da distribuição foi verificada com o teste Kolmogorov-Smirnov, as diferenças nas médias foram comparadas pelo ANOVA. Quando foi indicada significância, utilizou-se uma análise post hoc de Newman-Keuls com significância estatística estabelecida para $p < 0,05$ (Software Prisma 3,0, Graphpad Software Inc., La Jolla, CA, EUA). Os dados são expressos como média \pm DP. Para calcular o tamanho da amostra foi seguida a fórmula estatística para o cálculo da amostra em uma população infinita. Em estudos pré-clínicos, encontramos que o desvio padrão no poder de relaxação induzida pela acetilcolina em artérias de ratos normotensos foi de 0,31. Consideramos um erro de amostragem tolerável de 0,25, definindo assim o tamanho da amostra utilizada de acordo com a fórmula: $n = (1,96 \times 0,31 / 0,25)^2 = 5,9$ animais.

Resultados

Estudos de reatividade vascular

Como pode ser observado na Figura 1, a acetilcolina induz relaxamento em anéis aórticos pré-contraídos. No entanto, a potência e o efeito relaxante máximo foram menores nos anéis aórticos de ratos hipertensos 2K-1C (Tabelas 1 e 2) quando comparados aos anéis aórticos de ratos 2K normotensos (Tabelas 1 e 2), indicando disfunção endotelial em anéis aórticos de ratos hipertensos 2K-1C.

O tratamento de anéis aórticos com BPY a 0,1 μM foi capaz de aumentar a potência da acetilcolina (Ach) em anéis aórticos de animais 2K-1C (Tabelas 1 e 2, $p < 0,001$) quando comparado com o controle 2K-1C-PBS (Tabelas 1 e 2) (Figuras 2 e 3).

Além disso, o tratamento com 0,1 μM de BPY aumentou o efeito relaxante máximo nos anéis aórticos de ratos 2K-1C (Tabelas 1 e 2, $p < 0,001$) quando comparado com o controle - 2K-1C PBS (Tabelas 1 e 2; Figura 4).

No entanto, o tratamento com 0,1 μM de BPY em anéis aórticos 2K-1C foi capaz de normalizar a potência e o efeito de relaxamento máximo para a acetilcolina. Em outras palavras, a potência e ME para os anéis aórticos 2K-1C tratados com 0,1 μM de BPY foram semelhantes aos obtidos em anéis aórticos de animais 2K (Tabelas 1 e 2), sugerindo uma reversão da função endotelial no anel aórtico 2K-1C com tratamento com 0,1 μM de BPY (Figuras 2, 3 e 4).

Como pode ser observado na Figura 5, o BPY doador de NO promoveu relaxamento dependente da concentração em anéis aórticos isolados de ratos normotensos (2K) e hipertensos (2K-1C) com (E+) e sem (E-) endotélio.

Além disso, a presença do endotélio não alterou o efeito vasodilatador induzido pelo composto BPY.

O doador de NO *cis*- [Ru (bpy)₂ (NO₂) (NO)] (PF₆)₂ (BPY) induziu o relaxamento dependente da concentração em coronária de rato isolada com endotélio intacto (E+) desnudado (E-) de animais 2K e 2K-1C. Como pode ser observado na Figura 6, em artérias coronárias de ratos hipertensos (2K-1C), a presença de relaxamento potenciado pelo endotélio e induzido por BPY (Tabelas 1 e 2) em comparação com a ausência do endotélio (Tabelas 1 e 2, $p < 0,001$).

Em coronárias de ratos normotensos (2K), o endotélio também aumentou o relaxamento induzido por BPY (Tabelas 1 e 2, $p < 0,001$). (Figura 7).

Na ausência do endotélio, o composto BPY é capaz de induzir relaxamento em coronárias de ratos normotensos (2K) (Tabelas 1 e 2) e hipertensos (Tabelas 1 e 2), sem diferença significativa entre os dois grupos (Figura 7). Nas artérias coronárias com endotélio intacto, o relaxamento induzido pela BPY foi mais efetivo nos animais normotensos (Tabelas 1 e 2) quando comparado aos hipertensos (Tabelas 1 e 2, $p < 0,05$) (Figuras 6 e 7).

Discussão

Nossos resultados mostraram que o relaxamento dependente do endotélio induzido pela acetilcolina é prejudicado em anéis aórticos de ratos hipertensos (2K-1C). O modelo de hipertensão (2K-1C) é mediado pela ativação do Sistema Renina Angiotensina Aldosterona, ocorrendo alta concentração de Angiotensina II circulante. De acordo com Santeliz et al.,²⁴ células vasculares estimuladas pela angiotensina II apresentam alta concentração de ânion superóxido (O₂⁻) devido à ativação do complexo NADPH, responsável pela redução do relaxamento vascular, uma vez que esta espécie produz reação com o NO liberado para formar peroxinitrito, gerando assim menor quantidade de NO disponível. Além disso, em animais hipertensos ocorre um mau funcionamento na camada de células endoteliais devido ao stress de cisalhamento e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Esta disfunção é caracterizada principalmente pela diminuição da capacidade das células endoteliais para liberar NO¹. O NO produzido na célula endotelial se difunde em menor extensão no lúmen vascular e para o músculo liso das células vasculares,²⁵⁻²⁸ causando uma falha no controle da modulação do tom vascular pelo NO.

O principal achado do presente trabalho foi que o tratamento com BPY (na concentração 0,1 μM) em anéis aórticos hipertensos melhorou o relaxamento endotélio dependente e foi capaz de normalizar o relaxamento em anéis aórticos 2K-1C. Estes resultados sugerem que uma concentração pontual de BPY é capaz de induzir melhora na função endotelial, o que poderia ser por alguma ativação enzimática ou uma inibição gerando um efeito aumentado de relaxamento endotélio dependente. Parece que a modulação do tônus pelo endotélio pode ser melhorada pelo BPY.

Estes resultados estão de acordo com estudos anteriores, que demonstraram uma melhora na função endotelial pelo tratamento dos anéis aórticos com 0,1 μM de outro composto de rutênio (*cis*- [Ru (H-dcbpy)₂ (Cl) (NO)]₄). Assim, alguns resultados sugeriram que os compostos de rutênio podem

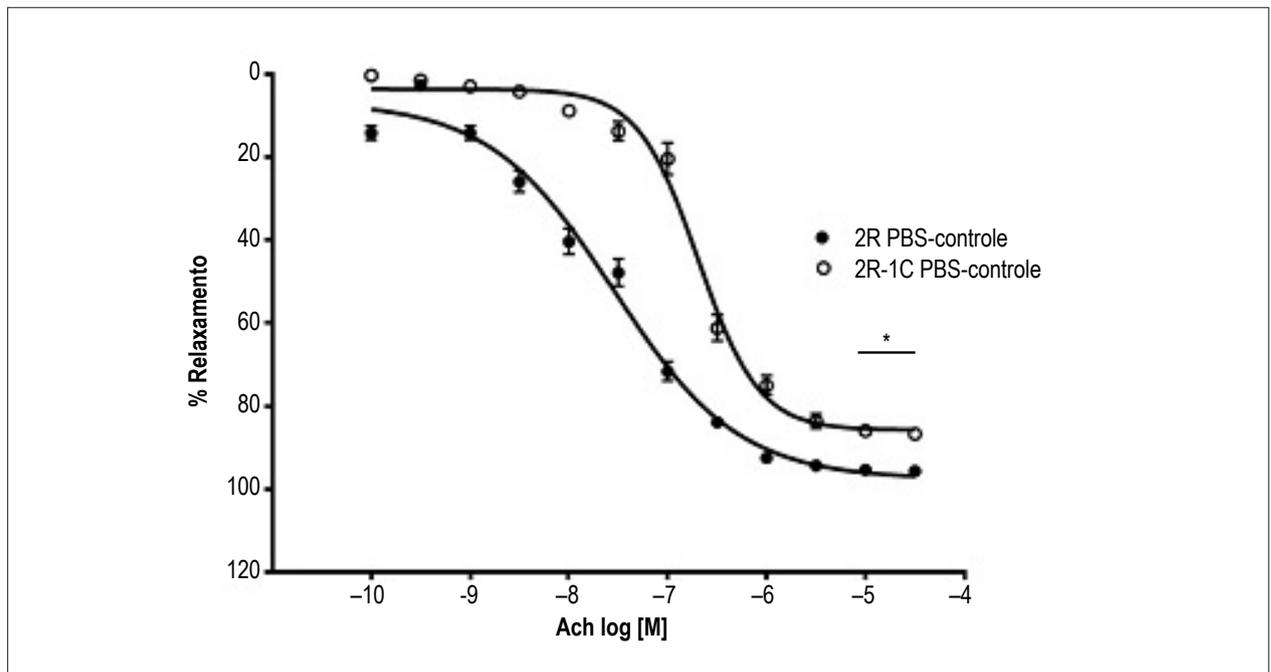


Figura 1 – Curvas de concentração-resposta ($n = 8$) para acetilcolina em anéis endotélio-aórticos intactos contraídos com fenilefrina. Os valores são média \pm DP dos experimentos realizados em preparações obtidas de diferentes animais. *** indica diferença significativa ($p < 0,001$) no valor de pD2 para 2K vs. 2K-1C.

Tabela 1 – Potência (pD2) e efeito relaxante máximo (ME) para acetilcolina em anéis aórticos com endotélio intacto de ratos 2K e 2K-1C incubados com PBS e BPY (0,1 μ M) e ME para acetilcolina em anéis coronários de ratos com endotélio intacto (E+) e desnudado (E-) de 2K e 2K-1C incubados com BPY (0,1 μ M). Os valores são média de n experimentos realizados em preparações obtidas de diferentes animais, e o número de animais utilizados

		2R-1C	2R
PBS	pD2 Média; Número de animais (n)	6,34; n = 6	7,07; n = 7
	E _{max} Média; Número de animais (n)	71,01; n = 6	93,90; n = 7
BPY 0,1 μ M	pD2 Média; Número de animais (n)	7,74; n = 7	7,32; n = 7
	E _{max} Média; Número de animais (n)	90,85; n = 6	98,64; n = 7
Endotélio intacto (E+)	E _{max} Média; Número de animais (n)	66,90; n = 5	86,97; n = 5
Endotélio desnudado (E-)	E _{max} Média; Número de animais (n)	34,72; n = 7	34,88; n = 5

Tabela 2 – Potência (pD2) e efeito relaxante máximo (ME) para acetilcolina em anéis aórticos de endotélio intacto de ratos 2K e 2K-1C incubados com PBS e BPY (0,1 μ M) e ME com acetilcolina em anéis coronários de ratos com endotélio intacto (E+) e desnudado (E-) de 2K e 2K-1C incubados com BPY (0,1 μ M). Os valores são \pm DP de n experimentos realizados em preparações obtidas de diferentes animais

		2R-1C	2R
PBS	Desvio Padrão de pD2	$\pm 0,07$	$\pm 0,22$
	Desvio Padrão de E _{max}	$\pm 2,58$	$\pm 2,79$
BPY 0,1 μ M	Desvio Padrão de pD2	$\pm 0,08$	$\pm 0,11$
	Desvio Padrão de E _{max}	$\pm 1,34$	$\pm 2,33$
Endotélio intacto (E+)	Desvio Padrão de E _{max}	$\pm 2,11$	$\pm 5,65$
Endotélio desnudado (E-)	Desvio Padrão de E _{max}	$\pm 6,89$	$\pm 5,45$

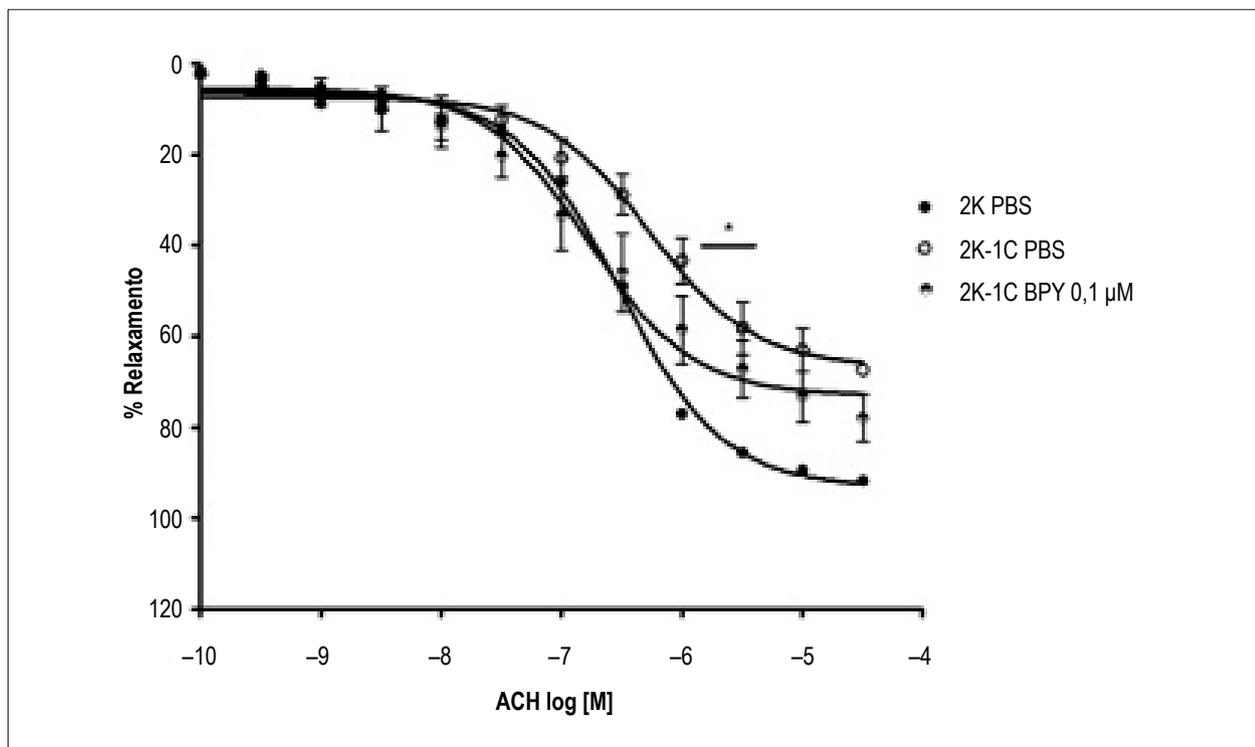


Figura 2 – Curvas de concentração-resposta para acetilcolina (BPY) em anéis aórticos com endotélio intacto e incubados com diferentes concentrações de cis- [Ru (bpy)₂ (NO₂) (PF₆)₂] e contraídas com fenilefrina. Os valores são média ± DP das experiências realizadas em preparações obtidas de diferentes animais. * Indica diferença significativa PBS 2K-1C vs BPP 2K-1C 0,1 pM ($p < 0,001$) e PBS 2K-1C vs PBS 2K ($p < 0,001$) em pD₂.

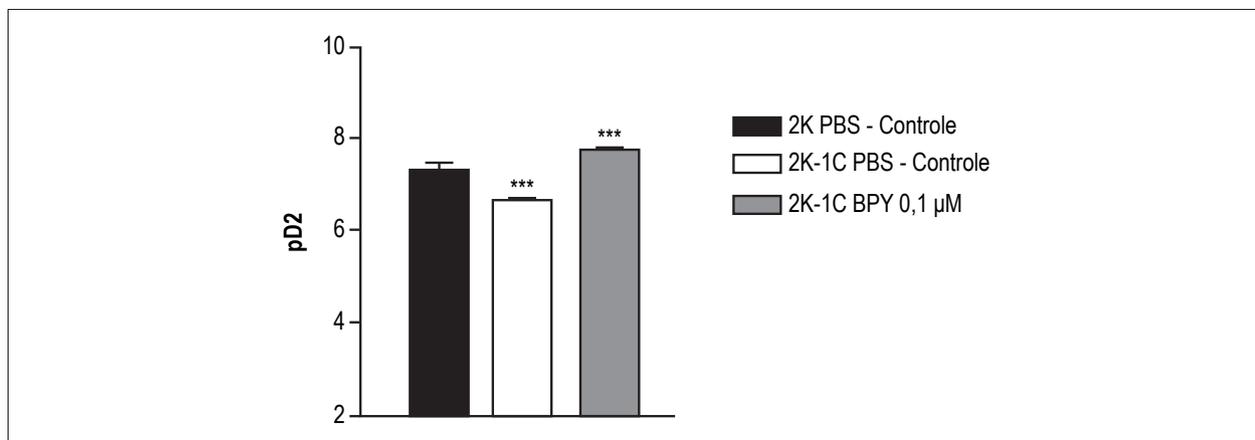


Figura 3 – Apresenta diferença na potência (pD₂) da acetilcolina na indução de relaxamento em aortas com e sem tratamento cis- [Ru (bpy)₂ (NO₂) (PF₆)₂]. A concentração de 0,1 nM normalizou o relaxamento em anéis aórticos 2K-1C em comparação com anéis aórticos 2K. *** - Indica a diferença estatística entre 2K-1C PBS versus 2K-1C PBS 0,1 µM ($p < 0,001$) e 2K-1C PBS vs. PBS 2K ($p < 0,001$).

liberar NO e melhorar a função endotelial, o que é um efeito desejável no sistema vascular quando está presente disfunção endotelial.

O endotélio e a hipertensão não alteraram o efeito vasodilatador induzido pelo composto de BPY em anéis aórticos. Rodrigues et al.,⁹ demonstraram que os doadores de NO, TERPY (complexo de rutênio) e SNP bem como BPY promovem relaxamento dependente da concentração em aorta isolada de ratos hipertensos (2K-1C) e normotensos

(2K), sem alterar a porcentagem do relaxamento máximo. No entanto, a potência de ambos doadores de NO (TERPY e SNP) foi menor na aorta de ratos hipertensos (2K-1C), diferente da observada no BPY, o qual gerou a mesma potência de relaxamento em aortas 2K e 2K-1C. A potência menor para TERPY e SNP foi atribuída à concentração elevada de O₂ nos anéis aórticos.² Assim, nossos resultados indicam que o efeito vascular do BPY não é modificado pelo endotélio ou pelo O₂ presente na aorta 2K-1C.²⁹

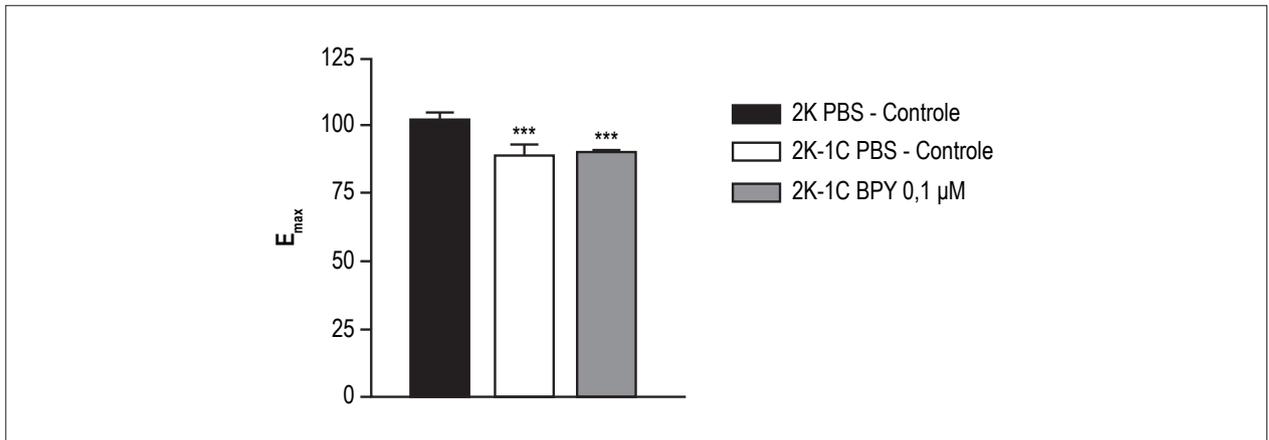


Figura 4 – Apresenta diferença na eficiência (E_{max}) da acetilcolina na indução de relaxamento em aortas com e sem tratamento *cis*-[Ru (bpy)₂ (NO₂) (PF₆)₂]. A concentração 0,1 nM normalizou o relaxamento em anéis aórticos 2K-1C em comparação com anéis aórticos 2K. *** - Indica a diferença estatística entre 2K-1C PBS versus 2K-1C PBS 0,1 µM ($p < 0,001$) e 2K-1C PBS vs. 2K PBS ($p < 0,001$).

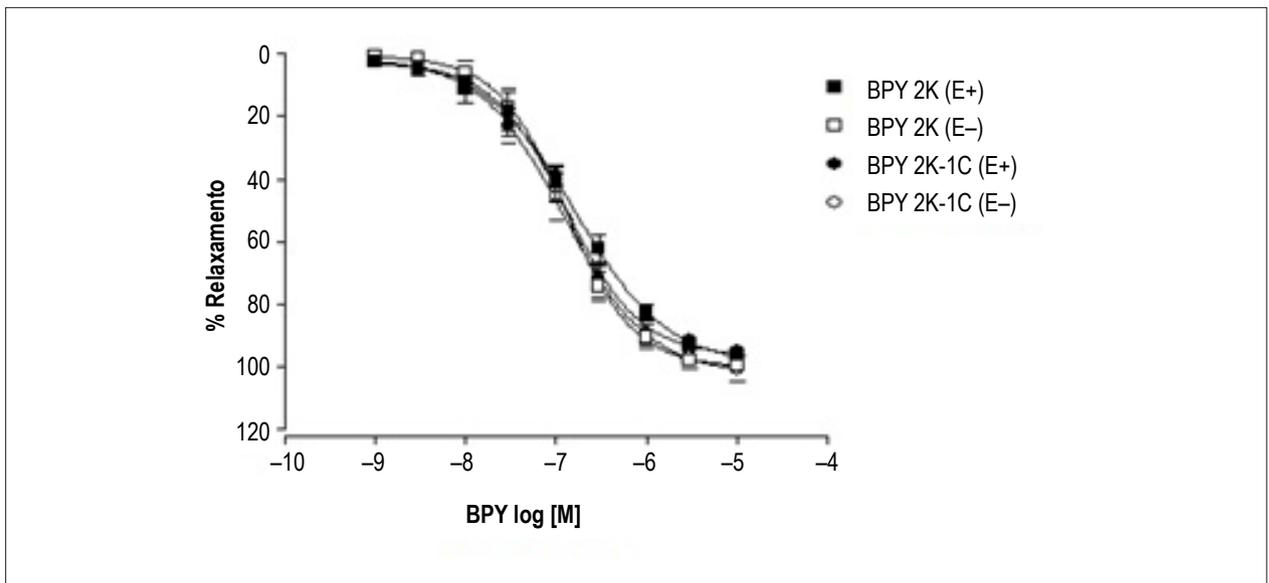


Figura 5 – Curvas de concentração-resposta para acetilcolina em anéis aórticos com (E+) e sem (E-) endotélio intacto, a partir de ratos 2K e 2K-1C e incubados com diferentes concentrações de *cis*-[Ru (bpy)₂ (NO₂) (NO)] (PF₆)₂ e contraído com fenilefrina. Os valores são média ± DP dos experimentos realizados em preparações obtidas de diferentes animais. Não houve diferença estatística.

O endotélio potencializou o relaxamento em coronárias de ratos normotensos (2K) e hipertensos (2K-1C). Este efeito foi observado apenas nas coronárias e não na aorta. Em estudo anterior, se encontrou que o endotélio também potencializou o relaxamento induzido pelo SNP em anéis aórticos,¹⁸ e não encontramos estudo de coronárias avaliando o efeito do endotélio sobre o relaxamento induzido pelo SNP. No entanto, o relaxamento induzido por BPY é prejudicado em anéis coronários 2K-1C com endotélio, sem diferença na sua ausência. O relaxamento prejudicado está de acordo com nosso estudo prévio em anéis aórticos para outro composto de rutênio,² mas não verificamos nenhuma descrição em coronárias. Em nossa opinião, a potencialização do efeito gerado no relaxamento foi maior na coronária, sugerindo que em vasos de resistência, o endotélio participa na indução do

relaxamento, o que não ocorre em vasos de condutância como a aorta.³⁰

Conclusão

Em conjunto, os resultados sugerem que 0,1 µM de BPY é capaz de normalizar o relaxamento dependente do endotélio em ratos hipertensos, e o composto BPY induz relaxamento em anéis aórticos de ratos normotensos e hipertensos com a mesma potência. Além disso, o endotélio potencializa o efeito de relaxamento induzido por BPY em anéis coronarianos de ratos normotensos e hipertensos, com menor efeito em coronárias de ratos hipertensos.

Limitações do estudo

O período curto, correspondente à duração de um mestrado.

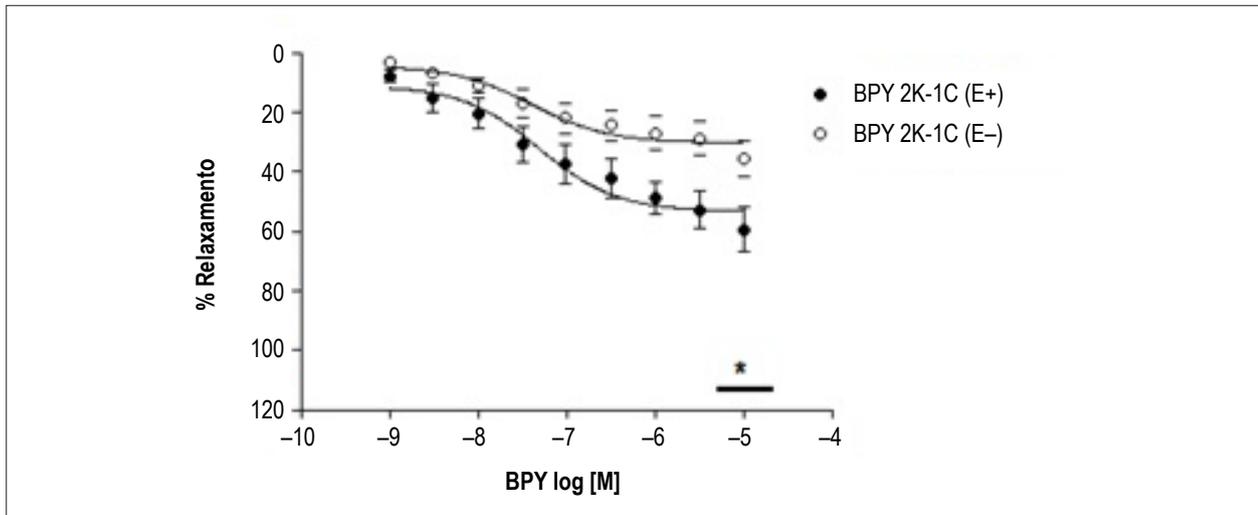


Figura 6 – Relaxamento da artéria coronária de ratos (2K-1C) com (E+) e sem (E-) endotélio, induzido pelo composto *cis*-[Ru (bpy)₂ (NO₂) (NO)] (PF₆)₂ em anéis pré-contraídos com serotonina (SE). O efeito de concentração cumulativa das curvas foi realizado para o composto BPY. Cada ponto representa a média ± DP dos dados obtidos de 5-7 determinações independentes. * Indica diferença no valor de Emax.

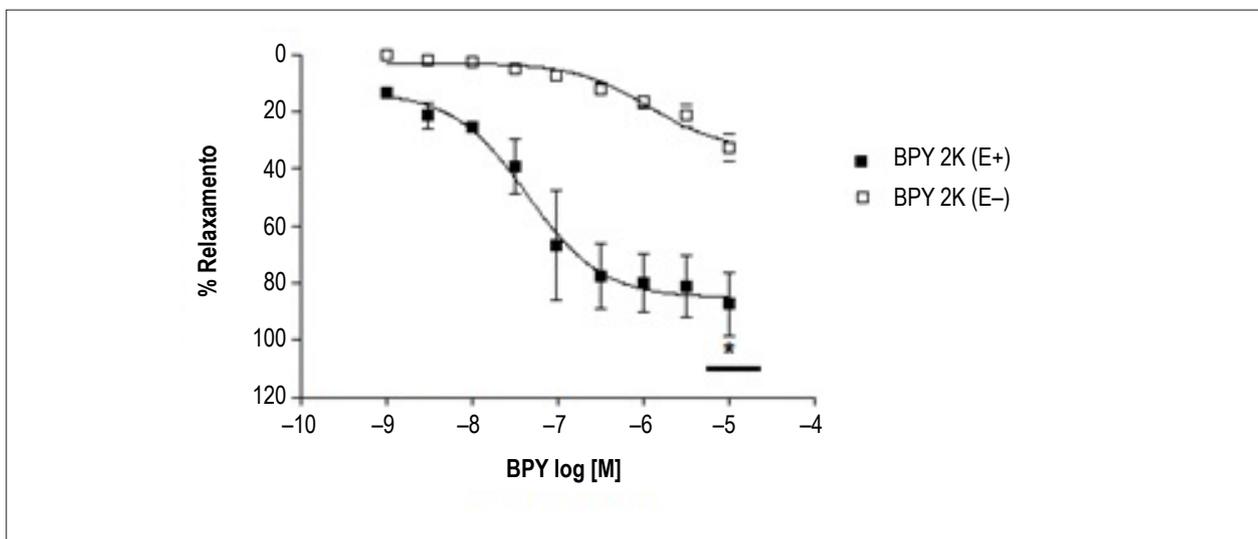


Figura 7 – Relaxamento da artéria coronária de ratos normotensos (2K) com (E+) e sem (E-) endotélio, induzido pelo composto *cis*-[Ru (bpy)₂ (NO₂) (NO)] (PF₆)₂ em anéis coronários contraídos com serotonina. O efeito de concentração cumulativa das curvas foi realizado para o composto BPY. Cada ponto representa a média ± DP dos dados obtidos em 5 determinações independentes. * Indica diferença no valor de Emax.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Vatanabe IP, Rodrigues GJ, Silva RS; Obtenção de dados: Vatanabe IP, Rodrigues CNS, Buzinnari TC, Moraes TF; Análise estatística e Redação do manuscrito: Vatanabe IP; Obtenção de financiamento: Vatanabe IP, Rodrigues GJ.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

Este trabalho contou com o apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP 2012/24477-8 e 2014/ 02231-2) e do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq concedido pelo processo 478.849/2013-3).

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Izabela Pereira Vatanabe pela Universidade Federal de São Carlos.

Referências

1. Vanhoutte PM, Tang E, Félétou M, Shimokawa H. (2009). Endothelial dysfunction and vascular disease. *Acta Physiol.* 2009;196(2):193-222.
2. Rodrigues GJ, Lunardi CN, Lima RG, Santos CX, Laurindo FL, Silva RS, et al. Vitamin C improves the effect of a new nitric oxide donor on the vascular smooth muscle from renal hypertensive rats. *Nitric Oxide.* 2008;18(3):176-83.
3. Lunardi CN, da Silva RS, Bendhack LM. New nitric oxide donors based on ruthenium complexes. *Braz J Med Biol Res.* 2009;42(1):87-93.
4. Oishi JC, Buzinari TC, Pestana CR, De Moraes TF, Vatanabe IP, Wink DA, et al. In vitro treatment with cis-[Ru(H-dcbpy)₂(Cl)(NO)] improves the endothelial function in aortic rings with endothelial dysfunction. *J Pharm Pharm Sci.* 2015;18(5):696-704.
5. Feelish M, Kelm M. Biotransformation of organic nitrates to nitric oxide by vascular smooth muscle and endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1991;180(1):286-93.
6. Munzel T, Li H, Mollnan H, Hink O, Matheis E, Hartmann M, et al. Effects of long-term nitroglycerin treatment on endothelial nitric oxide synthase (NOS III) gene expression, NOS III-mediated superoxide production, and vascular NO bioavailability. *Circ Res.* 2000;86(1):E7-12.
7. Fukatsu A, Hayashi T, Miyazaki-Akita A, Matsui-Hirai H, Furutate Y, Ishitsuka A, et al. Possible usefulness of apocynin, an NADPH oxidase inhibitor, for nitrate tolerance: prevention of NO donor-induced endothelial cell abnormalities. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;293(1):H790-7.
8. Yakazu Y, Iwasawa K, Narita H, Kindscher JD, Benson KT, Goto H. Hemodynamic and sympathetic effects of feoldopam and sodium nitroprusside. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2001;45(9):1176-80.
9. Rodrigues GJ, Restini CB, Lunardi CN, Moreira JE, Lima RG, da Silva RS, et al. Caveolae dysfunction contributes to impaired relaxation induced by nitric oxide donor in aorta from renal hypertensive rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007;323(1):831-7.
10. Roberts JM, Bodnar LM, Patrick TE, Powers RW. The role of obesity in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2011;1(1):6-16.
11. Rodrigues GJ, Cicillini SA, Silva RS, Bendhack LM. Mechanisms underlying the vascular relaxation induced by a new nitric oxide generator. *Nitric Oxide.* 2011;25(3):331-7.
12. Suaia MG, De Lima RG, Tedesco AC, Da Silva RS. Photoinduced NO release by visible light irradiation from pyazi-bridged nitrosyl ruthenium complexes. *J Am Chem Soc.* 2003;125(48):14718-19.
13. De Lima RG, Suaia M, Bendhack LM, Tedesco AC, da Silva RS. Influence of ancillary L in the nitric oxide photorelease by the [Ru(L)(terpy)NO]³⁺ complex and its vasodilator activity based on visible light irradiation. *Inorg Chem.* 2006;359(8):2543-9.
14. Da Silva RS, Tfouni E. Ruthenium (II) macrocyclic complexes with inert chloride and labile azines. synthesis and properties of the macrocyclic complexes trans-chloro(azine) (1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane) ruthenium(II), trans-[RuCl(cyclam)L]⁺. *Inorg Chem.* 1992;31:3313-6.
15. Rodrigues GJ, Pereira AC, Veccesi JA, Lima RG, Silva RS, Bendhack LM. Long-lasting hypertensive effect in renal hypertensive rats induced by nitric oxide released from a ruthenium complex. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2012;60(2):193-8.
16. de Gaitani CM, de Melo MC, Lunardi CN, de S Oliveira S, da Silva RS, Bendhack LM. Hypotensive effect of the nitrosyl ruthenium complex nitric oxide donor in renal hypertensive rats. *Nitric Oxide.* 2009;20(3):195-9.
17. Zanichelli PG, Estrela HF, Spadari-Bratfisch RC, Grassi-Kassisse DM, Franco DW. The effects of ruthenium tetraammine compounds on vascular smooth muscle. *Nitric Oxide.* 2007;16(2):189-96.
18. Bonaventura D, de S Oliveira F, Togniolo V, Tedesco AC, da Silva RS, Bendhack LM. A macrocyclic nitrosyl ruthenium complex is a NO-donor that induces rat aorta relaxation. *Nitric Oxide.* 2004;10(2):83-91.
19. Bonaventura D, Oliveira FS, da Silva RS, Bendhack LM. Decreased vasodilation induced by a new nitric oxide donor in 2K-1C hypertensive rats is due to impaired K⁺ channel activation. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2005;32(5-6):478-81.
20. Rodrigues GJ, Pereira AC, de Moraes TF, Wang CC, da Silva RS, Bendhack LM. Pharmacological characterization of the vasodilating effect induced by the ruthenium complex cis-[Ru(NO)(NO₂)(bpy)₂](PF₆)₂. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2015;65(2):168-77.
21. Silva ON. Estudo cinético da reação dos complexos cis-[Ru(bpy)₂ImN(NO)](PF₆)₃ e cis-[Ru(bpy)₂SO₃NO](PF₆)₃ com redutores biológicos. [Tese]. Fortaleza: Universidade Federal do Ceará; 2008.
22. Allardyce CS, Dyson PJ. Rhuthenium in medicine: current clinical uses and future prospects. *Platinum Metals Reviews.* 2001;45(2):62-9.
23. Goldblat H, Lynch J, Hanzal RF, Summerville WW. Studies on experimental hypertension: I. the production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *J Exp Med.* 1934;59(3):347-79.
24. Contra HS, Estrada LR, Chávez AG, Hernández y Hernández H. El sistema renina- angiotensina-aldosterona y su papel funcional más allá del control de la presión arterial. *Rev Mex Cardiol.* 2008;19(1):21-9.
25. Okamura T, Miyazaki M, Inagami T, Toda N. Vascular renin-angiotensin system in two-kidney, one clip hypertensive rats. *Hypertension.* 1986;8(7):560-5.
26. Martinez Maldonado M. Pharmacology of renovascular hypertension. *Hypertension.* 1991;17(5):707-19.
27. Jin D, Takai S, Shiota N, Miyazaki M. Roles of vascular angiotensin converting enzyme and chymase in two-kidney, one clip hypertensive hamsters. *J Hypertens.* 1998;16(5):657-64.
28. Guan S, Fox J, Mitchell KD, Navar LG. Angiotensin and angiotensin converting enzyme tissue levels in two-kidney, one-clip hypertensive rats. *Hypertension.* 1992;20(6):763-67.
29. Miot HE. Tamanho da amostra em estudos clínicos e experimentais. *J Vasc bras.* 2011;10(4):275-8.
30. Munhoz FC, Potje SR, Pereira AC, Daruge MC, da Silva RS, Bendhack LM, et al. Hypotensive and vasorelaxing effects of the new NO-donor [Ru(terpy)(bdq)NO]⁺ in spontaneously hypertensive rats. *Nitric Oxide.* 2012;26(2):111-7.

Avaliação de Cardiotoxicidade Subclínica Induzida por Doxorubicina em um Modelo de Rato por *Speckle-Tracking*

Assessment of Subclinical Doxorubicin-induced Cardiotoxicity in a Rat Model by Speckle-Tracking Imaging

Yu Kang,* Wei Wang,* Hang Zhao, Zhiqing Qiao, Xuedong Shen, Ben He

Renji Hospital, School of medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai, China

* Contribuíram igualmente para o estudo.

Resumo

Fundamento: Apesar dos seus claros benefícios terapêuticos, a cardiotoxicidade induzida pela antraciclina é uma grande preocupação que limita a capacidade de reduzir a morbidade e mortalidade associadas com cânceres. A identificação precoce da cardiotoxicidade induzida por antraciclina é de vital importância para o equilíbrio entre o risco cardíaco e o potencial tratamento do câncer.

Objetivo: Investigar se a análise por *speckle-tracking* pode fornecer uma medida sensível e precisa na detecção de lesão ventricular esquerda induzida por doxorubicina.

Métodos: Ratos Wistar foram divididos em 4 grupos de 8 ratos cada, e doxorubicina foi administrada intraperitonealmente em intervalos semanais de até 4 semanas. Grupo 1: 2,5 mg/kg/semana; Grupo 2: 3 mg/kg/semana; Grupo 3: 3,5 mg/kg/semana; Grupo 4: 4 mg/kg/semana. Foram utilizados 5 ratos adicionais como controles. As imagens ecocardiográficas foram obtidas na linha basal e 1 semana após a última dose do tratamento. Foram analisados o *strain* radial (Srad) e circunferencial (Scirc) e as taxas de *strain* radial (TSrad) e circunferencial (TScirc). Após o experimento, a troponina cardíaca I (cTnI) foi analisada e as amostras cardíacas foram avaliadas histologicamente.

Resultados: Após a exposição à doxorubicina, a FEVE foi significativamente reduzida no grupo 4 ($p = 0,006$), mas permaneceu estável nos outros grupos. Entretanto, após o tratamento, os Srad foram reduzidos nos grupos 2, 3 e 4 ($p < 0,05$). A diminuição dos Srad foi correlacionada com cTnI ($\rho = -0,736$, $p = 0,000$) e os escores de cardiomiopatia ($\rho = -0,797$, $p = 0,000$).

Conclusão: O *strain* radial pode fornecer um índice sensível e não-invasivo na detecção precoce da lesão miocárdica induzida pela doxorubicina. As alterações do *strain* radial apresentaram correlação significativa com lesões miocárdicas e níveis séricos de troponina I cardíaca, indicando que esse parâmetro pode avaliar com precisão a gravidade da cardiotoxicidade. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(2):132-139)

Palavras-chave: Cardiotoxinas; Estresse Oxidativo; Doxorubicina; Ecocardiografia Doppler; Troponina I.

Abstract

Backgrounds: Despite their clear therapeutic benefits, anthracycline-induced cardiotoxicity is a major concern limiting the ability to reduce morbidity and mortality associated with cancers. The early identification of anthracycline-induced cardiotoxicity is of vital importance to assess the cardiac risk against the potential cancer treatment.

Objective: To investigate whether speckle-tracking analysis can provide a sensitive and accurate measurement when detecting doxorubicin-induced left ventricular injury.

Methods: Wistar rats were divided into 4 groups with 8 rats each, given doxorubicin intraperitoneally at weekly intervals for up to 4 weeks. Group 1: 2.5 mg/kg/week; group 2: 3 mg/kg/week; group 3: 3.5mg/kg/week; group 4: 4mg/kg/week. An additional 5 rats were used as controls. Echocardiographic images were obtained at baseline and 1 week after the last dose of treatment. Radial (Srad) and circumferential (Scirc) strains, radial (SRad) and circumferential (SRcirc) strain rates were analyzed. After the experiment, cardiac troponin I (cTnI) was analyzed and the heart samples were histologically evaluated.

Results: After doxorubicin exposure, LVEF was significantly reduced in group 4 ($p = 0.006$), but remained stable in the other groups. However, after treatment, Srad was reduced in groups 2, 3 and 4 (p all < 0.05). The decrease in Srad was correlated with cTnI ($\rho = -0.736$, $p = 0.000$) and cardiomyopathy scores ($\rho = -0.797$, $p = 0.000$).

Conclusion: Radial strain could provide a sensitive and noninvasive index in early detection of doxorubicin-induced myocardial injury. The changes in radial strain had a significant correlation with myocardial lesions and serum cardiac troponin I levels, indicating that this parameter could accurately evaluate cardiotoxicity severity. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(2):132-139)

Keywords: Cardiotoxins; Oxidative Stress; Doxorubicin; Echocardiography, Doppler; Troponin I.

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

Correspondência: Xuedong Shen e Ben He •

1630 Dongfang Rd, Shanghai, China

E-mail: shenxd@hotmail.com, heben@medmail.com.cn

Artigo recebido em 12/10/2016, revisado em 20/01/2017, aceito em 20/02/2017

DOI: 10.5935/abc.20170097

Introdução

A cardiotoxicidade, que pode ser o resultado do estresse oxidativo cardíaco, é o principal fator limitante da terapia anticancerígena com antraciclina.¹ Técnicas não-invasivas para a identificação de pacientes com alto risco de desenvolver cardiomiopatia induzida por antraciclina são de importância crítica para a prevenção e tratamento dessa complicação. Atualmente, a avaliação de imagem bidimensional por *speckle-tracking* (STI), baseada no rastreamento de detalhes da imagem local quadro a quadro ao longo do ciclo cardíaco, tem sido considerada como um método simples e preciso para a avaliação da mecânica do ventrículo esquerdo.²⁻⁵ Tem sido aplicada para a detecção precoce de lesão miocárdica em cardiopatia isquêmica ou várias cardiomiopatias, tanto em humanos como em modelos animais experimentais, permitindo medidas mais precisas do desempenho sistólico regional do miocárdio.⁶⁻¹⁰

O objetivo desse estudo foi determinar, através de um modelo de rato experimental usando doxorubicina, se o STI poderia fornecer uma medida mais sensível e precisa na detecção de lesão ventricular esquerda.

Métodos

Tratamento de animais

Este protocolo foi aprovado pelo Comitê de Cuidados e Uso de Animais da Universidade Jiaotong de Xangai, e estava em conformidade com o "Guia para o Cuidado e Uso de Animais de Laboratório", publicado pela Academia Nacional de Imprensa. Trinta e sete ratos Wistar machos adultos, pesando $250,4 \pm 4,3$ g, foram alojados em um local com temperatura constante e alimento e água disponíveis livremente. O cálculo do tamanho da amostra foi realizado com base nos seguintes pressupostos: após a exposição à antraciclina, a diferença de valores de *strain* foi de 20% entre os grupos, o desvio padrão dentro do grupo foi de 10%, o poder foi de 0,80, e o nível de significância foi de 0,05. Como resultado, calculamos um tamanho de amostra necessário de 8 ratos em cada grupo de tratamento. Os ratos foram distribuídos aleatoriamente em 4 grupos de 8 ratos cada, com base no processo publicado por Martin RA et al.,¹¹ com administração de doxorubicina por via intraperitoneal em intervalos semanais de até 4 semanas. Grupo 1: 2,5 mg/kg/semana, dose total de 10 mg/kg; Grupo 2: 3 mg/kg/semana, dose total de 12 mg/kg; Grupo 3: 3,5 mg/kg/semana, dose total de 14 mg/kg; Grupo 4: 4 mg/kg/semana, dose total de 16 mg/kg. Utilizaram-se 5 ratos adicionais como controles, aos quais foi administrada 1 mL de solução salina a 0,9% por via intraperitoneal.

Protocolo ecocardiográfico

As imagens foram obtidas na linha basal e 1 semana após a última dose de tratamento com antraciclina. Os ratos foram anestesiados com uma injeção intraperitoneal de hidrato de cloral a 10% em uma dose de 0,3 mL/Kg. Os ratos foram colocados em decúbito lateral esquerdo e examinados utilizando-se um eco-escâner comercialmente disponível,

Vivid ultrasound cardiovascular system (GE Healthcare Inc., Horten, Noruega), com um transdutor pediátrico com arranjo de fase 10S (11,5MHz) e aplicação cardíaca de alta resolução temporal e espacial. A frequência de transmissão foi de 10 MHz, a profundidade de 2,5 cm e a taxa de quadros foi de 225 quadros por segundo. As imagens bidimensionais (2D) padrão de eixo curto, adquiridas a nível do músculo papilar, foram armazenadas digitalmente para posterior análise *off-line*. As dimensões do ventrículo esquerdo foram medidas utilizando ecocardiografia no modo M no corte de eixo curto do nível papilar médio, e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) foi calculada pelo método de Teicholz.

Utilizou-se o EchoPAC 11.0 (GE Healthcare In, Noruega) para a análise de *strain* radial (Srad), *strain* circunferencial (Scirc), taxa de *strain* radial (TSrad) e circunferencial (TScirc). Este programa de *strain* em 2D monitorou o movimento de refletores fortes que foram observados nas imagens no modo B, quadro a quadro, após segmentar a silhueta ventricular em seis segmentos. A borda endocárdica foi marcada, enquanto a borda externa foi ajustada para se adequar ao contorno epicárdico. O software automaticamente rastreou e calculou o *strain* e a taxa de *strain* nas direções radial e circunferencial ao longo do ciclo cardíaco. O pico sistólico do Srad, Scirc, TSrad e TScirc foi obtido a partir de 6 segmentos a nível dos músculos papilares. Foram calculados os dados de pelo menos três ciclos cardíacos distintos.

Estudo histológico

Uma semana após o fim da administração de doxorubicina, os animais foram sacrificados com uma superdosagem de hidrato de cloral. Foram colhidas amostras de sangue para determinação dos níveis séricos de troponina I cardíaca (cTnI). Os ventrículos esquerdos a nível dos músculos papilares foram fixados em formalina tamponada com fosfato a 10%, embebida em parafina e seccionados com espessura de 5 μ m. Essas seções foram coradas com hematoxilina e eosina. A frequência e a gravidade das lesões miocárdicas induzidas pela doxorubicina foram avaliadas semiquantitativamente por microscopia óptica. As alterações foram classificadas com base no número de miócitos mostrando perda miofibrilar e vacuolização citoplasmática (pontuação de 0 a 3 de acordo com Billingham.¹²) Animais que morreram espontaneamente durante o estudo também foram submetidos à necropsia, mas não foram incluídos na análise dos dados.

Níveis séricos de cTnI

As amostras de sangue foram centrifugadas e as amostras de soro foram congeladas a -80°C até serem analisadas. As concentrações séricas foram determinadas por imunoenensaio (Denley Dragon WellsScan MK 3, Thermo, Finlândia). Os escores de cardiomiopatia foram calculados por um especialista e os níveis de cTnI foram registrados por um técnico, cegado para o processo experimental e dados ecocardiográficos.

Análise estatística

As variáveis contínuas próximas a uma distribuição normal foram expressas como média \pm desvio padrão.

Os dados não-normais, assimétricos, foram expressos como medianas e intervalos interquartis. Utilizou-se o teste K-S para uma amostra para determinar a normalidade dos dados. As diferenças em dados ecocardiográficos antes e após o tratamento, e entre cada grupo, foram determinadas utilizando-se a análise de variância (ANOVA) de medidas repetidas. Os valores dos níveis de cTnI e os escores de cardiomiopatia entre cada grupo foram analisados pelo teste de Kruskal-Wallis. A análise de Spearman foi utilizada na determinação da correlação entre valores de *strain*, cTnI e cardiomiopatia. Os dados foram analisados através do software SPSS, versão 16.0 (SPSS, Inc, Chicago, IL, EUA). Um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.

Resultados

Toxicidade geral e alterações macro-anatômicas

Um dos ratos do grupo 3 morreu após a terceira dose de doxorubicina. Nenhuma amostra de sangue terminal desse animal estava disponível e, portanto, ele foi excluído do estudo. Na necropsia, foram observadas quantidades excessivas de fluido pericárdico e peritoneal em 4 dos 8 animais do grupo 2, em 6 dos 7 animais do grupo 3 e todos do grupo 4. Também se observou um excesso de fluido no animal que morreu espontaneamente. O acúmulo de fluido não foi encontrado em animais do grupo 1 e nos animais que receberam solução salina.

Funções sistólicas

Não houve diferença significativa na FEVE no início do estudo entre os grupos. Após a exposição à doxorubicina, a FEVE reduziu de $85,50 \pm 1,06\%$ para $82,50 \pm 1,85\%$ ($p = 0,006$) em animais que receberam doxorubicina a 16 mg/kg. No entanto, a FEVE em outros animais que receberam menores doses de doxorubicina não mostrou diferença estatística antes e após o tratamento (Tabela 1).

Análise do strain

Os dados sobre os valores do *strain* e taxa de *strain* em animais nos vários grupos de tratamento foram resumidos na Tabela 1. As características basais dos animais tratados com doxorubicina foram semelhantes às dos controles. Os *strains* radiais foram reduzidos após o tratamento em

animais do grupo 2, grupo 3 e grupo 4 (de $52,1 \pm 5,6\%$ para $43,2 \pm 5,7\%$, $52,5 \pm 5,1\%$ para $38,6 \pm 4,8\%$ e $52,3 \pm 7,3\%$ para $34,6 \pm 7,4\%$ respectivamente, com todos os valores de $p < 0,05$). O *strain* circunferencial foi reduzido de $-17,4 \pm 2,1\%$ para $-14,1 \pm 1,8\%$ no grupo 4 após o tratamento ($p = 0,004$). A redução dos *strains* radiais induzida pela doxorubicina foi relacionada à dose ($p = 0,000$). As taxas de *strain* radial e circunferencial permaneceram estáveis após a exposição, independente das doses de doxorubicina (Tabela 1, Figura 1).

Patologia miocárdica

Os animais tratados com doxorubicina desenvolveram lesões cardíacas que foram identificadas em microscopia óptica. As características dessas lesões, vacuolização citoplasmática e perda miofibrilar, têm sido observadas previamente em modelos animais, bem como em pacientes humanos que receberam quimioterapia com antraciclina.^{13,14} Os dados sobre a incidência e a gravidade das lesões miocárdicas estão resumidos na Tabela 2. A gravidade dessas lesões foi significativamente maior nos grupos 3 e 4 (com 14 mg/kg e 16 mg/kg de doxorubicina, respectivamente) do que naqueles que receberam 12 mg/kg ou 10 mg/kg de doxorubicina. Os corações de todos os grupos controle estavam normais (Figura 2).

Níveis de cTnI

Os níveis de cTnI no grupo de controle e nos grupos 1,2,3,4 foram $7,62$ (3,06) ng/mL, $6,92$ (4,04) ng/mL, $17,03$ (8,46) ng/mL, $22,57$ (12,21) ng/mL e $34,93$ (11,24) ng/mL, respectivamente. Conforme mostrado na Figura 3, os níveis séricos de cTnI no grupo 1 não foram significativamente diferentes daqueles do grupo de controle. No entanto, em comparação com os animais que receberam soro fisiológico, os níveis de cTnI aumentaram significativamente com o aumento das doses cumulativas totais de doxorubicina (Figura 3).

Correlações entre os valores de strain, níveis de cTnI e as lesões histológicas

A diminuição dos valores de *strain* radial exibiu uma clara correlação com a concentração de cTnI (correlação de Spearman $\rho = -0,736$, $p = 0,000$) (Figura 4) e com os escores de cardiomiopatia (correlação de Spearman $\rho = -0,797$, $p = 0,000$) (Figura 5).

Tabela 1 – Índices de speckle-tracking e FEVE em ratos tratados com doxorubicina e ratos controle

	Grupo controle			Grupo 1			Grupo 2			Grupo 3			Grupo 4		
	Basal	Depois	Valor de p	Basal	Depois	Valor de p	Basal	Depois	Valor de p	Basal	Depois	Valor de p	Basal	Depois	Valor de p
FEVE (%)	85,4 ± 0,9	84,8 ± 2,9	0,591	86,2 ± 1,9	86,4 ± 2,3	0,890	84,6 ± 3,3	84,3 ± 2,9	0,714	83,9 ± 2,4	83,3 ± 2,3	0,220	85,5 ± 1,2	82,5 ± 1,8*	0,006
Srad (%)	52,2 ± 3,6	52,6 ± 3,1	0,730	51,2 ± 6,8	49,4 ± 5,2	0,061	52,1 ± 5,6	43,2 ± 5,7*	0,000	52,5 ± 5,1	38,6 ± 4,8*	0,000	52,3 ± 7,3	34,6 ± 7,4*	0,000
Scirc (%)	-17,2 ± 3,1	-18,2 ± 4,6	0,551	-16,1 ± 2,0	-17,0 ± 2,2	0,113	-17,2 ± 2,4	-16,7 ± 2,4	0,578	-17,0 ± 2,7	-17,9 ± 2,0	0,634	-17,4 ± 2,1	-14,1 ± 1,8*	0,004
TSrad (sec ⁻¹)	5,7 ± 1,1	5,5 ± 1,2	0,821	5,9 ± 0,8	6,1 ± 1,2	0,617	6,0 ± 0,9	6,0 ± 1,1	0,983	5,6 ± 1,1	5,6 ± 1,1	0,987	5,6 ± 1,0	5,5 ± 1,1	0,786
TScirc(sec ⁻¹)	4,5 ± 0,7	4,9 ± 0,5	0,137	4,5 ± 1,2	4,7 ± 0,9	0,556	4,3 ± 1,0	4,3 ± 0,8	0,571	4,6 ± 0,9	4,3 ± 0,5	0,409	4,7 ± 0,7	4,5 ± 0,7	0,179

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; Scirc: strain circunferencial; Srad: strain radial; TScirc: taxa de strain circunferencial; TSrad: taxa de strain radial.

*: $p < 0,05$ em comparação com o valor basal.

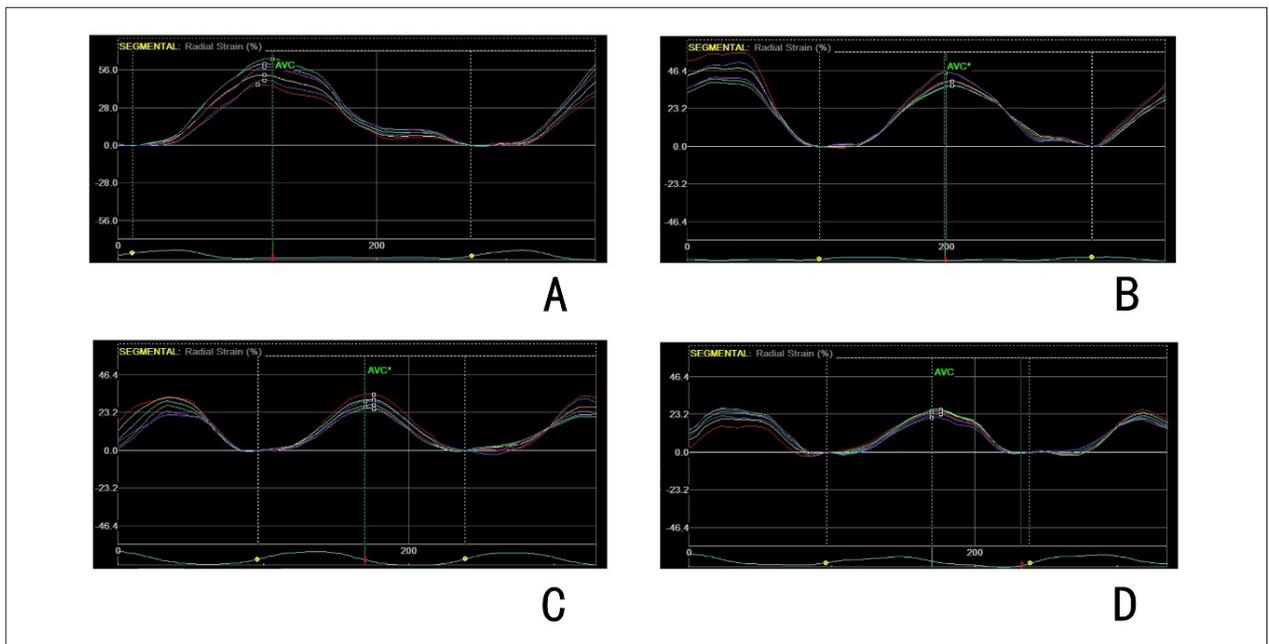


Figura 1 – Curvas de strain radial obtidas a partir do corte de eixo curto de ratos após tratamento com doxorubicina. A: rato do grupo 1, strain radial = 55,23%; B: rato do grupo 2, strain radial = 41,63%; C: rato do grupo 3, strain radial = 29,71%; D: rato do grupo 4, strain radial = 24,95%.

Tabela 2 – Escores de cardiomiopatia em ratos Wistar tratados com doxorubicina durante 4 semanas

Dose de doxorubicina (mg/kg/semana)	Nº. de animais	Escore de cardiomiopatia					
		0	1	1,5	2	2,5	3
4*	8	0	2	3	3	0	0
3,5†	7	2	2	2	1	0	0
3	8	4	2	2	0	0	0
2,5	8	6	2	0	0	0	0
Solução salina controle	5	5	0	0	0	0	0

Os escores de cardiomiopatia são baseados na porcentagem de miócitos que apresentam vacuolização citoplasmática e/ou perda miofibrilar, e são classificados de 0 a 3 da seguinte forma: 0 = sem alterações, 1 ≤ 5%, 1,5 = 5% a 15%, 2,0 = 16% a 25%, 2,5 = 26% a 35% e 3 ≥ 35%.

*: Escores de cardiomiopatia significativamente ($p < 0,05$) maiores do que naqueles que receberam 3 mg/kg/semana ou menos de doxorubicina.

†: Escores de cardiomiopatia foram significativamente ($p < 0,05$) maiores do que naqueles que receberam 2,5 mg/kg/semana ou menos de doxorubicina.

Discussão

A antraciclina continua a ser um agente quimioterápico comumente utilizado. No entanto, a eficácia clínica é prejudicada devido à cardiotoxicidade potencialmente fatal. Um método preciso e não invasivo para o monitoramento precoce da lesão cardíaca é de vital importância para orientar as estratégias preventivas e terapêuticas na redução da cardiotoxicidade. Nesse estudo, propusemos uma nova aplicação da imagem por *speckle-tracking* para a avaliação da lesão miocárdica subclínica após o tratamento com antraciclina. Na prática clínica, o monitoramento da FEVE é a ferramenta diagnóstica clínica mais importante no reconhecimento da disfunção cardíaca.^{15,16} No entanto, esses níveis são um pouco insensíveis na detecção de sinais precoces de estresse cardíaco, lesão miocárdica e alterações na complacência miocárdica.

No presente estudo, apesar de terem sido observadas lesões miocárdicas e elevação dos níveis séricos de cTnI após o tratamento, a FEVE permaneceu estável e dentro do intervalo normal, indicando que a FEVE não é sensível para a detecção precoce de lesão miocárdica.

O *strain* é um parâmetro sem dimensão que representa a deformação de um segmento miocárdico em relação às suas dimensões originais dentro de um período de tempo sistólico. Estudos iniciais relataram que a redução na função ventricular esquerda, causada pela antraciclina, poderia ser avaliada pelos índices de *strain* e taxa de *strain* medidos por Doppler.¹⁷ Com as vantagens da independência de ângulo, a técnica de *speckle-tracking*, uma técnica relativamente nova e mais abrangente, poderia avaliar a deformação miocárdica ventricular esquerda regional e global em três dimensões, fornecendo parâmetros confiáveis e sensíveis

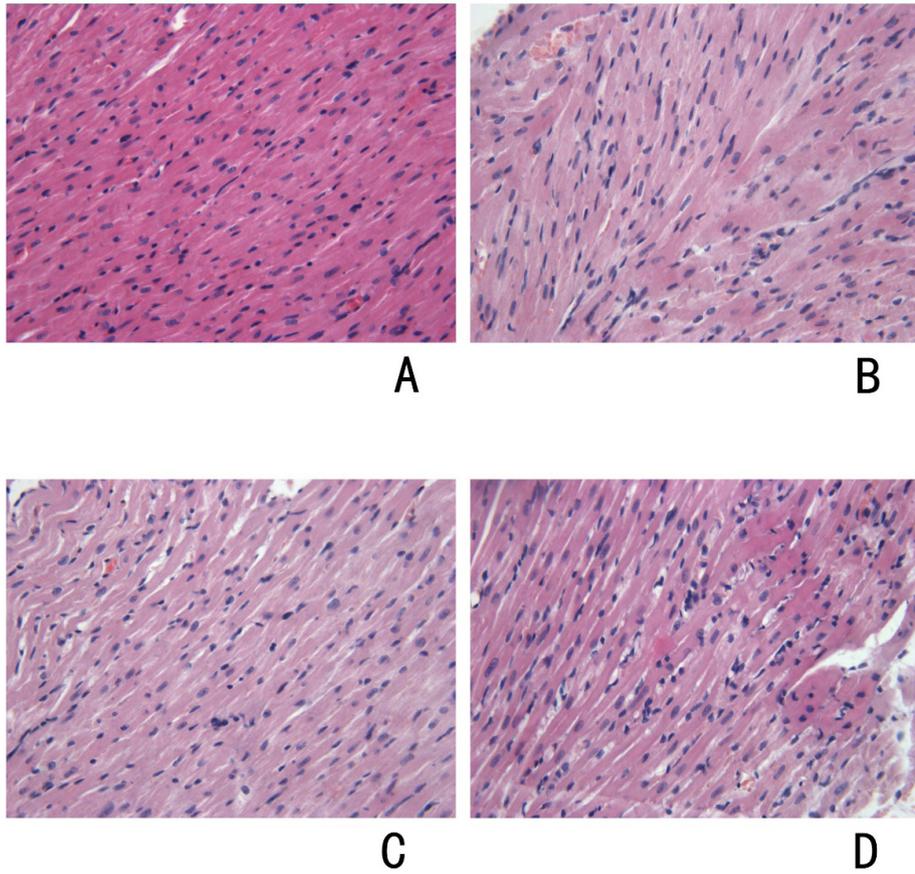


Figura 2 – Alterações miocárdicas após tratamento com doxorubicina vistas sob microscópio óptico ($\times 400$). Vacuolização do citoplasma, perda de miofibrilas mais grave em ratos do grupo 4 (D). A: rato do grupo 1; B: rato do grupo 2; C: rato do grupo 3; D: rato do grupo 4.

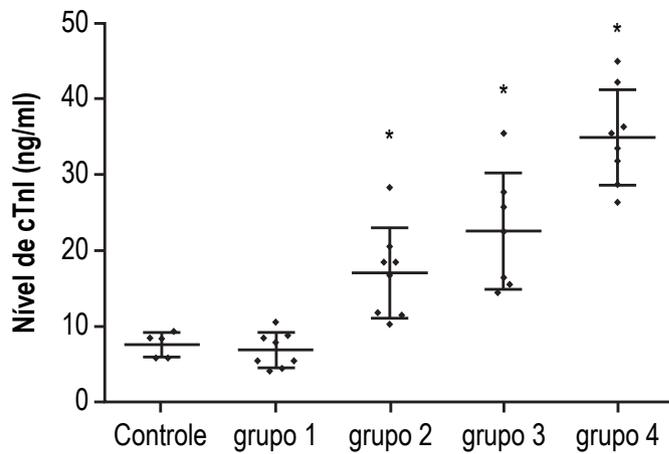


Figura 3 – Diagrama de dispersão dos níveis séricos de cTnI em ratos individuais. *: $p < 0,05$ em comparação com o valor basal.

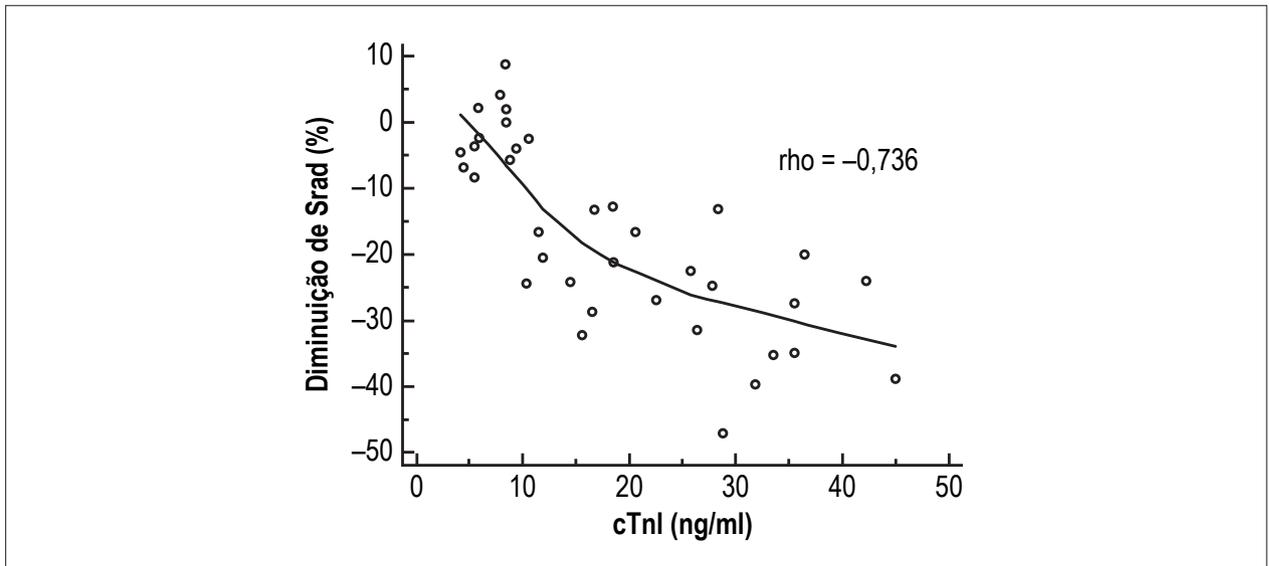


Figura 4 – Correlações entre strains radiais e níveis de cTnI.

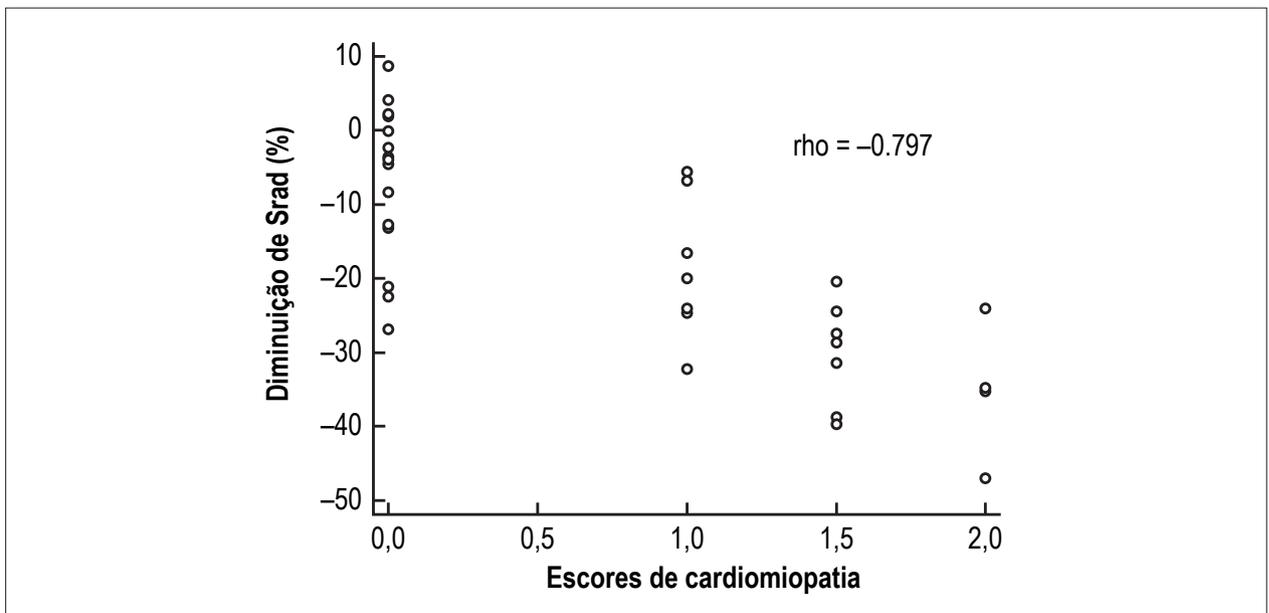


Figura 5 – Correlações entre strains radiais e escores de cardiomiopatia.

para a detecção precoce de lesões cardíacas. Shi et al.¹⁸ descobriram que a análise do *strain* radial baseada em STI podia detectar rejeição aguda de aloenxerto em um modelo de transplante cardíaco de rato, que era mais sensível do que os parâmetros ecocardiográficos convencionais. Em um modelo de rato de coração de atleta, os valores de *strain* baseados no *speckle-tracking* correlacionaram-se bem com os índices de contratilidade privados do loop de pressão-volume.⁸ Estudos anteriores observaram que os *strains* diminuíram significativamente após o tratamento com epirubicina, embora os parâmetros ecocardiográficos convencionais se mantivessem estáveis e dentro da faixa normal.¹⁹

Demonstramos que em nosso modelo animal, o *strain* radial foi mais sensível do que a fração de ejeção do ventrículo esquerdo na avaliação da lesão cardíaca em estágio inicial, o que foi confirmado pelo exame histológico e cTnI sérica. A cardiotoxicidade induzida pela quimioterapia possui padrão regional,^{20,21} o que poderia explicar o aumento da sensibilidade dos valores de *strain* em relação à FEVE na detecção de cardiotoxicidade precoce. Além disso, verificou-se que as alterações de *strain* radial exibiram uma clara correlação com lesões histológicas e elevação dos níveis de cTnI, indicando que o *strain* radial pode avaliar com precisão a gravidade da cardiotoxicidade.

O STI tem uma melhor resolução espacial em comparação com a técnica baseada em Doppler tecidual.²² Em uso clínico, as taxas de quadros > 90 quadros/s geralmente levam a uma avaliação ruim por *speckle-tracking*.²³ No entanto, devido à sua alta frequência cardíaca, maiores taxas de quadros são necessárias em roedores. A frequência do transdutor, a largura e a profundidade do setor, bem como o número de cristais dentro do transdutor, terão um impacto na resolução da linha de varredura, o que por sua vez afetará a qualidade do *speckle-tracking*. Com alta densidade de cristais em uma largura e profundidade de setor muito pequenas, nosso transdutor de 11,5 MHz pode obter boas imagens em altas taxas de quadros sem perda de resolução da linha de varredura.

Limitação

A imagem cardíaca do ventrículo esquerdo em roedores é limitada a alguns cortes ecocardiográficos. Embora seja possível obter um corte apical de 4 câmaras, a parede lateral raramente é visualizada.^{24,25} A qualidade da imagem do corte longitudinal foi ruim e, portanto, não foi possível fornecer dados sobre a função longitudinal.

O tipo de anestesia pode influenciar a frequência cardíaca e a contratilidade miocárdica intrínseca. No entanto, nesse estudo, todos os animais, incluindo os grupos tratados e de controle, foram submetidos ao mesmo procedimento de anestesia para limitar o efeito da anestesia na análise da função cardíaca. A taxa de quadros em relação à duração do ciclo cardíaco utilizada nesse estudo foi inferior à dos estudos realizados em humanos ou em animais grandes. Digno de nota, tivemos taxas de quadros semelhantes às de estudos recentes em um modelo de rato de infarto do miocárdio e rejeição aguda.¹⁸

Referências

1. Barry E, Alvarez JA, Scully RE, Miller TL, Lipshultz SE. Anthracycline-induced cardiotoxicity: course, pathophysiology, prevention and management. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8(8):1039-58.
2. 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. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;47(4):789-93.
3. Cho GY, Chan J, Leano R, Strudwick M, Marwick TH. Comparison of two-dimensional speckle and tissue velocity based strain and validation with harmonic phase magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol*. 2006;97(11):1661-6.
4. 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. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;112(20):3149-56.
5. Reisner SA, Lysyansky P, Agmon Y, Mutlak D, Lessick J, Friedman Z. Global longitudinal strain: a novel index of left ventricular systolic function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;17(6):630-3.
6. Bachner-Hinzenon N, Shlomo L, Khamis H, Ertracht O, Vered Z, Malka A, et al. Detection of small subendocardial infarction using speckle tracking echocardiography in a rat model. *Echocardiography*. 2016;33(10):1571-8.
7. Bachner-Hinzenon N, Ertracht O, Malka A, Leitman M, Vered Z, Binah O, et al. Layer-specific strain analysis: investigation of regional deformations in a rat model of acute versus chronic myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012;303(5):H549-58.
8. Kovács A, Oláh A, Lux Á, Mátyás C, Németh BT, Kellermayer D, et al. Strain and strain rate by speckle-tracking echocardiography correlate with pressure-volume loop-derived contractility indices in a rat model of athlete's heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;308(7):H743-8.
9. Mor M, Mulla W, Elyagon S, Gabay H, Dror S, Etzion Y, et al. Speckle-tracking echocardiography elucidates the effect of pacing site on left ventricular synchronization in the normal and infarcted rat myocardium. *PLoS One*. 2014;9(6):e99191.
10. Koshizuka R, Ishizu T, Kameda Y, Kawamura R, Seo Y, Aonuma K. Longitudinal Strain Impairment as a Marker of the Progression of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in a Rat Model. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(3):316-23.
11. Martin RA, Daly A, DiFonzo CJ, de la Iglesia FA. Randomization of animals by computer program for toxicity studies. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*. 1986;6(5-6):143-52.
12. Billingham ME. Role of endomyocardial biopsy in diagnosis and treatment of heart disease. In: Silver MD. (editor). *Cardiovascular pathology*. New York: Churchill Livingstone; 1991. p. 1465-86.

Conclusão

O *strain* radial baseado em imagens de *speckle-tracking* pode fornecer uma estratégia sensível e não-invasiva na detecção precoce de lesão miocárdica induzida por doxorubicina.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Kang Y, Shen X; Obtenção de dados: Kang Y, Wang W, Zhao H, Qiao Z; Análise e interpretação dos dados: Kang Y, Wang W, Zhao H; Análise estatística: Kang Y, Wang W; Obtenção de financiamento, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Kang Y; Supervisão: Shen X, He B.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo National Natural Science Foundation of China (Nº 81401411) and Shanghai Natural Science Foundation (Nº 14ZR1425200, 16ZR1420600).

Vinculação acadêmica

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

13. Ferrans VJ, Sanchez JA, Herman EH. Pathologic anatomy of animal models of anthracycline-induced cardiotoxicity. In: Muggia FM, Green MD, Speyer JL (editors). *Cancer treatment and the heart*. Baltimore: The Johns Hopkins University Press; 1992. p. 89-113.
14. Ferrans VJ, Sanchez JA, Herman EH. Role of myocardial biopsy in the diagnosis of anthracycline toxicity. (1992). In: Muggia FM, Green MD, Speyer JL (editors). *Cancer treatment and the heart*. Baltimore: The Johns Hopkins University Press; 1992. p. 198-216.
15. Villani F, Meazza R, Materazzo C. Non-invasive monitoring of cardiac hemodynamic parameters in doxorubicin-treated patients: comparison with echocardiography. . 2006;26(1B):797-801.
16. Walker J, Bhullar N, Fallah-Rad N, Lytwyn M, Golian M, Fang T, et al. Role of three-dimensional echocardiography in breast cancer: comparison with two-dimensional echocardiography, multiple-gated acquisition scans, and cardiac magnetic resonance imaging. . 2010;28(21):3429-36.
17. Piegari E, Di Salvo G, Castaldi B, Vitelli MR, Rodolico G, Golino P, et al. Myocardial strain analysis in a doxorubicin-induced cardiomyopathy model. 2008;34(3):370-8.
18. Shi J, Pan C, Shu X, Sun M, Yang Z, Zhu S, et al. The role of speckle tracking imaging in the noninvasive detection of acute rejection after heterotopic cardiac transplantation in rats. 2011;66(6):779-85.
19. Kang Y, Cheng L, Li L, Chen H, Sun M, Wei Z, et al. Early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity using two-dimensional speckle tracking echocardiography. *Cardiol J*. 2013;20:592-599.
20. Ho E, Brown A, Barrett P, Morgan RB, King G, Kennedy MJ, et al. Subclinical anthracycline- and trastuzumab-induced cardiotoxicity in the long-term follow-up of asymptomatic breast cancer survivors: a speckle tracking echocardiographic study. *Heart*. 2010;96(9):701-7.
21. Perel RD, Slaughter RE, Strugnell WE. Subendocardial late gadolinium enhancement in two patients with anthracycline cardiotoxicity following treatment for Ewing's sarcoma. 2006;8(6):789-91.
22. Dandel M, Hetzer R. Echocardiographic strain and strain rate imaging--clinical applications. *Int J Cardiol*. 2009;132(1):11-24.
23. Suffoletto MS, Dohi K, Cannesson M, Saba S, Gorcsan J 3rd. Novel speckle tracking radial strain from routine black-and-white echocardiographic images to quantify dyssynchrony and predict response to cardiac resynchronization therapy. 2006;113(7):960-8.
24. Hirano T, Asanuma T, Azakami R, Okuda K, Ishikura F, Beppu S. Noninvasive quantification of regional ventricular function in rats: assessment of serial change and spatial distribution using ultrasound strain analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(9):907-12.
25. Neilan TG, Jassal DS, Perez-Sanz TM, Raheer MJ, Pradhan AD, Buys ES, et al. Tissue Doppler imaging predicts left ventricular dysfunction and mortality in a murine model of cardiac injury. *Eur Heart J*. 2006;27(15):1868-75.

Capacidade Antioxidante Total do Plasma e Risco Cardiometabólico em Adultos Jovens, Não Obesos e Clinicamente Saudáveis

Plasma Total Antioxidant Capacity and Cardiometabolic Risk in Non-Obese and Clinically Healthy Young Adults

Jamille Oliveira Costa, Cecília M. Passos Vásquez, Gleiciane de Jesus Santana, Natanael de Jesus Silva, Juciene de Matos Braz, Amélia M. Ribeiro de Jesus, Danielle Góes da Silva, Luana Celina Seraphim Cunha, Kiriague Barra Ferreira Barbosa

Universidade Federal de Sergipe (UFS), Aracaju, SE – Brasil

Resumo

Fundamentos: Os biomarcadores oxidativos exercem um importante papel na gênese dos processos relacionados ao risco cardiometabólico.

Objetivo: Investigar a capacidade antioxidante total do plasma e sua associação com risco cardiometabólico em adultos jovens, não obesos e clinicamente saudáveis.

Métodos: Estudantes universitários do estado de Sergipe, Brasil, com idade entre 18 e 25 anos, foram recrutados entre maio de 2013 e outubro de 2014. Parâmetros antropométricos, clínicos e bioquímicos foram medidos e analisados usando protocolos previamente padronizados e descritos na literatura. A medida da capacidade antioxidante total do plasma baseou-se na capacidade de todos os antioxidantes presentes na amostra (plasma) em inibir a oxidação do substrato oxidável ABTS (2,2-Azino-bis-(3-etilbenzotiazolina-6-sulfonato) a ABTS•+ pela metamioglobina.

Resultados: Aproximadamente 25% da amostra apresentaram mais de um componente do risco cardiometabólico. Valores baixos de HDL foram o componente mais prevalente. Em comparação à ausência de componentes, os indivíduos com pelo menos um componente apresentaram valores mais altos de peso corporal, circunferência da cintura, pressão sanguínea diastólica, glicemia de jejum e razão colesterol total/HDL-c, e valores mais baixos de HDL-c ($p < 0,05$). A glicemia de jejum foi o único parâmetro que se associou com a capacidade antioxidante total ($R^2 = 0,10$; $\beta = 0,17$; $p = 0,001$).

Conclusões: A capacidade antioxidante total não foi capaz de prever os componentes do risco cardiometabólico possivelmente devido ao estabelecimento de mecanismos compensatórios que se tornam ativados em condições fisiológicas. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(2):140-147)

Palavras-chave: Doenças Cardiovasculares; Fatores de Risco; Síndrome Metabólica; Estresse Oxidativo; Antioxidantes; Adulto Jovem.

Abstract

Background: The oxidative biomarkers play an important role in the genesis of cardiometabolic risk-related processes.

Objective: To investigate the total antioxidant capacity of plasma and its association with cardiometabolic risk in non-obese and clinically healthy young adults.

Methods: University students of the state of Sergipe, Brazil, aged between 18 and 25 years, were recruited for this study from May of 2013 and October of 2014. Anthropometric, clinical and biochemical parameters were measured and analyzed using protocols which were previously standardized and described in the literature. The measurement of plasma total antioxidant capacity was based on the ability that all the antioxidants present in the sample (plasma) have to inhibit the oxidation of the oxidizable substrate ABTS (2,2'-Azino-di-[3-ethylbenzothiazoline sulphonate]) to ABTS•+ by metmyoglobin.

Results: Approximately 25% of the sample presented more than one component of cardiometabolic risk. Low HDL-cholesterol was the most prevalent component. Compared to absence of components, the subjects with at least one component presented greater body weight and waist circumference, higher levels of diastolic blood pressure and fasting glucose, greater total cholesterol/HDL-c ratio, and lower levels of HDL-c ($p < 0.05$). Fasting glycemia was the only parameter which was associated with total antioxidant capacity ($R^2 = 0.10$; $\beta = 0.17$; $p = 0.001$).

Conclusions: The plasma total antioxidant capacity was not able to predict the cardiometabolic risk components due possibly to the establishment of compensatory mechanisms that become activated in physiological conditions. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(2):140-147)

Keywords: Cardiovascular Diseases; Risk Factors; Metabolic Syndrome; Oxidative Stress; Antioxidants; Young Adult.

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

Correspondência: Kiriague Barra Ferreira Barbosa •
Av. Marechal Rondon, s/n - Jardim Rosa Else. CEP 49100-000, São Cristóvão, SE – Brasil
E-mail: kiribarra@yahoo.com.br
Artigo recebido em 29/07/2016, revisado em 10/11/2016, aceito em 15/03/2017

DOI: 10.5935/abc.20170095

Introdução

A presença de componentes do risco cardiometabólico (RCM), tais como hipertensão arterial sistêmica, hiperglicemia, obesidade abdominal, e mudanças no perfil lipídico (p.ex. valores altos de triglicerídeos e baixos de HDL-c),^{1,2} tem sido fortemente associada com estresse oxidativo (EO), o qual é estabelecido pela expressão aumentada de substâncias oxidantes em detrimento das substâncias antioxidantes.³

A associação entre EO e componentes do RCM foi evidenciada devido à intensa produção de espécies reativas de oxigênio (EROS) a partir de mudanças metabólicas, tais como aumento da resistência à insulina e adiposidade visceral.⁴

A capacidade antioxidante total (CAT) é um importante biomarcador de EO, uma vez que ela define o efeito sinérgico entre os vários componentes antioxidantes na amostra.⁵ A presença de componentes do RCM e doença crônicas não transmissíveis (DCNT) foi associada com menor CAT na população.⁶ Estudos demonstraram que essa diminuição da CAT ocorre devido à maior quantidade de EROS em comparação aos componentes antioxidantes.^{7,8}

A presença de componentes do RCM em indivíduos com DCNT é previsível e amplamente descrita na literatura, uma vez que esses componentes são fatores que predisõem essas doenças.⁹ O EO e a inflamação também foram associados com RCM e DCNT.⁴ No entanto, há ainda poucos estudos com dados representativos sobre a frequência de componentes do RCM e seus fatores predisponentes nas populações sadias no Brasil.

Portanto, ainda não está bem elucidada na literatura científica a associação da CAT com parâmetros antropométricos, bioquímicos e clínicos e componentes do RCM em adultos jovens não-obesos e clinicamente saudáveis. A hipótese deste estudo é que uma CAT reduzida aumenta o RCM, mesmo em adultos jovens sadios não-obesos. A avaliação da presença de alterações nesses componentes, bem como em seus fatores predisponentes, pode ser uma medida preventiva ao desenvolvimento de DCNTs, uma vez que essas doenças são passíveis de intervenções a fim de se evitar consequências clínicas, tais como aumento da prevalência da mortalidade prematura, suas complicações e custos sociais e econômicos.¹⁰ O objetivo deste estudo foi avaliar a associação entre CAT no plasma e componentes do RCM em jovens adultos não obesos e clinicamente saudáveis.

Métodos

Delineamento do estudo

Este é um estudo transversal de uma amostra de conveniência. O recrutamento dos voluntários foi feito por convites via e-mail, pôsteres, e visitas às salas de aula. A coleta de dados foi realizada entre maio de 2013 e outubro de 2014 em duas universidades, uma pública e uma privada, localizadas em Aracaju, Brasil.

Participantes

Participaram do estudo adultos jovens, não obesos e clinicamente saudáveis de ambos os sexos, com idade entre 18 e 25 anos, estudantes de faculdades de cursos da área da

saúde. Os critérios de exclusão incluíram evidência de qualquer doença relacionada a EO, inflamação crônica, gestação, lactação, desequilíbrio hidroeletrólítico, e mudanças relacionadas pelo participante na composição corporal, ou na absorção e/ou no metabolismo de nutrientes. Os critérios de exclusão também incluíram o uso recente de medicamentos e/ou suplementos dietéticos, tratamento nutricional que pudesse afetar o equilíbrio energético, consumo de alimentos, perfil lipídico, níveis plasmáticos de insulina, e metabolismo da glicose; uso regular de pílulas anticoncepcionais nos 2 meses anteriores ao estudo, peso instável nos últimos 6 meses (10% de variação acima ou abaixo o permitido); ser um atleta de elite ou planejar mudar seu estilo de vida durante o período de estudo; e seguimento de dietas especiais (p.ex. dieta vegetariana, Atkins etc.) nos 3 meses anteriores ao estudo.

A amostra foi calculada de acordo com Miot,¹¹ considerando uma prevalência de 9,9% de circunferência elevada entre estudantes universitários,¹² nível de significância de 5%, erro de amostragem de 5%, e tamanho populacional de 8951, considerando o número de estudantes universitários matriculados em disciplinas da saúde. Foi estimado um tamanho amostral mínimo de 135 indivíduos.

Parâmetros antropométricos e de composição corporal

A altura foi medida usando-se um estadiômetro com 1 mm de precisão (Altura Exata, Minas Gerais, Brasil). O peso foi medido usando uma balança digital com precisão de 100 g (Líder, P 180M, São Paulo, Brasil) e capacidade máxima de 180 kg. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado dividindo-se o peso (kg) pela altura ao quadrado (m), e classificado de acordo com os pontos de corte propostos pela Organização Mundial de Saúde (OMS).¹³

A circunferência da cintura foi aferida na menor curvatura entre a última costela e a crista ilíaca, utilizando-se fita métrica flexível e inelástica, com sensibilidade de 1 milímetro.¹³

As pregas cutâneas tricipital, subescapular, e suprailíaca foram medidas com um adipômetro (Lange caliper, Cambridge Scientific Industries Inc., Cambridge, Maryland, USA) com 1 mm de precisão. A porcentagem da gordura do tronco foi calculada a partir da razão entre a soma das pregas subescapular e suprailíaca e a soma das quatro pregas.¹⁴

A porcentagem de gordura corporal foi obtida por bioimpedência elétrica, usando um aparelho quadripolar (Biodynamics model 310, Washington, USA), com o qual a massa de gordura corporal e a massa livre de gordura foram calculadas em quilogramas.

Medidas bioquímicas

A coleta de sangue foi realizada por punção venosa após 12 horas de jejum e sem ingestão de álcool, café ou chá por 24 horas. As amostras de heparina e plasma foram separadas por centrifugação a 2465 g a 5°C por 15 minutos e armazenadas a -80°C.

Concentrações sérias (mg/dL) de glicose, colesterol total, lipoproteína de alta densidade (HDL-c) e triglicerídeos, foram analisadas por método colorimétrico ou turbidimétrico por um aparelho automático e kits específicos.

A CAT foi determinada por teste colorimétrico usando um kit específico (Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, catalog no. 709001). O teste foi baseado na capacidade de todos os antioxidantes presentes na amostra (plasma) em inibir a oxidação do substrato oxidável ABTS (2,2-Azino-bis-(3-etilbenzotiazolína-6-sulfonato) a $ABTS \bullet +$ pela metamioglobina. A quantidade de substrato oxidado ($ABTS \bullet +$) foi monitorada pela leitura de absorvância a 750 nm. A diminuição na absorvância a 740 nm foi diretamente proporcional à concentração de antioxidantes no plasma, expressos como equivalentes de Trolox (mM), um análogo sintético hidrossolúvel da vitamina E.

Pressão sanguínea

A pressão sistólica e diastólica foram medidas usando um esfigmomanômetro de mercúrio com precisão de 2 mmHg de acordo com Perloff et al.¹⁵

Componentes do RCM

Os componentes do RCM foram diagnosticados segundo critérios da Federação Internacional do Diabetes:¹ obesidade abdominal (circunferência da cintura > 80 cm para mulheres e > 94 cm para homens); hiperglicemia de jejum (> 100 mg/dL); hipertrigliceridemia (> 150 mg/dL); baixo HDL-c (< 50 mg/dL para mulheres e < 40/dL para homens); e hipertensão (pressão sistólica > 130 mmHg; pressão diastólica > 85 mmHg).

Consumo alimentar e variáveis de estilo de vida

A ingestão dietética diária habitual foi obtido pela aplicação de um questionário de frequência alimentar (QFA) semiquantitativo desenvolvido para a população deste estudo. O programa Virtual Nutri foi usado para quantificar a ingestão energética e de nutrientes. A ingestão inadequada foi avaliada de acordo com as recomendações propostas pelo *Dietary Reference Intakes* (DRI) (*National Research Council, NRC*,^{16,17} utilizando os valores da necessidade média estimada (*Estimated Average Requirement, EAR*) e da ingestão adequada (*Adequate Intake, AI*) como pontos de corte. A inadequação do consumo energético foi estabelecida para a ingestão < 90% ou > 110% da Necessidade Energética Estimada (NEE), calculada por equações preditivas proposta pelo Institute of Medicine.¹⁶ Foram adotadas algumas precauções metodológicas em relação à avaliação do consumo alimentar, tais como o uso de recursos visuais para auxiliar os participantes a estimarem os tamanhos das porções durante a aplicação do QFA, treinamento dos entrevistadores, teste piloto para esclarecer questões e inadequações do questionário, e padronização das receitas.

Coletamos informações sobre suplementos vitamínicos, tabagismo, número de cigarros por dia, atividade física regular e sua intensidade. Para caracterizar e quantificar atividade física, usamos a versão reduzida do Questionário Internacional de Atividade Física (*International Physical Activity Questionnaire, QIAF*). Esse instrumento é recomendado pela Organização Mundial de Saúde, e foi validado no Brasil pelo Centro de Estudos do Laboratório de Aptidão Física de São Caetano do Sul – CELAFISCS.¹⁸

Análise estatística

As variáveis contínuas foram apresentadas em média \pm desvio padrão e as variáveis categóricas como frequência absoluta (n) ou relativa (%).

O teste de Kolmogorov-Smirnov foi usado para verificar a normalidade da distribuição. O teste t de Student não pareado foi adotado para comparar os grupos categorizados pela presença de componentes do RCM. Usamos o teste de Pearson para verificar correlação entre CAT e outras variáveis de interesse relacionadas aos componentes do RCM. Regressão linear multivariada foi realizada com valores de glicemia de jejum (mg/dL) como variável dependente e CAT (mM), sexo e idade como variáveis independentes. Um intervalo de confiança de 95% foi usado para descrever os valores do coeficiente de regressão linear (β).

Significância estatística aceita foi estabelecida para $p < 0,05$. Todas as análises foram conduzidas usando o programa de estatística *Statistical Package for Social Science, SPSS* versão 20.0 para Windows.

Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Humanos da Universidade Federal de Sergipe (C.A.A.E.: 0113.0.107.000-11).

De acordo com os princípios da declaração de Helsinki, todos os voluntários foram informados sobre o protocolo do estudo e em seguida assinaram o termo de consentimento. Os voluntários foram informados sobre os métodos e procedimentos usados na coleta de dados, os possíveis benefícios e inconveniências, privacidade dos resultados, e voluntariedade na participação.

Resultados

Um total de 139 indivíduos não obesos e clinicamente saudáveis, com idade de $21,4 \pm 1,9$ anos, participou do estudo. As mulheres predominaram na distribuição por sexo (77%). Os parâmetros antropométricos, clínicos e bioquímicos estão descritos na Tabela 1.

Apesar de serem não obesos e clinicamente saudáveis, os indivíduos deste estudo apresentaram componentes do RCM. Cerca de 15% (n = 20) da amostra tinha baixos níveis de HDL, seguidos de níveis elevados de pressão sanguínea diastólica (n = 9; 7%), triglicérides (n = 8; 6%), glicose (n = 6; 4%), e obesidade abdominal (n = 3; 2%). Quase um quarto da amostra (n = 34; 24,5%) apresentou pelo menos um componente do RCM, seguido por 2 (n = 11; 8%) e 3 ou mais componentes (n = 1; 0,7%), respectivamente.

As principais inadequações de ingestão de nutrientes foram o consumo de gordura saturada (n = 114; 92%), fibra (n = 89; 72%), e vitamina D (n = 107; 86%).

Os indivíduos foram categorizados pela presença de componentes do RCM (Tabela 2). Aqueles com pelo menos um componente apresentaram valores maiores de peso corporal, razão triglicérides/HDL-c e razão colesterol total/HDL quando comparados àqueles que não apresentaram nenhum componente de RCM ($p < 0,05$).

Tabela 1 – Características demográficas, antropométricas, clínicas e bioquímicas (média e desvio padrão) de adultos jovens, não obesos e clinicamente saudáveis

Total (n = 139)	média	Desvio padrão
Idade (anos)	21,4	1,9
Peso (kg) ^a	55,9	7,4
IMC (kg/m ²) ^a	20,6	2,1
CC (cm) ^a	71,1	5,6
PCT (mm) ^a	18,6	6,8
PCB (mm) ^a	9,6	5,4
PCSI (mm) ^a	16,1	6,5
PCSE (mm) ^a	14,8	4,4
Gordura total (%) ^a	23,0	9,7
Gordura do tronco (%) ^a	53,2	7,0
Massa de gordura (kg) ^a	12,7	5,5
Massa livre de gordura (kg) ^a	43,1	8,6
PSS (mmHg) ^b	108,8	8,0
PSD (mmHg) ^b	74,8	7,8
Glicose de jejum (mg/dL) ^c	85,6	8,4
Colesterol total (mg/dL) ^d	170,7	38,5
HDL-c (mg/dL) ^d	56,0	10,9
LDL-c (mg/dL) ^d	98,9	33,0
Triglicerídeos (mg/dL) ^d	78,4	35,2
Colesterol total /HDL-c ^d	3,0	0,7

IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência da cintura; PCT: prega cutânea tricipital; PCB: prega cutânea bicipital; PCSI: prega cutânea suprailíaca; PCSE: prega cutânea subescapular; PSS: pressão sanguínea sistólica; PSD: pressão sanguínea diastólica; HDL-c: lipoproteína de alta densidade; LDL-c: lipoproteína de baixa densidade. ^an = 123; ^bn = 122; ^cn = 136; ^dn = 137. Valores de referência: circunferência da cintura < 80 cm para mulheres e < 94 cm para homens; glicose de jejum ≤ 100 mg/dL; triglicerídeos ≤ 150 mg/dL; HDL-c > 50 mg/dL para mulheres e > 40 mg/dL para homens; PSS ≤ 130 mmHg; PSD ≤ 85 mmHg.

Tabela 2 – Características demográficas, antropométricas e bioquímicas (média ± desvio padrão) segundo a presença de componentes do risco cardiometabólico em adultos jovens, não obesos e clinicamente saudáveis (n = 139)

	Nenhum componente		≥1 componente		p
	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão	
Idade (anos)	21,4	2,0	21,9	1,8	0,73
Peso (kg) ^a	54,5	6,7	60,6	7,7	< 0,01
IMC (kg/m ²) ^a	20,5	2,0	29,0	2,3	0,28
Colesterol total (mg/dL) ^d	171,9	39,5	166,8	35,5	0,50
LDL-c (mg/dL) ^d	99,1	34,9	98,3	26,7	0,90
Triglicerídeos /HDL-c (mg/dL) ^d	1,2	0,5	2,0	0,9	0,00
Colesterol total /HDL-c ^d	2,9	0,6	3,5	0,8	< 0,01
CAT (mM) ^d	3,1	0,6	2,9	0,8	0,23

IMC: índice de massa corporal; CAT: capacidade antioxidante total; LDL-c: lipoproteína de baixa densidade. Diferença estatística: 5%, teste t de Student. ^an = 123; ^bn = 122; ^cn = 136; ^dn = 137

Artigo Original

A glicemia foi o único componente do RCM que apresentou correlação com a CAT do plasma (Figura 1).

Após o ajuste da análise linear multivariada por sexo e idade, a glicemia de jejum foi positivamente associada com os valores de CAT ($R^2 = 0,10$; $\beta = 0,17$; $p = 0,001$). A CAT teve um efeito preditivo positivo sobre os níveis séricos de glicose. Um aumento em 1 unidade nos níveis de CAT foi associado com um aumento em 0,17 mg/dL na glicemia de jejum. Vale destacar que 10% do aumento na glicemia foi devido ao efeito da CAT (Tabela 3).

Discussão

O estudo sobre os componentes do RCM tem atraído atenção, uma vez que eles estão fortemente relacionados ao desenvolvimento de doenças associadas com resistência à insulina e eventos cardiovasculares, os quais são as principais causas de morbimortalidade nesta população.¹⁹ Essas doenças têm impacto direto e indireto sobre a economia social e do estado, incluindo baixa produtividade, perda de dias de trabalho, danos ao setor produtivo, e custos intangíveis das pessoas afetadas.^{10,20}

Determinar a presença de componentes do RCM em populações jovens é relevante para o diagnóstico precoce, e estabelecimento de intervenções específicas e medidas preventivas. Na população de nosso estudo, apesar de a prevalência de alterações nos parâmetros avaliados ter sido baixa – de acordo com os valores de referência adotados – quase um quarto da amostra apresentou pelo menos um componente do RCM. Um baixo HDL-c foi o componente mais prevalente (15%). Por outro lado, estudos com alunos universitários realizados no Brasil²⁰ e em outros países,^{21,22} mostraram maior prevalência. Tal controvérsia pode estar relacionada às características de nossa população, composta de estudantes universitários da área da saúde (principalmente nutrição, 39%), fisicamente ativos (65%), não fumantes, e com baixa prevalência de consumo de álcool.

A prevalência dos componentes do RCM em populações de estudantes universitários de estudos nacionais²³ e internacionais^{21,22} varia de 30 a 77% entre aqueles que apresentam um ou mais componente do risco, de 12% a 13% entre aqueles com dois, e de 3 a 16% entre aqueles com três componentes. Baixo HDL-c e pressão sanguínea elevada são os componentes do RCM mais prevalentes.

O desenvolvimento precoce desses componentes em jovens adultos foi atribuído a hábitos alimentares ruins, comumente observados entre jovens, devido a fatores relacionados a essa fase da vida, tais como independência, incapacidade de fazer escolhas saudáveis, falta de tempo, conveniência, custos, e influência do meio ambiente físico e social.²⁴ O resultado dessa combinação é o maior ganho de peso no primeiro ano da faculdade em comparação à fase adulta.²⁵

Neste estudo, observou-se que a presença de pelo menos um componente do RCM na população estudada associou-se com maiores valores antropométricos (peso corporal) e bioquímicos (razão triglicérides/HDL-c e razão colesterol total/HDL-c). Esses resultados são corroborados por estudos conduzidos com estudantes universitários do Brasil²³ e de outros países.^{21,22}

A razão TG/HDL-c tem sido amplamente discutida como um indicador de risco aterogênico na predição de desenvolvimento de doença arterial coronariana,²⁶ infarto agudo do miocárdio,²⁷ e aterosclerose.²⁸ Estudos mostraram que valores elevados de TG/HDL-c estão correlacionados com um RCM aumentado na população.^{22,29} Além disso, a razão TG/HDL-c foi positivamente correlacionada com parâmetros bioquímicos (colesterol total, LDL-c, e TG) e antropométricos (IMC, circunferência da cintura, e porcentagem de gordura), e negativamente com HDL-c.³⁰

A presença de componentes do RCM, tais como obesidade abdominal,³¹ hipertrigliceridemia, baixo HDL-c e hipertensão,^{32,33} foi associada com o desenvolvimento

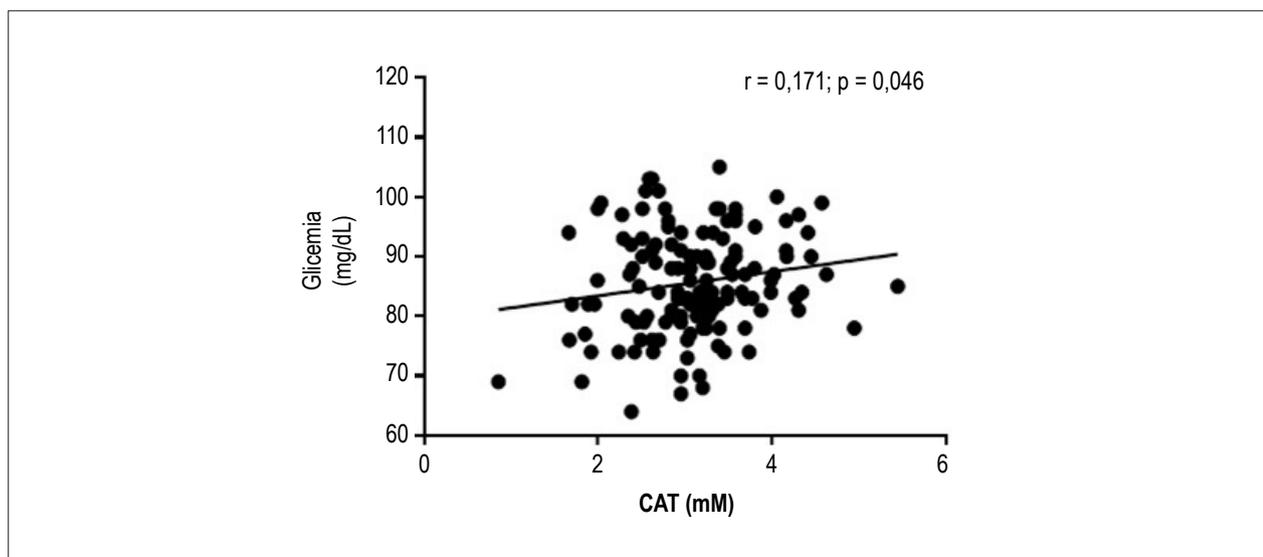


Figura 1 – Correlação de Pearson entre capacidade antioxidante total (CAT) do plasma e valores de glicemia de jejum ($n = 139$).

Tabela 3 – Análise de regressão linear multivariada com a glicemia (mg/dL) como variável dependente ajustada por sexo e idade (n = 139)

	β (intervalo de confiança de 95%)	p
CAT (mM)	0,174 (0,135-3,957)	0,030
Sexo	0,267 (2,099-8,553)	0,001
Idade	-0,132 (-1,243-0,128)	0,110

$R^2 = 0,100$, $p = 0,001$. CAT: capacidade antioxidante total.

de DCNTs, especialmente diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares, e câncer. No Brasil, um estudo foi conduzido para avaliar a associação entre fatores de risco cardiovasculares e indicadores antropométricos em pacientes com DCNT.³⁴ Os autores encontraram que 74% da amostra apresentou glicemia > 100 mg/dL, 56% baixo HDL-c, 82% circunferência da cintura elevada, e 78% sobrepeso.³⁴

Produção excessiva de EROS é outro fator que foi associado com a presença de componentes do RCM e, conseqüentemente, ao desenvolvimento de DCNTs.^{4,6} Vários estudos identificaram a associação de CAT no plasma – um importante biomarcador de EO por expressar a ação sinérgica entre vários componentes do RCM⁵ – e alterações nos componentes antropométricos, clínicos e bioquímicos do RCM.⁶ Vale ressaltar que todos esses estudos foram conduzidos com indivíduos com DCNTs. Estudos com indivíduos saudáveis ainda são escassos.

Apesar de os indivíduos do presente estudo serem não obesos e clinicamente saudáveis, foi possível identificar uma associação entre CAT e glicemia de jejum após ajuste por sexo e idade ($R^2 = 0,10$; $\beta = 0,17$; $p = 0,001$). A correlação positiva entre CAT e glicemia de jejum encontrada neste estudo não corrobora com a literatura.³⁵ A hiperglicemia aumenta a expressão do EO pelo aumento nas concentrações de NADPH e produção de EROS, dado o intenso metabolismo mitocondrial da glicose.³⁶ Isso resulta em uma produção aumentada de doadores de elétrons (FADH₂ e NADH) no ciclo de Krebs e, assim, em um alto potencial da membrana mitocondrial (DmH⁺) pelo bombeamento de prótons através da membrana interna, inibição do transporte de elétrons no complexo III, aumento da meia-vida de intermediários de radicais livres da coenzima Q (ubiquinona) que reduz O₂ a superóxido. Portanto, estudos mostraram correlação negativa entre glicemia de jejum e CAT plasmática e dietética,³⁷ bem como maiores quantidades de produtos de reações oxidativas, o que reduz o nível de substâncias que constituem o sistema antioxidante.³⁸ No entanto, todos esses estudos foram realizados com indivíduos com DCNTs já estabelecidas.

Devido às características dos participantes deste estudo – jovens, clinicamente saudáveis, e não obesos, além da alta CAT, pode-se sugerir o estabelecimento de um mecanismo adaptativo baseando-se na evidência de que o aumento de 1 unidade nos níveis de CAT (1mM) está associado com o aumento de 0,17 mg/dL nos níveis de glicemia de jejum, i.e., uma glicemia aumentada, na homeostase, determinaria um aumento compensatório da CAT. Esse processo ocorre por meio de um *feedback* negativo, que pode ativar as vias enzimáticas do sistema antioxidante para reduzir os níveis

intracelulares de EROS e, assim minimizar o dano oxidativo.³⁹ Os achados de Demirbag et al.³⁵ corroboram essa hipótese. O aumento na CAT torna-se impraticável em condições patológicas já estabelecidas, diferente do que ocorre em indivíduos saudáveis.

A falta de associações entre CAT e outras variáveis antropométricas, clínicas e bioquímicas no estudo pode ser explicada pela baixa prevalência de alterações nesses parâmetros e pelas características da população estudada: jovem, predominantemente feminina, não obesa, clinicamente sadia, fisicamente ativa, estudantes de área da saúde, baixo consumo de álcool, não fumantes, e com marcadores de adiposidade – circunferência da cintura ($71,1 \pm 5,6$ cm) e porcentagem de gordura ($23,0 \pm 9,7\%$) abaixo do risco de causar alterações metabólicas. No entanto, é importante destacar os altos valores de CAT encontrados no presente estudo ($3,10 \pm 0,71$; média = 3,09 mM) em comparação aos valores encontrados por Barbosa et al.⁴⁰ em jovens adultos (1,60 mM). Esse resultado pode estar associado com a baixa prevalência de fatores de risco comportamentais no grupo estudado, tais como sedentarismo (36,2%), baixo consumo de álcool, não ser fumante, além de serem estudantes universitários na área da saúde.

Algumas limitações deste estudo devem ser reconhecidas: a perda na amostra de algumas variáveis devido à informação incompleta e/ou abandono do estudo; a avaliação do consumo alimentar por instrumentos disponíveis na literatura está sujeita a erros devido à ampla variabilidade inter- e intraindividual, à memória dos entrevistados sobre hábitos passados, baixa acurácia em quantificar a ingestão devido ao uso de medidas e listas de alimentos padronizados. Finalmente, os métodos utilizados para avaliar a CAT refletem reações químicas *in vitro*, sem similaridade com sistemas biológicos. Seus resultados devem, assim, serem interpretados com cautela, uma vez que esses métodos não medem a biodisponibilidade, a estabilidade *in vivo*, a retenção de antioxidantes nos tecidos, e a reatividade *in situ*.

Conclusões

Neste estudo, componentes do RCM estiveram presentes em alguns adultos jovens, clinicamente saudáveis, não obesos e com alta CAT.

A correlação positiva observada entre CAT plasmática e glicemia de jejum sugere o estabelecimento de um mecanismo de adaptação. O aumento na glicemia em um sistema biológico, em homeostase, determinaria um aumento compensatório da CAT plasmática.

Assim, diferente do que ocorre em populações com DCNTs já estabelecidas, a CAT não se associou com componentes do RCM nesta amostra de indivíduos jovens, não obesos, e clinicamente saudáveis, possivelmente devido ao estabelecimento de mecanismos compensatórios que se tornam ativados em condições fisiológicas.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Jesus AMR, Barbosa KBF; Obtenção de dados: Costa JO, Vásquez CMP, Santana GJ, Silva NJ, Braz JM, Cunha LCS, Barbosa KBF; Análise e interpretação dos dados: Costa JO; Análise estatística: Silva DG, Barbosa KBF; Obtenção de financiamento: Barbosa KBF; Redação do manuscrito:

Costa JO; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Costa JO, Barbosa KBF.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela Fundação de Apoio à Pesquisa e à Inovação Tecnológica do Estado de Sergipe.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Jamille Oliveira Costa pela Universidade Federal de Sergipe.

Referências

1. International Diabetes Federation (IDF). The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. [online]. [Cited in 2016 Oct 10]. Available from: https://www.idf.org/webdata/docs/MetS_def_update2006.pdf
2. Leiter LA, Fitchett DH, Gilbert RE, Gupta M, Mancini GB, McFarlane PA, et al; Cardiometabolic Risk Working Group: Executive Committee. Cardiometabolic risk in Canada: a detailed analysis and position paper by the cardiometabolic risk working group. *Can J Cardiol*. 2011;27(2):e1-33.
3. Barbosa KB, Costa NM, Alfenas RC, De Paula SO, Minim PR, Bressan J. Oxidative stress: concept, implications and modulating factors. *Rev Nutr*. 2010;23(4):629-43.
4. D'Archivio M, Annuzzi G, Vari R, Filesi C, Giacco R, Scazzocchio B, et al. Predominant role of obesity/insulin resistance in oxidative stress development. *Eur J Clin Invest*. 2012;42(1):70-8.
5. Crews H, Alink G, Andersen R, Braesco V, Holst B, Maiani G, et al. A critical assessment of some biomarker approaches linked with dietary intake. *Br J Nutr*. 2000;86 Suppl 1:S5-35.
6. Gawron-Skarbek A, Chrzczanowicz J, Kostka J, Nowak D, Drygas W, Jegieret A, et al. Cardiovascular risk factors and total serum antioxidant capacity in healthy men and in men with coronary heart disease. *Biomed Res Int*. 2014;2014:216964.
7. Kaefer M, De Carvalho JA, Piva SJ, da Silva DB, Becker AM, Sangoi MB, et al. Plasma malondialdehyde levels and risk factors for the development of chronic complications in type 2 diabetic patients on insulin therapy. *Clin Lab*. 2011;58(9-10):973-8.
8. Han JH, Lee HJ, Choi HJ, Yun KE, Kang MH. Association between oxidative stress and blood pressure in Korean subclinical hypertensive patients. *Korean J Nutr*. 2013;46(2):126-36.
9. Pinho PM, Machado LM, Torres RD, Carmim SE, Mendes WA, Da Silva AC, et al. Metabolic syndrome and its relationship with cardiovascular risk scores in adults with non-communicable chronic diseases. *Rev Soc Bras Clin Med*. 2014;12(1):22-30.
10. Anderson JG, Taylor AG. The metabolic syndrome and mind-body therapies: a systematic review. *J Nutr Metab*. 2011;2011:276419.
11. Miot HA. Sample size in clinical and experimental trials. *J Vasc Bras*. 2011;10(4):275-8.
12. Gasparotto GS, Gasparotto LP, De Salles MR, De Campos W. Cardiovascular risk factors in college students: comparison among sexes, undergraduate period and study areas. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2013;46(2):154-63
13. World Health Organization – WHO. Division of Noncommunicable Diseases. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation on obesity. Geneva; 1997.
14. Warnberg J, Nova E, Moreno LA, Romeo J, Mesana MI, Ruiz JR, et al; AVENA Study Group. Study Group. Inflammatory proteins are related to total and abdominal adiposity in a healthy adolescent population: the AVENA Study." *Am J Clin Nutr*. 2006;84(3):505-12.
15. Perloff D, Grim C, Flack J, Frohlich ED, Hill M, McDonald M, et al. Human blood pressure determination by sphygmomanometry. *Circulation*. 1993;88(5 Pt 1):2460-70.
16. Institute of Medicine (US). Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Editors: Ross AC, Taylor CI, Yaktine AL, Del Valle HB. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington (DC): National Academies Press; 2011.
17. Trumbo P, Schlicker S, Yates AA, Poos M. Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine. The National Academies. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids. *J Am Diet Assoc*. 2002;2002;102(11):1621-30.
18. Matsudo S, Araújo T, Matsudo V, Andrade D, Andrade E, Oliveira LC, Braggion G. Questionário internacional de atividade física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. *Rev Bras Ativ Fis Saúde*. 2001;6(2):5-18.
19. World Health Organization- WHO. *World Health Statistics: a snapshot of global health*. Geneva; 2012.
20. Bloom DE, Cafiero ET, Jané-Llopis E, Abrahams-Gessel S, Bloom LR, Fathima S, et al. *The Global Economic Burden of Noncommunicable Diseases*. Geneva: World Economic Forum; 2011
21. Topè AM, Rogers PF. Metabolic syndrome among students attending a historically black college: prevalence and gender differences. *Diabetol Metab Syndr*. 2013;5(1):2.
22. Murguía-Romero M, Jiménez-Flores JR, Sigrist-Flores SC, Espinoza-Camacho MA, Jiménez-Morales M, Piña E, et al. Plasma triglyceride/HDL-cholesterol ratio, insulin resistance, and cardiometabolic risk in young adults. *J Lipid Res*. 2013;54(10):2795-9.
23. da Silva AR, de Sousa LS, Rocha TS, Cortez RM, Macêdo LG, de Almeida PC. Prevalence of metabolic components in university students. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2014;22(6):1041-7.
24. Greene GW, Schembre SM, White AA, Hoerr SL, Lohse B, Shoff S, et al. Identifying clusters of college students at elevated health risk based on eating and exercise behaviors and psychosocial determinants of body weight. *J Am Diet Assoc*. 2011;111(3):394-400.

25. Finlayson G, Cecil J, Higgs S, Hill A, Hetherington M. Susceptibility to weight gain. Eating behaviour traits and physical activity as predictors of weight gain during the first year of university. *Appetite*. 2012;58(3):1091-8.
26. Vieira EA, Carvalho WA, Aras R Jr, Couto FD, Couto RD. Triglycerides/HDL-C ratio and high sensitive C-reactive protein to the evaluation of cardiovascular risk. *J Bras Patol Med Lab*. 2011;47(2):113-8.
27. Gaziano JM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, Breslow JL, Buring JE. Fasting triglycerides, high-density lipoprotein, and risk of myocardial infarction. *Circulation*. 1997;96(8):2520-5.
28. Frohlich J, Dobiášová M. Fractional esterification rate of cholesterol and ratio of triglycerides to HDL-cholesterol are powerful predictors of positive findings on coronary angiography. *Clin Chem*. 2003;49(11):1873-80.
29. Flowers E, Molina C, Mathur A, Reaven GM. Use of plasma triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio to identify increased cardiometabolic risk in young, healthy South Asians. *Indian J Med Res*. 2015;141(1):68-74.
30. Weiller Miralles CS, Wollinger LM, Marin D, Genro JP, Contini V, Morelo Dal Bosco S. Waist-to-height ratio (WHtR) and triglyceride to HDL-c ratio (TG/HDL-c) as predictors of cardiometabolic risk. *Nutr Hosp*. 2015;31(5):2115-21.
31. Moreno González MI. Circunferencia de cintura: una medición importante y útil del riesgo cardiometabólico. *Rev Chil Cardiol*. 2010;29(1):85-97.
32. Santos RD, Gagliardi AC, Xavier HT, Magnoni CD, Cassani R, Lottenberg AM, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. [First guidelines on fat consumption and cardiovascular health]. *Arq Bras Cardiol*. 2013;100(1 Suppl 3):1-40.
33. Kaplan RC, Aviles-Santa L, Parrinello CM, Hanna DB, Jung M, Castañeda SF, et al. Body Mass index, sex, and cardiovascular disease risk factors among hispanic/latino adults: hispanic community health study/study of latinos. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(4).pii: e000923.
34. Mendes WA, Carmin SE, De Pinho PM, Da Silva AC, Machado LM, Araújo MS. Relationship between anthropometric variables and pressure/lipid profiles in adults with chronic non-communicable diseases. *Rev Bras Cardiol*. 2012;25(3):200-9.
35. Demirbag R, Yilmaz R, Kocyigit A. Relationship between DNA damage, total antioxidant capacity and coronary artery disease. *Mutat Res*. 2005;570(2):197-203.
36. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001;414(6865):813-20.
37. Bitla AR, Kumari NM, Reddy NS, Nagaraju KV, Sachan A, Kumar VP, et al. Antioxidant status in patients with metabolic syndrome as measured by ferric reducing ability of plasma (FRAP) assay. *J Clin Sci Res*. 2012;3:114-20.
38. Dziegielewska-Gęsiak S, Wysocka E, Michalak S, Nowakowska-Zajdel E, Kokot T, Muc-Wierzgoń M. Role of lipid peroxidation products, plasma total antioxidant status, and Cu-, Zn-superoxide dismutase activity as biomarkers of oxidative stress in elderly prediabetics. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014:987303.
39. Muñoz A, Costa M. Nutritionally mediated oxidative stress and inflammation. *Oxid Med Cell Longev*. 2013;2013:610950.
40. Barbosa KB, Volp AC, Rocha JL, Ribeiro SM, Navarro-Blasco I, Zulet MA, et al. Low energy and carbohydrate intake associated with higher total antioxidant capacity in apparently healthy adults. *Nutrition*. 2014;30(11-12):1349-54.

Evolução da Insuficiência Mitral Primária em Pacientes com Estenose Aórtica Grave 1 Ano Após Implante Transcateter de Valva Aórtica: Avaliação Ecocardiográfica Evolutiva

Primary Mitral Valve Regurgitation Outcome in Patients With Severe Aortic Stenosis 1 Year After Transcatheter Aortic Valve Implantation: Echocardiographic Evaluation

Thiago Marinho Florentino, David Le Bihan, Alexandre Antonio Cunha Abizaid, Alexandre Vianna Cedro, Amably Pessoa Corrêa, Alexandre Roginski Mendes dos Santos, Alexandre Costa Souza, Tiago Costa Bignoto, José Eduardo Moraes Rego Sousa, Amanda Guerra de Moraes Rego Sousa

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

Resumo

Fundamentos: A insuficiência valvar mitral (IM), presente em até 74% dos pacientes com estenose aórtica (EA) grave, pode representar um fator prognóstico negativo quando moderada ou importante. A evolução da IM após implante percutâneo de valva aórtica transcaterter (TAVI) e preditores associados a essa evolução não estão bem estabelecidos na literatura.

Objetivos: Avaliar a evolução da IM primária em pacientes submetidos ao TAVI e identificar fatores associados a essa evolução.

Métodos: Realizou-se um estudo observacional em pacientes com EA grave sintomática, submetidos ao TAVI no período de janeiro de 2009 a abril de 2015 em dois centros especializados. Foram avaliados desfechos ecocardiográficos com dados antes e 1 ano após a intervenção.

Resultados: Dos 91 pacientes com IM que realizaram TAVI e tinham acompanhamento de pelo menos 12 meses, 67 (73,6%) apresentavam IM mínima ou discreta antes da realização do procedimento e 24 (26,4%), IM moderada ou grave. Entre os com IM mínima ou discreta, 62 (92,5%) não apresentaram mudança no grau de refluxo ($p < 0,001$) e 5 (7,5%) tiveram piora. Entre os com IM moderada ou grave, 8 (33,3%) permaneceram na mesma classe e 16 (66,7%) tiveram melhora ($p = 0,076$). Pacientes com IM moderada ou grave que melhoraram o grau de insuficiência apresentavam menores valores de EuroSCORE II ($p = 0,023$) e STS morbidade ($p = 0,027$), quando comparados aos que continuaram na mesma classe.

Conclusão: Observou-se mudança significativa no grau de IM após realização de TAVI. Este estudo sugere uma tendência de melhora da IM moderada ou grave após TAVI, o que se associou a escores de risco pré-operatórios menos elevados. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(2):148-155)

Palavras-chave: Insuficiência da Valva Mitral; Estenose da Valva Aórtica; Substituição da Valva Aórtica Transcaterter; Ecocardiografia.

Abstract

Background: Mitral valve regurgitation (MR), present in up to 74% of the patients with severe aortic stenosis (AS), can be a negative prognostic factor when moderate or severe. The outcome of MR after percutaneous transcatheter aortic valve implantation (TAVI) and predictors associated with that outcome have not been well established in the literature.

Objective: To assess the outcome of primary MR in patients submitted to TAVI and to identify associated factors.

Methods: Observational study of patients with symptomatic severe AS submitted to TAVI from January 2009 to April 2015 at two specialized centers. Echocardiographic outcome was assessed with data collected before and 1 year after TAVI.

Results: Of the 91 patients with MR submitted to TAVI and followed up for at least 12 months, 67 (73.6%) had minimum/mild MR before the procedure and 24 (26.4%) had moderate/severe MR. Of those with minimum/mild MR, 62 (92.5%) had no change in the MR grade ($p < 0.001$), while 5 (7.5%) showed worsening. Of those with moderate/severe MR, 8 (33.3%) maintained the same grade and 16 (66.7%) improved it ($p = 0.076$). Patients with moderate/severe MR who improved MR grade had lower EuroSCORE II ($p = 0.023$) and STS morbidity ($p = 0.027$) scores, as compared to those who maintained the MR grade.

Conclusion: MR grades change after TAVI. This study suggests a trend towards improvement in moderate/severe MR after TAVI, which was associated with lower preoperative risk scores. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(2):148-155)

Keywords: Mitral Valve Insufficiency; Aortic Valve Stenosis; Transcatheter Aortic Valve Replacement; Echocardiography.

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

Correspondência: Amably Pessoa Corrêa •

Rua Maestro Callia n101 apt 81. CEP 04012-100, Vila Mariana, SP – Brasil

E-mail: amablypessoa@hotmail.com, amablypessoa@gmail.com

Artigo recebido em 15/05/2016, revisado em 06/02/2017, aceito em 13/03/2017

DOI: 10.5935/abc.20170094

Introdução

A estenose aórtica (EA) é uma das valvopatias mais prevalentes no mundo, tornando-se cada vez mais frequente com o envelhecimento populacional.¹ Dados da *American Heart Association* demonstram prevalência de 0,4% de EA na população americana, e 2,8% de EA moderada ou grave em pacientes com mais de 75 anos.²

Uma nova opção terapêutica para esses pacientes surgiu em 2002, quando Cribier et al. fizeram o primeiro implante percutâneo de valva aórtica transcater (TAVI).³ Hoje, o TAVI é estabelecido como alternativa terapêutica segura, eficaz e menos invasiva para pacientes com EA grave e alto risco cirúrgico, que outrora não possuíam alternativa terapêutica para uma doença de alta letalidade.⁴

A insuficiência valvar mitral (IM) está comumente associada à EA, podendo apresentar prevalência de até 74% nessa população. Dados da literatura mundial mostram que aproximadamente 15% dos pacientes submetidos ao TAVI apresentam IM significativa. Nesse contexto, a presença de uma IM moderada ou importante pode ter importantes implicações na decisão entre o tratamento percutâneo ou cirúrgico.⁵ Em alguns estudos, a IM se mostrou um importante fator prognóstico negativo. Já em outros, não apresentou interferência na mortalidade dos pacientes submetidos ao TAVI.^{2,6-8} Na maior parte dos centros de referência, a IM importante (> 3+) pode representar uma contraindicação ao TAVI.⁹

Estudos retrospectivos, com limitado número de pacientes, sugerem diminuição da IM após TAVI, com melhor prognóstico naqueles pacientes com menor IM residual.^{10,11} Alguns fatores foram associados a essa melhora, como a presença de fração de ejeção baixa, pressão arterial pulmonar abaixo de 60 mmHg e etiologia secundária da IM (ausência de lesão estrutural das cúspides).¹²⁻¹⁵ Entretanto, ainda não há dados sobre o impacto do TAVI nos pacientes com EA e IM na população brasileira. Ademais, não há estudos até o presente momento que incluam apenas pacientes cuja IM possui etiologia primária.

Este trabalho buscou avaliar os pacientes submetidos ao TAVI que apresentavam IM primária associada à EA. Analisamos a evolução clínica e ecocardiográfica desses pacientes um ano após o implante, a fim de identificar possíveis fatores associados com a melhora ou piora da IM.

Métodos

Foi realizado um estudo observacional que incluiu todos os pacientes com EA grave sintomática, submetidos ao TAVI no período de janeiro de 2009 a abril de 2015 em dois centros, onde atuam uma mesma equipe multidisciplinar em São Paulo – SP, Brasil, sendo o projeto aprovado pelo Comitê de Ética de ambas as instituições. Todos os pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido antes do procedimento de TAVI.

Foram obtidos dados clínicos como idade, sexo, classe funcional (NYHA) e comorbidades associadas, por meio de exame clínico completo e da realização de exames complementares como eletrocardiografia de repouso,

radiografia de tórax, exames laboratoriais, ecocardiografia transtorácica com protocolo para medidas do complexo aórtico, angiotomografia computadorizada de coração e aorta total e cineangiocoronariografia. Em um segundo momento, em reunião de uma equipe composta por cardiologistas especializados em diversas áreas, foram decididos qual procedimento realizar, vias de acesso e prótese mais adequada. Foi realizado ecocardiograma transesofágico de rotina no intraoperatório.

Na população estudada, analisou-se a presença de IM primária antes do implante de prótese aórtica transcater e sua evolução com 1 ano. Numa análise secundária, foi correlacionado esse desfecho com outras variáveis consideradas de importância clínica. Insuficiência mitral primária foi definida como aquela em que havia alteração do tecido que compõe qualquer um dos elementos da valva mitral, tais como cúspides, anel ou aparelho subvalvar. Portanto, esses casos poderiam corresponder à calcificação valvar, ao prolapso valvar ou à doença reumática. A regurgitação mitral secundária foi definida como aquela relacionada à disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, sem comprometimento do tecido valvar propriamente dito.

Foram obtidos dados de 250 pacientes que foram classificados segundo o grau de IM. Para definição da gravidade da IM, utilizou-se a determinação do orifício efetivo de refluxo (ERO) e do volume regurgitante, calculados pela técnica do PISA (*proximal isovelocity surface area method*), de acordo com as últimas recomendações da *American Society of Echocardiography*.¹⁶

Para o cálculo do ERO e do volume regurgitante, a linha de base do mapeamento colorido de fluxo foi baixada para valores entre 30 e 40 cm/s. A integral velocidade-tempo do jato de refluxo, bem como a velocidade de pico desse jato, foram obtidos pelo Doppler contínuo. Essa técnica também foi utilizada para a medida dos gradientes transvalvares mitrais. As medidas lineares das câmaras cardíacas foram obtidas na janela acústica paraesternal esquerda em eixo longitudinal, utilizando a ecocardiografia bidimensional. A função sistólica do ventrículo esquerdo foi avaliada através da medida dos volumes ventriculares, obtidos a partir de imagens de planos apicais ortogonais, em janela acústica de quatro e duas câmaras (método de Simpson). O cálculo da área valvar mitral foi realizado pela medida do *pressure half time* (PHT) ou pela equação de continuidade, de acordo com o caso. A pressão de artéria pulmonar foi aferida a partir da medida do gradiente entre ventrículo direito e átrio direito, obtido por meio do Doppler contínuo, sendo somada a essa diferença a estimativa da pressão do átrio direito, determinada a partir do diâmetro e colapso da veia cava inferior.

Os pacientes foram divididos de acordo com a gravidade da IM antes e após o TAVI em dois grandes grupos: IM mínima/discreta, composto por pacientes com ERO < 0,2 cm² e volume regurgitante < 30 mL/bat; e pacientes com IM moderada/grave, composto por indivíduos com ERO > 0,2 cm² e volume regurgitante > 30 mL/bat. Desse total, foram selecionados 91 pacientes com IM primária no ecocardiograma pré-procedimento que atingiram evolução de pelo menos 1 ano para análise dos dados clínicos e ecocardiográficos.

Em todos os casos, foram registrados detalhes do procedimento, tais como: via de acesso, tipo e tamanho da bioprótese, resultado angiográfico e ecocardiográfico. Os pacientes que estavam em uso de drogas vasoativas e/ou apresentavam sinais de instabilidade hemodinâmica foram considerados como em estado crítico. Todos os pacientes foram atendidos por uma mesma equipe médica, a qual representa o *Heart Team* dos dois centros hospitalares.

Os pacientes foram divididos em quatro subgrupos, de acordo com o grau de IM prévia ao implante e seu comportamento após o TAVI: grupo 1, pacientes com IM moderada ou grave que permanecem com a mesma classificação; grupo 2, pacientes com IM moderada ou grave que evoluíram para mínima ou discreta; grupo 3, pacientes com IM mínima ou discreta que apresentaram manutenção do grau de IM após o procedimento; grupo 4, pacientes com IM mínima ou discreta previamente ao procedimento que apresentaram piora do grau de refluxo após o procedimento.

Análise estatística

Os dados foram registrados em formulários apropriados, desenvolvidos para o estudo, armazenados em planilhas eletrônicas e submetidos à análise estatística. As variáveis contínuas foram demonstradas como mediana e diferença entre os percentis 25 e 75. As variáveis categóricas, em números absolutos e porcentagens. Para comparação das variáveis contínuas, utilizou-se o teste de Mann-Whitney para amostras independentes e, para as categóricas, o teste exato de Fisher ou Qui-quadrado. Para avaliação de variáveis categóricas binárias e sua proporção no tempo, foi utilizado o teste de McNemar. Todas as análises estatísticas foram realizadas com os programas SPSS 19 e R versão 3.1.2. O nível de significância estatística adotado foi de 5%.

Resultados

Um total de 91 pacientes realizaram TAVI, apresentavam IM e tiveram acompanhamento de pelo menos 12 meses completos até a realização do presente estudo (Figura 1).

As análises demográficas, de comorbidades e escores prognósticos podem ser observados na Tabela 1 e os parâmetros ecocardiográficos da população podem ser observados na Tabela 2. Entre os 91 pacientes, 54 (59,3%) eram do sexo feminino. A mediana de idade foi de 84 (8,25) anos, 33 (36,26%) tinham hipertensão arterial pulmonar significativa (pressão sistólica da artéria pulmonar - PSAP > 55 mmHg), 7 (7,69%) tinham doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e 11 (12,1%) tinham fibrilação atrial. A mediana para EuroSCORE I foi de 21,69 (15,39), para o EuroSCORE II foi de 5,7 (4,23), para o STS mortalidade foi de 5,65 (4,22), e para o STS morbidade, 27,25 (11,65). O valor de mediana encontrado para o gradiente aórtico médio foi de 53 (22,5) mmHg. A mediana da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) foi de 62,5 (19)%, do diâmetro do átrio esquerdo foi de 45 (9) mm, da PSAP de 47,5 (20,75) mmHg e da área valvar aórtica foi de 0,7 (0,23) cm². A etiologia da IM primária foi calcificação do tecido valvar, incluindo anel e cúspides, em todos os casos. A estenose mitral, quando presente, foi de grau discreto, relacionada à calcificação do anel e da base das cúspides, com todos os pacientes apresentando área valvar > 1,5 cm².

A via de acesso femoral foi utilizada em 77 pacientes (84%), seguida da transaórtica (7 casos), apical (6 casos) e a ilíaca (1 caso). Entre os tipos de prótese, a CoreValve foi utilizada em 38,5% dos casos, a Sapien XT em 35,1% e a Accurate em 26,4%.

No seguimento de 1 ano, 99,9% dos pacientes encontravam-se em classe funcional (CF) I ou II, com apenas 1 paciente em CF III.

Entre os 91 pacientes, 67 (73,6%) apresentavam IM mínima ou discreta antes da realização do procedimento e 24 (26,4%) apresentavam IM moderada ou grave. Considerando-se o grupo total de pacientes, houve mudança significativa no grau de IM após realização de TAVI ($p = 0,013$) (Figura 2).

Entre os pacientes com IM moderada ou grave, 8 (33,3%) permaneceram na mesma classe e 16 (66,7%) tiveram melhora do refluxo mitral ($p = 0,076$), conforme demonstrado na Tabela 3.

No grupo de pacientes com IM moderada ou grave, observou-se associação entre o risco cirúrgico, baseado nos escores, e a melhora da IM após TAVI. Assim, o subgrupo com persistência da IM moderada ou grave apresentou mediana do EuroSCORE I de 26,91 (26,02), do EuroSCORE II de 8,95 (9,84), do STS morbidade de 33,81 (14,67) e do STS mortalidade de 6,06 (6,79). Por outro lado, no subgrupo que evoluiu para melhora da IM, a mediana do EuroSCORE I foi de 25,13 (18,17), do EuroSCORE II de 4,9 (5,23), do STS morbidade de 4,21 (5,49) e do STS mortalidade de 22,22 (10,41); com valores de $p = 0,35$ para o EuroSCORE I, $p = 0,023$ para o EuroSCORE II, $p = 0,027$ para STS morbidade e $p = 0,14$ para STS mortalidade.

Em relação aos parâmetros ecocardiográficos dos pacientes com IM moderada ou grave, foram avaliadas as variações da FEVE, do diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo (DSFVE), do diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (DDFVE) e do diâmetro do átrio esquerdo. Em se tratando da variação do diâmetro do átrio esquerdo, detectou-se no subgrupo com persistência da IM moderada ou importante (grupo 1) uma redução do diâmetro em 0,5 mm no ecocardiograma 1 ano após o procedimento e no subgrupo que apresentou melhora da IM (grupo 2), redução do diâmetro do átrio esquerdo de 4 mm, com significância estatística ($p = 0,023$ - Tabela 4).

Na análise do grupo de pacientes que apresentava IM mínima ou discreta antes do procedimento ($n = 67$), 92,5% permaneceu com IM com a mesma classificação. A piora da IM para moderada ou grave foi observada em 7,5% dos pacientes, sendo o valor $p < 0,01$ para permanência no grupo com IM mínima ou discreta.

Em relação aos parâmetros clínicos, observou-se que no subgrupo que permaneceu com IM mínima ou discreta (grupo 3), 4,8% tinham DPOC. Já naqueles que apresentaram piora da IM (grupo 4), 40% dos pacientes apresentavam DPOC ($p = 0,042$), sendo essa a única variável clínica que se associou à mudança da IM nesses pacientes.

Na análise da variação de parâmetros ecocardiográficos pré-procedimento e após 1 ano, naqueles com IM mínima ou discreta, não se observou nenhuma variação significativa entre os subgrupos como exposto na Tabela 4.

Tabela 1 – Dados demográficos e clínicos dos pacientes

	Todos (n = 91)	IM moderada/grave			IM mínima/ discreta		
		Grupo 1 (n = 8)	Grupo 2 (n = 16)	p	Grupo 3 (n = 62)	Grupo 4 (n = 5)	p
Idade	84 (8,25)	85,5(7,50)	85(10,5)	0,55	84(9,5)	80(21)	0,32
IMC (kg/m ²)	26,45 (6,01)	23,83(3,87)	26,44(8,10)	0,27	26,67(6,14)	27,73(6,64)	0,82
Feminino	54(59,3)	3(37,5)	12(75)	0,09	38(61,3)	2(40)	0,64
Fatores de risco cardiovasculares, n(%)							
Hipertensão	75(82,4)	5(62,5)	13(81,3)	0,36	53(86,9)	3(60)	0,16
Diabetes	23(25,3)	0	2(12,5)	0,53	20(32,8)	0	0,31
Dislipidemia	60(65,6)	6(75)	9(56,3)	0,65	41(67,2)	3(60)	1,0
Condições cardiovasculares, n(%)							
DVP	17(18,6)	1(12,5)	4(25)	0,63	12(19,3)	1(20)	1,0
Lesão carotídea > 50%	13(14,2)	2(25)	0	0,10	10(16,1)	1(20)	1,0
HAP > 55mmHg	33(36,2)	3(37,5)	7(43,8)	1,0	19(33,8)	3(60)	0,32
AVC prévio	7(7,6)	0	1(6,3)	1,0	5(8,2)	1(20)	0,38
DAC > 50%	43(47,2)	4(50)	6(37,5)	0,67	29(46,7)	4(80)	0,19
Fibrilação atrial	11(12,1)	2(25)	4(25)	1,0	4(6,5)	1(20)	0,33
NYHA, n(%)				1,0			1,0
NYHA CF I/II	20(22,2)	1(12,5)	2(12,5)		16(25,8)	1(20)	
NYHA CF III/IV	71(78,0)	7 (87,5)	14(87,5)		46 (74,2)	4 (80)	
Condições não cardíacas, n(%)							
DPOC	7(7,6)	1(12,5)	1(6,2)	1,0	3(4,8)	2(40)	0,04
ClCr < 50ml/min	59(64,8)	6(75)	9 (56,2)	0,65	40(64,5)	2(40)	1,0
Estado crítico	3 (3,3%)	0	0	-	2(3,23%)	1(20%)	0,21
Escores de risco							
EuroSCORE I	21,69(15,39)	26,91(26,02)	25,13(18,17)	0,35	19,75(11,96)	32,14(19,48)	0,89
EuroSCORE II	5,7(4,23)	8,95(9,84)	4,91(5,23)	0,02	5,63(4,31)	6,6(4,35)	0,63
STS mortalidade	5,65(4,22)	6,06(6,79)	4,21(5,49)	0,14	5,7(3,40)	5,36(2,23)	0,56
STS morbidade	27,25(11,65)	33,81(14,67)	22,22(10,41)	0,02	26,4(11,29)	31,45(12,76)	0,50
Tipo de prótese aórtica, n(%)							
Accurate	24(26,4)	4(50)	22,22(10,41)	0,85	12(19,4)	3(60)	
CoreValve	35(38,5)	2(25)	4(25)		26(41,9)	2(40)	
Sapien XT	32(35,1)	2(25)	7(43,7)		24(38,7)	0	

Dados expressos como mediana (intervalo interquartil) ou frequência (%); IM: insuficiência mitral; Grupo 1 - pacientes com IM moderada ou grave que permanecem com a mesma classificação; Grupo 2 - pacientes com IM moderada ou grave que evoluíram para ausente/mínima ou discreta; Grupo 3 - pacientes com IM ausente/mínima ou discreta que permanecem com a mesma classificação; Grupo 4 - pacientes com IM ausente/mínima ou discreta que evoluíram para moderada ou grave; IMC: índice de massa corpórea; DVP: doença vascular periférica; HAP: hipertensão arterial pulmonar; DAC: doença arterial coronária; ClCr: clearance de creatinina; AVC: acidente vascular cerebral; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; NYHA: New York Heart Association; CF: classe funcional; STS: Society of Thoracic Surgeons.

Discussão

Alguns estudos têm se dedicado a verificar o comportamento da IM em pacientes submetidos ao TAVI. Entretanto, os resultados desses estudos ainda são conflitantes em estabelecer se há melhora da IM após o implante da prótese aórtica.^{2,6-8} Além disso, não há até o presente momento nenhum estudo a esse respeito envolvendo uma população brasileira. Em estudo retrospectivo que analisou 101 pacientes com EA que foram submetidos a TAVI ou troca valvar cirúrgica, houve melhora do grau de regurgitação mitral independente da etiologia da IM.¹⁷

O presente estudo permitiu, então, a análise do comportamento da IM em 91 pacientes submetidos ao TAVI, que tinham seguimento mínimo de 12 meses, em dois grandes centros nacionais que apresentam uma mesma equipe multidisciplinar envolvida no tratamento percutâneo dos pacientes com EA.

A população analisada apresentava mediana de idade de 84 anos, com FEVE relativamente preservada, de forma semelhante aos principais estudos na literatura internacional.¹⁸ A presença de comorbidades associadas,

Tabela 2 – Dados ecocardiográficos dos 91 pacientes com insuficiência mitral (IM) submetidos ao TAVI acompanhados por 1 ano

	Todos (n = 91)	IM moderada/grave			IM mínima/discreta		
		Grupo 1 (n = 8)	Grupo 2 (n = 16)	p	Grupo 3 (n = 62)	Grupo 4 (n = 5)	p
FEVE (%)	62,5(19)	47(35,5)	59,5(14,75)	0,358	64(16,50)	67(43)	0,848
DDFVE (mm)	50(10)	53(8,5)	49,5(9,75)	0,326	50(10)	45(24,5)	0,905
DSFVE (mm)	31,5(10,25)	31,5(22,25)	32(11,5)	0,620	32(10,25)	27,5(19,75)	0,45
AE (mm)	45(9)	50(6,25)	46,5(9,5)	0,539	43(8)	48(8,5)	0,135
GAo máximo (mmHg)	87(34,75)	76,5(42)	81(45,5)	0,603	89(33,5)	78(28)	0,133
GAo médio (mmHg)	53(22,5)	46,5(30,75)	49(29,75)	0,520	56(21)	50(18,5)	0,115
AVAo (cm ²)	0,7(0,23)	0,7(0,33)	0,65(0,30)	0,458	0,7(0,2)	0,7(0,25)	0,578
PSAP (mmHg)	47,5(20,75)	49(29)	59,5(20,75)	0,391	45(16)	56(14)	0,130
Estenose mitral (%)	9 (9,9%)	1 (12,5%)	2 (12,5%)	1,0	4 (9,3%)	2 (40%)	0,063
Insuficiência aórtica (%)				1,0			1,0
Mínima/discreta	83 (91%)	7 (87,5%)	15 (93,75%)		56 (90,3%)	5 (100%)	
Moderada/grave	8 (9%)	1 (12,5%)	1 (6,25%)		6(9,7%)	0	
Insuficiência tricúspide (%)				0,829			0,269
Mínima/discreta	76 (83,5%)	5 (62,5%)	12 (75%)		55 (88,7%)	4 (80%)	
Moderada/grave	12 (13,1%)	3 (37,5%)	4 (25%)		4 (6,5%)	1 (20%)	
Não disponível	3 (3,4%)	-	-		3 (4,8%)	-	

Dados expressos como mediana (intervalo interquartil) ou frequência (%); FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DDFVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; DSFVE: diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo; Gao: gradiente aórtico; AVAo: área valvar aórtica; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar.

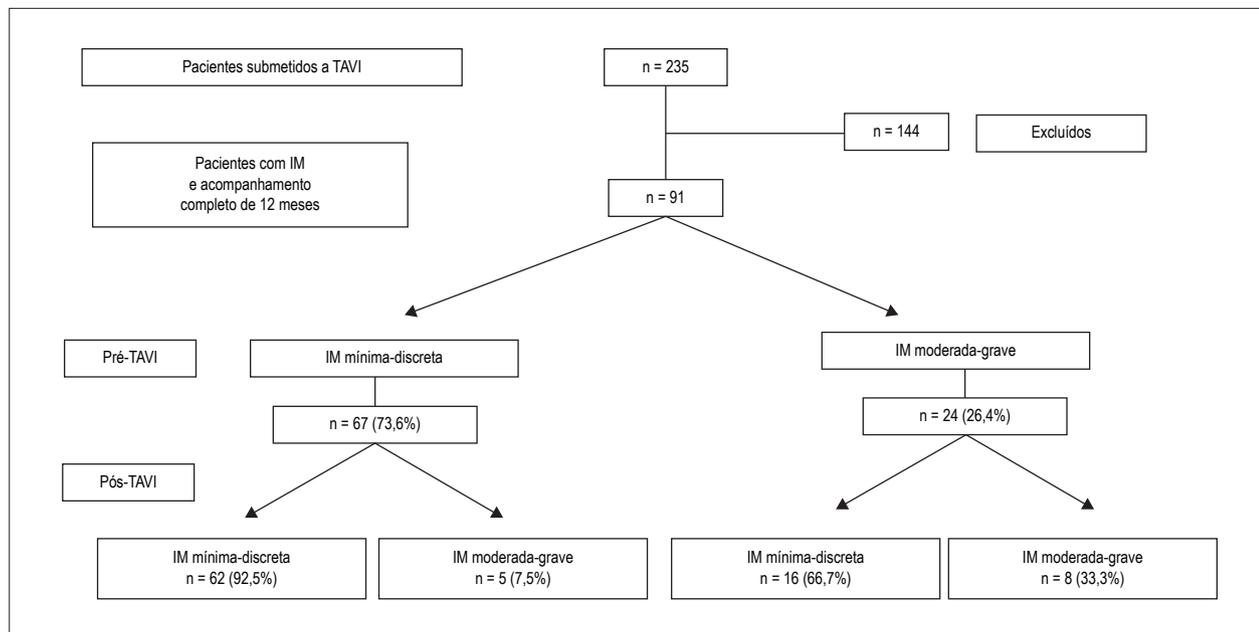


Figura 1 – Desenho do estudo. TAVI: Transcatheter aortic valve implantation; MR: mitral regurgitation.

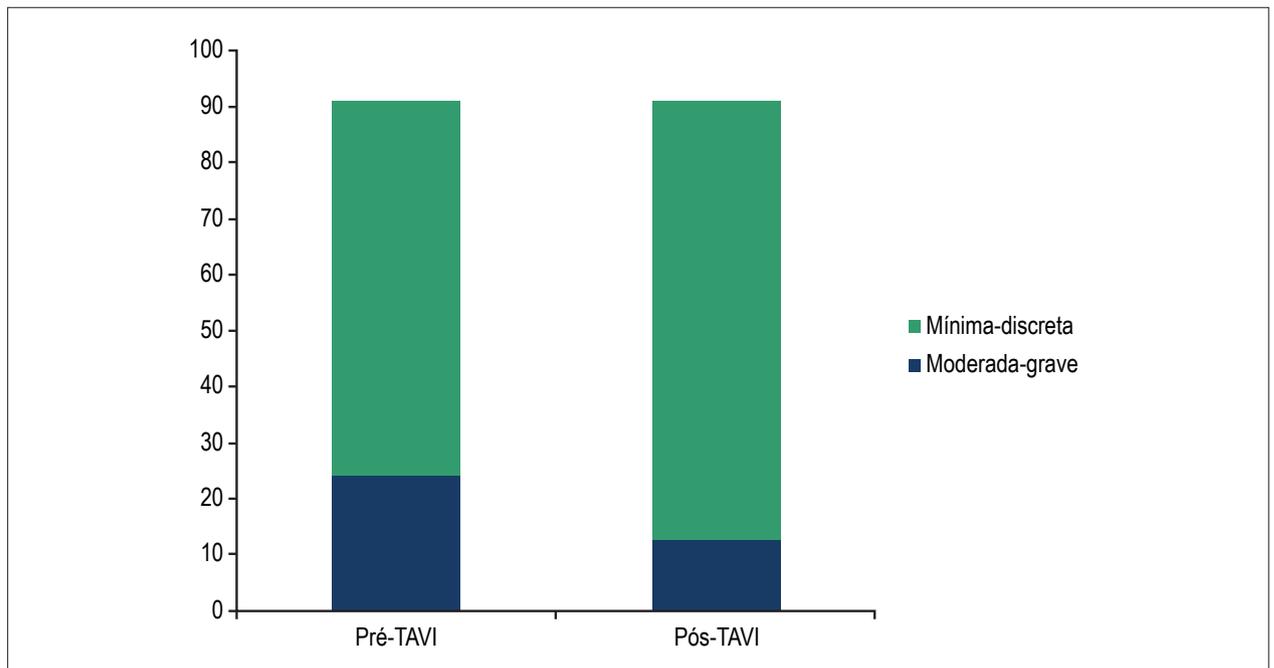


Figura 2 – Mudança no grau de insuficiência mitral. TAVI - transcatheter aortic valve implantation.

Tabela 3 – Mudança de grau de insuficiência mitral (IM) nos grupos com IM mínima ou discreta e IM moderada ou grave

Pré-TAVI	Pós-TAVI	N	%	p
Mínima – discreta (n = 67)	Mínima – discreta	62	92,5	< 0,001
	Moderada - grave	5	7,5	
Moderada – grave (n = 24)	Mínima – discreta	16	66,7	0,076
	Moderada - grave	8	33,3	

TAVI: implante percutâneo de valva aórtica transcatereter.

Tabela 4 – Variação de parâmetros ecocardiográficos pré-procedimento e após 1 ano

	IM moderada/grave			IM mínima/discreta		
	Grupo 1	Grupo 2	p	Grupo 3	Grupo 4	p
FEVE (%)	7(27,75)	3,5(12)	0,51	-0,5(10)	-5(16,5)	0,09
DDFVE (mm)	-1,5(4,25)	0,5(8,75)	0,83	-2(6)	2(11)	0,40
DSFVE (mm)	-0,5(3,25)	-1(8,75)	0,31	-0,5(6,63)	6(4,5)	0,06
AE (mm)	-0,5(10)	-4(7,5)	0,02	-1(7)	-1(2,5)	0,54

Dados expressos como mediana (intervalo interquartil); IM: insuficiência mitral; Grupo 1 - pacientes com IM moderada ou grave que permanecem com a mesma classificação; Grupo 2 - pacientes com IM moderada ou grave que evoluíram para ausente/mínima ou discreta; Grupo 3 - pacientes com IM ausente/mínima ou discreta que permanecem com a mesma classificação; Grupo 4 - pacientes com IM ausente/mínima ou discreta que evoluíram para moderada ou grave; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DDFVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; DSFVE: diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo.

como hipertensão arterial sistêmica, diabetes *mellitus*, dislipidemia, doença vascular periférica, doença carotídea significativa, doença arterial coronária, doença renal crônica, hipertensão pulmonar, DPOC e acidente vascular cerebral (AVC) também foi semelhante à dos principais estudos.¹⁷ A mediana do STS score encontrada foi de 5,65. O gradiente transvalvar aórtico médio encontrado foi de $54,38 \pm 16,55$ mmHg (mediana de 53 mmHg), valor superior ao descrito nos principais estudos, onde o gradiente aórtico médio se encontra entre 40 e 50 mmHg.¹⁷

A avaliação do risco cirúrgico entre os subgrupos foi realizada utilizando EuroSCORE I e II, STS mortalidade e morbidade. Na coorte A do estudo PARTNER, o STS médio foi de $11,8 \pm 3,3$, enquanto na coorte B foi de $11,2 \pm 5,8$,^{19,20} valores relativamente maiores que os observados neste estudo. Da mesma forma, observamos que os pacientes selecionados também tinham valores reduzidos na pontuação do EuroSCORE II. Entretanto, devemos lembrar que esses escores de risco não são específicos para valvopatia, e diversas comorbidades, que influenciam direta ou indiretamente no desfecho cirúrgico, não são contempladas na pontuação. Assim, estes pacientes podem apresentar risco cirúrgico elevado e/ou dificuldades técnicas para abordagem tradicional por esternotomia, mesmo com baixa pontuação.⁶

Nessa população, 67 (73,6%) pacientes tinham IM mínima ou discreta antes do procedimento e 24 (26,4%) IM moderada ou grave. Após a troca valvar, 78 (85,7%) pacientes apresentavam IM mínima ou discreta e 13 (14,3%) IM moderada ou grave. A mudança de grau de IM após a realização de TAVI apresentou significância estatística ($p = 0,013$), o que demonstra que há impacto da troca valvar aórtica na gravidade da IM, com um comportamento geral direcionado para melhora da insuficiência.

Quando analisado somente o subgrupo de 24 pacientes que apresentava IM moderada ou grave antes do procedimento, 16 (66,7%) apresentaram melhora do grau de IM para mínima ou discreta após o TAVI. Embora não tenha apresentado significância estatística, pode-se perceber a sinalização de melhora da IM nesse grupo específico. Estudos prospectivos e com maior amostra são necessários para comprovar essa tendência.

Foi observada, também, que a melhora da IM foi acompanhada de redução significativa do diâmetro do átrio esquerdo, o que pode ser explicado pela redução das pressões de enchimento intracavitárias (redução da pós-carga) e pelo próprio fato de reduzir o volume regurgitante para o interior do átrio. Na população geral, o tamanho do átrio esquerdo está associado a mortalidade, insuficiência cardíaca, e AVC.²¹⁻²⁴ Novos estudos seriam necessários para determinar se a redução do átrio esquerdo em paciente com TAVI, associado ou não à modificação da IM, também apresenta valor prognóstico.

Observamos associação entre os pacientes com IM moderada ou grave que se mantiveram com o mesmo grau de insuficiência valvar após o procedimento, com valores mais elevados de escores de risco operatório. Esse resultado provavelmente decorre do fato de que aqueles com escores mais elevados tenham mais alterações crônicas da valva mitral. Estudos com maior número de pacientes seriam necessários para confirmar os escores de risco como preditores independentes de persistência da IM grave após o TAVI.

No subgrupo que apresentava IM mínima ou discreta que apresentou piora após o procedimento, houve maior prevalência de DPOC. Publicação anterior desses mesmos serviços apontou DPOC como causa independente de mortalidade em pacientes submetidos ao TAVI, podendo retratar um subgrupo com maior gravidade,²⁵ apesar de as razões para esse achado não serem claras, de forma que novos estudos talvez consigam esclarecer essa associação.

Em publicação recente, Kiramijyan et al. compararam a evolução da IM secundária com a primária em 70 pacientes submetidos a TAVI, sendo que 30 pacientes apresentavam IM primária. Essa população foi avaliada 1 mês e ano após a intervenção, sendo evidenciada sobrevida semelhante entre os dois grupos a curto e longo prazo. De forma semelhante ao presente estudo, nesse trabalho houve melhora da IM em ambos os grupos. Entretanto, o grupo de pacientes com IM primária apresentou melhora menos acentuada da regurgitação, em comparação a IM secundária ($p = 0,0008$).²⁶ Esse dado destaca que os pacientes com IM primária e secundária devem ser analisados de forma individualizada.

A principal limitação deste estudo está relacionada com o fato de se tratar de uma coorte retrospectiva, com número relativamente pequeno de pacientes. Por essa razão, uma análise multivariada, para determinar associações independentes que justificassem a melhora da IM, não foi possível. Entretanto, acreditamos tratar-se de uma importante experiência nacional neste tema, por mostrar que o tratamento percutâneo pode ser uma opção terapêutica aceitável em pacientes com EA, mesmo quando existe IM primária associada.

Conclusão

Neste grupo de pacientes, observou-se mudança significativa no grau de IM após realização de TAVI, com manutenção naqueles com insuficiência discreta e uma tendência à melhora naqueles com IM moderada ou grave. Nos pacientes com IM moderada ou grave, a melhora da IM se correlacionou a escores de risco pré-operatórios menos elevados. Por outro lado, a presença de DPOC se associou à piora da IM naqueles que apresentavam IM discreta previamente ao procedimento.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados, Análise estatística, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Florentino TM, Le Bihan DCS, Abizaid AAC, Cedro AV, Corrêa AP, Santos ARM, Souza AC, Bignoto TC, Rego e Sousa JEM, Rego e Sousa AGM.

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

- Carabello AB, Paulus WJ. Aortic stenosis. *Lancet*. 2009;373(9667):956-66.
- Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(3):399-410.
- Cribier A. Development of transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a 20-year odyssey. *Arch Cardiovasc Dis*. 2012;105(3):146-52.
- Webb JG. Percutaneous aortic valve replacement will become a common treatment for aortic valve disease. *JACC Cardiovasc Interv*. 2008;1(2):122-6.
- Nombela-Franco L, Ribeiro HB, Urena M, Allende R, Amat-Santos I, DeLarochelière R, et al. Significant mitral regurgitation left untreated at the time of aortic valve replacement: a comprehensive review of a frequent entity in the transcatheter aortic valve replacement era. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(24):2643-58.
- Barbatini M, Webb JG, Hahn RT, Feldman T, Boone RH, Smith CR, et al; Placement of Aortic Transcatheter Valve Trial Investigators. Impact of preoperative moderate/severe mitral regurgitation on 2-year outcome after transcatheter and surgical aortic valve replacement: insight from the Placement of Aortic Transcatheter Valve (PARTNER) Trial Cohort A. *Circulation*. 2013;128(25):2776-84.
- Caballero-Borrego J, Gómez-Doblas JJ, Cabrera-Bueno F, García-Pinilla JM, Melero JM, Porras C, et al. Incidence, associated factors and evolution of non-severe functional mitral regurgitation in patients with severe aortic stenosis undergoing aortic valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;34(1):62-6.
- D'Onofrio A, Gasparetto V, Napodano M, Bianco R, Tarantini G, Renier V, et al. Impact of preoperative mitral valve regurgitation on outcomes after transcatheter aortic valve implantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;41(6):1271-6.
- Webb JG, Pasupati S, Humphries K, Thompson C, Altwegg L, Moss R, et al. Percutaneous transarterial aortic valve replacement in selected high-risk patients with aortic stenosis. *Circulation*. 2007;116(7):755-63.
- Chakravarty T, Van Belle E, Jilaihawi H, Noheria A, Testa L, Bedogni F, et al. Meta-analysis of the impact of mitral regurgitation on outcomes after transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol*. 2015;115(7):942-9.
- Durst R, Avelar E, McCarty D, Poh KK, Frieria LF, Llano MF, et al. Outcome and improvement predictors of mitral regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. *J Heart Valve Dis*. 2011;20(3):272-81.
- Unger P, Dedobbeleer C, Van Camp G, Plein D, Cosyns B, Lancellotti P. Republished review: mitral regurgitation in patients with aortic stenosis undergoing valve replacement. *Postgrad Med J*. 2011;87(1024):150-5.
- Bedogni F, Latib A, De Marco F, Agnifili M, Oreglia J, Pizzocri S, et al. Interplay between mitral regurgitation and transcatheter aortic valve replacement with the Core Valve revalving system: a multicenter registry. *Circulation*. 2013;128(19):2145-53.
- Samim M, Stella PR, Agostoni P, Kluin J, Ramjankhan F, Sieswerda G, et al. Transcatheter aortic implantation of the Edwards-SAPIEN bioprosthesis: insights on early benefit of TAVR on mitral regurgitation. *Int J Cardiol*. 2011;152(1):124-6.
- Toggweiler S, Boone RH, Rodés-Cabau J, Humphries KH, Lee M, Nombela-Franco L, et al. Transcatheter aortic valve replacement: outcomes of patients with moderate or severe mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(23):2068-74.
- Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, et al; American Society of Echocardiography. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2003;16(7):777-802.
- Fojt R, Mot'ovska Z, Budera P, Maly M, Straka Z. Prognostic impact and change of concomitant mitral regurgitation after surgical or transcatheter aortic valve replacement for aortic stenosis. *J Cardiol*. 2016;67(6):526-30.
- Nombela-Franco L, Eltchaninoff H, Zahn R, Testa L, Leon MB, Trillo-Nouche L, et al. Clinical impact and evolution of mitral regurgitation following transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis. *Heart*. 2015;101(17):1395-405.
- Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2011;364(23):2187-98.
- Leon MB, Smith CR, Mack M, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010;363(17):1597-607.
- Tsang TS, Barnes ME, Bailey KR, Leibson CL, Montgomery SC, Takemoto Y, et al. Left atrial volume: important risk marker of incident atrial fibrillation in 1655 older men and women. *Mayo Clin Proc*. 2001;76(5):467-75.
- Takemoto Y, Barnes ME, Seward JB, Lester SJ, Appleton CA, Gersh BJ, et al. Usefulness of left atrial volume in predicting first congestive heart failure in patients > or = 65 years of age with well-preserved left ventricular systolic function. *Am J Cardiol*. 2005;96(6):832-6.
- Benjamin EJ, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA, Levy D. Left atrial size and the risk of stroke and death. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1995;92(4):835-41.
- Armstrong AC, Liu K, Lewis CE, Sidney S, Colangelo LA, Kishi S, et al. Left atrial dimension and traditional cardiovascular risk factors predict 20-year clinical cardiovascular events in young healthy adults: the CARDIA study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(8):893-9.
- Llubregas S, Abizaid A, Siqueira D, Ramos A, Costa JR Jr, Arrais M, et al. Initial experience of two national centers in transcatheter aortic prosthesis implantation. *Arq Bras Cardiol*. 2014;102(4):336-44.
- Kiramijyan S, Koifman E, Asch F, Magalhaes F, Didier R, Escarcega RO, et al. Impact of functional versus organic baseline mitral regurgitation on short- and long-term outcomes after transcatheter aortic valve replacement. *Am J Cardiol*. 2016;117(5):839-46.

Uma Meta-Análise de Microvesículas Circulantes em Pacientes com Infarto do Miocárdio

A Meta-Analysis of Circulating Microvesicles in Patients with Myocardial Infarction

Zhida Wang,^{1#} Wang Cai,^{2#} Shaolan Hu,¹ Yufei Xia,³ Yao Wang,⁴ Qi Zhang,^{5*} Liming Chen^{1*}

Key Laboratory of Hormones and Development (Ministry of Health) – Tianjin Key Laboratory of Metabolic Diseases – Tianjin Metabolic Diseases Hospital & Tianjin Institute of Endocrinology – Tianjin Medical University;¹ Department of Surgery – Tianjin Nankai Hospital – Tianjin Medical University;² Tianjin, China; School of Nursing – Tianjin Medical University;³ Tianjin; Department of Pharmacology - School of Basic Medical Science – Tianjin Medical University;⁴ Institute of Integrative Medicines for Acute Abdominal Diseases – Nankai Hospital,⁵ Tianjin – China

Zhida Wang e Wang Cai contribuíram igualmente e são os primeiros autores; * Qi Zhang e Liming Chen contribuíram igualmente e são os autores correspondentes

Resumo

Fundamentos: As microvesículas derivadas de células (MVs) são vesículas liberadas de células ativadas ou apoptóticas. No entanto, os níveis de MVs no infarto do miocárdio foram encontrados inconsistentes nas pesquisas.

Objetivo: Avaliar a associação entre MV e infarto do miocárdio por meio de uma meta-análise.

Métodos: Foi realizada uma pesquisa sistemática na literatura em PubMed, Embase, Cochran e no banco de dados eletrônico do Google Scholar. Uma comparação dos níveis de MV entre pacientes com infarto do miocárdio e pessoas saudáveis foi incluída no nosso estudo. A Diferença Média Padrão (DMP) e o intervalo de confiança (IC) de 95% nos grupos foram calculadas e meta-analisadas.

Resultados: Foram incluídos 11 estudos com um total de 436 participantes. Em comparação com as pessoas saudáveis, as MVA [DMP = 3,65, IC 95% (1,03, 6,27)], MVPs [DMP = 2,88, IC 95% (1,82, 3,93)] e MVEs [DMP = 2,73, IC 95% (1,13, 4.34)], foram maiores em pacientes com infarto do miocárdio. No entanto, os níveis de MVL [DMP = 0,73, IC 95% (-0,57, 2,03)] não foram alterados significativamente em pacientes com infarto do miocárdio.

Conclusões: MVAs, MVPs e MVEs podem ser biomarcadores potenciais para o infarto do miocárdio. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(2):156-164)

Palavras-chave: Infarto do Miocárdio; Micropartículas Derivadas de Células; Anexina A5; Plaquetas; Leucócitos; Endotélio.

Abstract

Background: Cell-derived microvesicles (MVs) are vesicles released from activated or apoptotic cells. However, the levels of MVs in myocardial infarction have been found inconsistent in researches.

Objective: To assess the association between MVs and myocardial infarction by conducting a meta-analysis.

Methods: A systematic literature search on PubMed, Embase, Cochran, Google Scholar electronic database was conducted. Comparison of the MVs levels between myocardial infarction patients and healthy persons were included in our study. Standard Mean Difference (SMD) and 95% confidence interval (CI) in groups were calculated and meta-analyzed.

Results: 11 studies with a total of 436 participants were included. Compared with the health persons, AMVs [SMD = 3.65, 95% CI (1.03, 6.27)], PMVs [SMD = 2.88, 95% CI (1.82, 3.93),] and EMVs [SMD = 2.73, 95% CI (1.13, 4.34)], levels were higher in patients with myocardial infarction. However, LMVs levels [SMD = 0.73, 95% CI (-0.57, 2.03)] were not changed significantly in patients with myocardial infarction.

Conclusions: AMVs, PMVs and EMVs might be potential biomarkers for myocardial infarction. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(2):156-164)

Keywords: Myocardial Infarction; Biomarkers; Cell-Derived Microparticles; Annexin A5; Blood Platelets; Leukocytes; Endothelium.

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

Correspondência: Qi Zhang*; Liming Chen* •

Institute of Integrative Medicines for Acute Abdominal Diseases–Nankai Hospital, Tianjin–China (Qi Zhang); Hormones and Development (Ministry of Health)–Tianjin Key Laboratory of Metabolic Diseases–Tianjin Metabolic Diseases Hospital & Tianjin Institute of Endocrinology – Tianjin Medical University, Tianjin–China (Liming Chen).

E-mail: zhangqi8501@126.com; xfx22081@vip.163.com;

Artigo recebido em 19/09/2016, revisado em 20/01/2017, aceito em 15/03/2017

DOI: 10.5935/abc.20170102

Introdução

A doença cardíaca isquêmica (DIC) é uma das doenças cardiovasculares que prejudica a saúde humana.¹ Aterotrombose, disfunção endotelial e apoptose celular estão na base patológica nestas doenças. Os estudos relevantes nesta área sugerem que as microvesículas derivadas de células (MVs) estão relacionadas com a ativação plaquetária, danos endoteliais e inflamação associada à existência de fatores de risco cardiovasculares.²⁻⁴ Uma vez que eles estão envolvidos no processo fisiopatológico de doenças, a atenção tem sido focada na relação entre MVs e infarto do miocárdio (IM).⁵⁻⁸ Evidências crescentes implicam que MVs podem ser consideradas como biomarcadores ou mediadores novos úteis na compreensão dos mecanismos das doenças cardiovasculares.

As MVs são utilizadas para descrever uma população de vesículas subcelulares liberadas da membrana plasmática durante a ativação ou apoptose das células e identificadas por um intervalo de tamanhos de 100 nm a 1,0 μ m de diâmetro. MVs constituem uma população heterogênea, diferente em origem celular, números, tamanho, composição antigênica e propriedades funcionais. Alterações nas quantidades de diferentes MVs derivadas de células podem fornecer informações sobre as alterações fisiopatológicas. Embora muitos estudos tenham demonstrado que o infarto do miocárdio está associado às MVs, a informação obtida mostra resultados heterogêneos, com alta variação quanto ao tamanho da MV, ao tipo de MV, aos níveis de MV, aos critérios de inclusão e aos métodos. Assim, realizou-se uma meta-análise das alterações de MVs de anexina V positiva (MVAs), MVs de plaquetas (MVPs), MVs endoteliais (MVEs) e MV de leucócitos (MVLs) em pacientes com infarto do miocárdio e pessoas saudáveis.

Métodos

Fontes de dados e pesquisas

Pesquisamos as bases de dados de MEDLINE (pubmed), Embase, Cochrane e Google Scholar para artigos de 2000 a 2013. Todas as buscas foram aplicadas com os seguintes títulos médicos: "infarto do miocárdio", "intervenção coronária percutânea primária", "stenting", "angioplastia com balão", "síndrome coronariana aguda" ou "isquemia coronária", "micropartículas", "micropartículas derivadas de células", "micropartículas em circulação", "microvesículas". Essas pesquisas foram restritas a publicações limitadas à pesquisa em seres humanos. Uma pesquisa manual para referências citadas nos estudos publicados e artigos de revisão relevantes também foi realizada para identificar investigações adicionais adequadas para o nosso propósito. Para estudos não publicados e publicados que não foram divulgados exaustivamente, foi feita a tentativa por e-mail para contatar os investigadores principais, a fim de recuperar os dados em falta. Finalmente, especialistas conhecidos nesta área foram contatados para garantir que todos os dados relevantes foram extraídos.

Seleção de estudos

Dois de nós realizamos a identificação de resumos relevantes e a seleção de estudos com base nos critérios descritos

abaixo em forma independente, e um terceiro investigador resolveu qualquer discrepância. Foram selecionados estudos comparando os níveis de diferentes MVs: total, plaquetário, endotelial, leucocitário entre pessoas saudáveis e pacientes com infarto do miocárdio.

Os estudos foram incluídos se preenchessem os seguintes critérios: (i) Estudo intitulado MV circulante correlacionado com IM; (ii) O desenho do estudo foi estudo de caso-controle ou estudo de coorte; (iii) O IM como um subgrupo de investigação que extrai de forma independente informação relevante sobre IM. Excluímos o seguinte: (i) Revisão; (ii) Texto não completo, apenas um resumo; (iii) Ensaio em animais.

Extração e síntese de dados

Extraímos informações, incluindo estudo e características da população, tamanho da amostra, desenho do estudo e resultados relevantes para este estudo. Médias e desvios padrão dos níveis de MVs foram extraídos. Quando um artigo obedecia aos critérios de inclusão, mas não dispunha de informações sobre parâmetros para análise, ou quando os resultados foram relatados, mas não relacionados ao infarto do miocárdio, contatamos os autores para obter dados brutos. A qualidade dos estudos foi avaliada utilizando a lista de verificação Downs e Black.

Análise estatística

Os dados foram analisados utilizando o software estatístico RevMan 5.0 fornecido pela Cochrane Collaboration. DMP e 95% de IC foram utilizados como estimativas sumárias. A presença de heterogeneidade entre os estudos foi testada com o teste de heterogeneidade χ^2 e a estatística de I^2 . Heterogeneidade foi significativa quando $p < 0,05$ ou I^2 foi superior a 50%. Foi utilizado um modelo de efeitos aleatórios em todas as análises para testar a estabilidade dos resultados à escolha do modelo estatístico. Se houver heterogeneidade significativa, são utilizados os resultados do modelo de efeitos aleatórios. Definimos a priori a análise de sensibilidade de estudos de alta qualidade para cada resultado clínico. O potencial de viés de publicação foi avaliado utilizando a abordagem do gráfico de funil.

Resultados

Resultados da busca

Foram analisados 172 artigos identificados a partir da MEDLINE (pubmed), Embase, Cochrane e Google Scholar; E, em seguida, 140 foram excluídos com base no título e resumo. Após uma avaliação detalhada da elegibilidade potencial, 11 estudos preencheram todos os critérios de inclusão e foram recuperados para meta-análise.⁹⁻¹⁹ O fluxograma de ensaio está resumido na Figura 1.

Características básicas dos estudos

As características de todos os estudos incluídos estão apresentadas na Tabela 1. Estes estudos foram publicados de 2004 a 2013. O tamanho da amostra variou de 5 a 61. Um total de 436 participantes (186 controles saudáveis e 250 pacientes com IM) foram incluídos. Entre estes estudos,

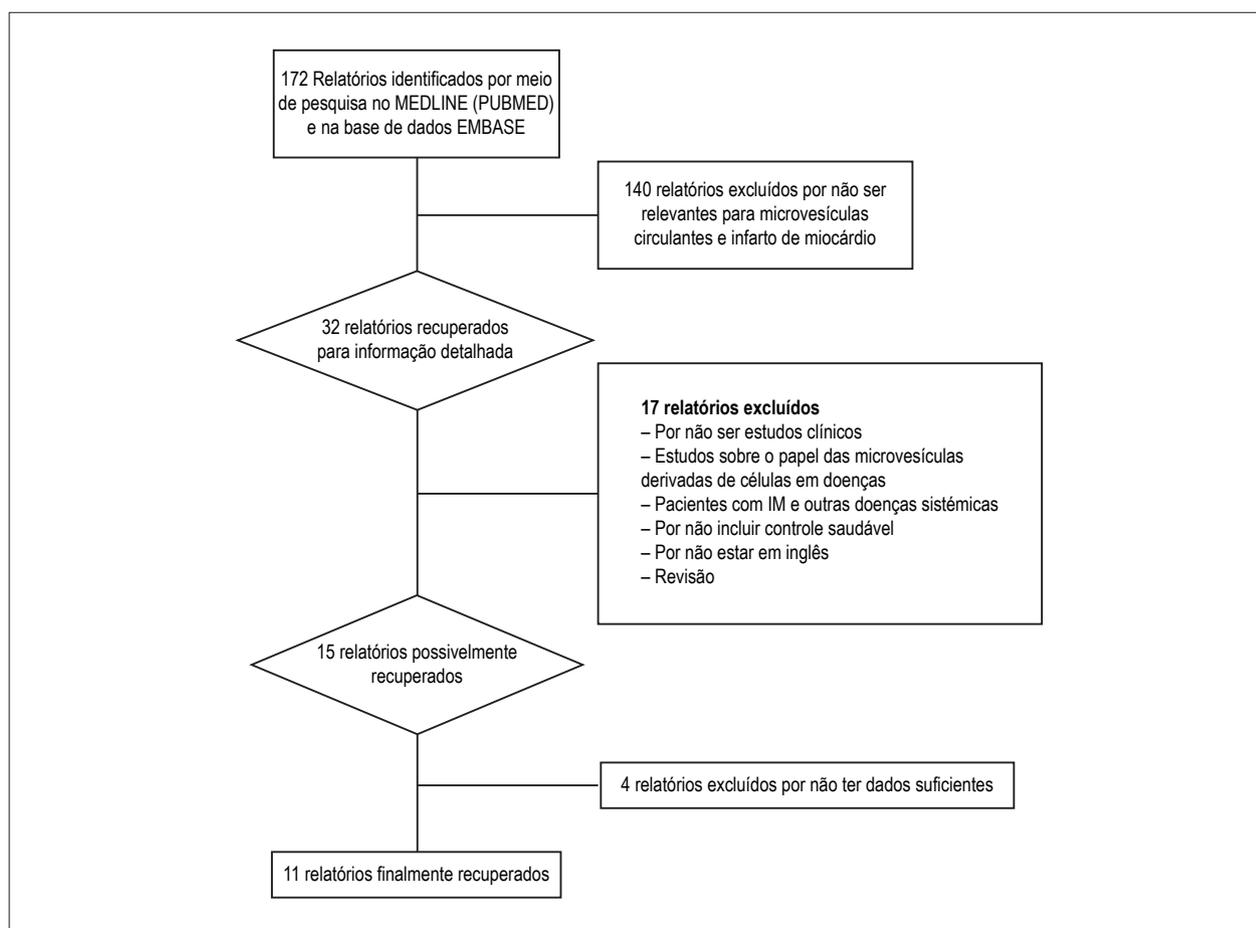


Figura 1 – Diagrama de fluxo da estratégia de busca e seleção do estudo

Tabela 1 – Características dos estudos incluídos

Autor/Ano	Objeto de estudo		Método de medição de MVs	Unidades de MVs	Tamanho da amostra
	IM	Controle			IM/Controle
Cui Y/2013	STEMI/NSTEMI	Saúde	Citometria de fluxo	10 ⁹ /mL	40/20
Del Turco S/2008	IM	Saúde	Citometria de fluxo	10 ⁶ /L	46/10
Leong H S/2011	IAM	Saúde	Citometria de fluxo	/µL	6/5
Matsumoto N/2004	SCA	Saúde	Citometria de fluxo	10 ⁴ / contagem de plaquetas	41/20
Michelsen A E/2008	IM	Saúde	Proteína BCA Ensaio de Proteínas	µg/L	61/61
Min P K/2013	STEMI	Saúde	ELISA	nM (equivalente fosfatidilserina)	45/16
Morel O/2004	STEMI	Saúde	ELISA	nM (Equivalente PhtdSer)	50/50
Morel O/2005	STEMI	Saúde	ELISA	nM (Equivalente PhtdSer)	9/50
Skeppholm M/2012	STEMI/NSTEMI	Saúde	Citometria de fluxo	10 ⁹ /L	51/61
Stepien E/2012	IAM	Saúde	Citometria de fluxo	/µL	12/9
Tan K T/2005	SCA	Saúde	Citometria de fluxo	10 ⁹ /mL	54/35

os resultados dos MVs foram expressos de forma diferente. Seis relatórios foram expressos como o número de MVs no plasma por microlitro, mililitro e litro. Três relatórios foram expressos como PS eq (equivalentes de fosfatidilserina), um relatório foi expresso como número de MVs na

contagem de plaquetas e um relatório foi expresso como concentrações plasmáticas de MVs. Houve quatro relatórios que só informavam a mediana, alcance e tamanho do ensaio. Para estimar a média e a variância desses artigos, utilizamos o número de desigualdades amostrais e elementares.²⁰

Índice de Qualidade

A maioria dos estudos obteve alta pontuação na notificação das intervenções utilizadas e nas medidas de resultados. Apenas um relatório teve pontuações baixas pelo pequeno tamanho da amostra. A pontuação média de todos os estudos foi de 15,8 (Tabela 2).

Microvesículas Anexina V + no controle da saúde e pacientes com infarto do miocárdio

Quatro dos onze estudos mostraram alterações nos níveis de MVA entre pacientes com infarto do miocárdio e controles saudáveis. Em três destes relatórios, os níveis de MVA em pacientes com infarto do miocárdio foram superiores aos controles saudáveis. Apenas em um estudo, os pacientes com infarto do miocárdio não diferiram dos controles saudáveis em relação aos níveis de MVAs. Quando os resultados de todos os estudos foram combinados, houve uma diferença significativa entre os grupos com níveis mais elevados de MVA em pacientes com infarto do miocárdio [DMP = 3,65, 95% IC (1,03, 6,27), $Z = 2,73$ ($p < 0,00001$; Figura 2A)]. Além disso, houve heterogeneidade estatística significativa entre os estudos ($\chi^2 = 95,64$, $df = 3$, $p < 0,00001$, $I^2 = 97\%$). Como é mostrado na Figura 2B, não foi encontrado viés de publicação.

Microvesículas de plaquetas no controle da saúde e pacientes com infarto do miocárdio

Todos os onze estudos encontraram níveis de MVPs variados entre pacientes com infarto do miocárdio e controles

saudáveis. Nove estudos relataram que o nível de MVPs foi maior em pacientes com IM, enquanto que os outros estudos não mostraram diferença em grupos. Combinando os resultados de todos os estudos, o nível de MVP estava significativamente aumentado em pacientes com infarto do miocárdio [DMP = 2,88, 95% IC (1,82, 3,93), $Z = 5,35$ ($p < 0,00001$, Figura 3A)]. Houve também heterogeneidade estatística significativa entre os estudos ($\chi^2 = 235,02$, $df = 0$, $p < 0,00001$, $I^2 = 96\%$). Conforme é ilustrado na Figura 3B, foi encontrado um pequeno viés de publicação.

Tabela 2 – Índice de qualidade dos estudos incluídos

Autor/Ano	Índice de Qualidade
Cui Y/2013	16
Del Turco S/2008	16
Leong H S/2011	14
Matsumoto N/2004	16
Michelsen A E/2008	16
Min P K/2013	16
Morel O/2004	16
Morel O/2005	16
Skeppholm M/2012	16
Stepien E/2012	16
Tan K T/2005	16

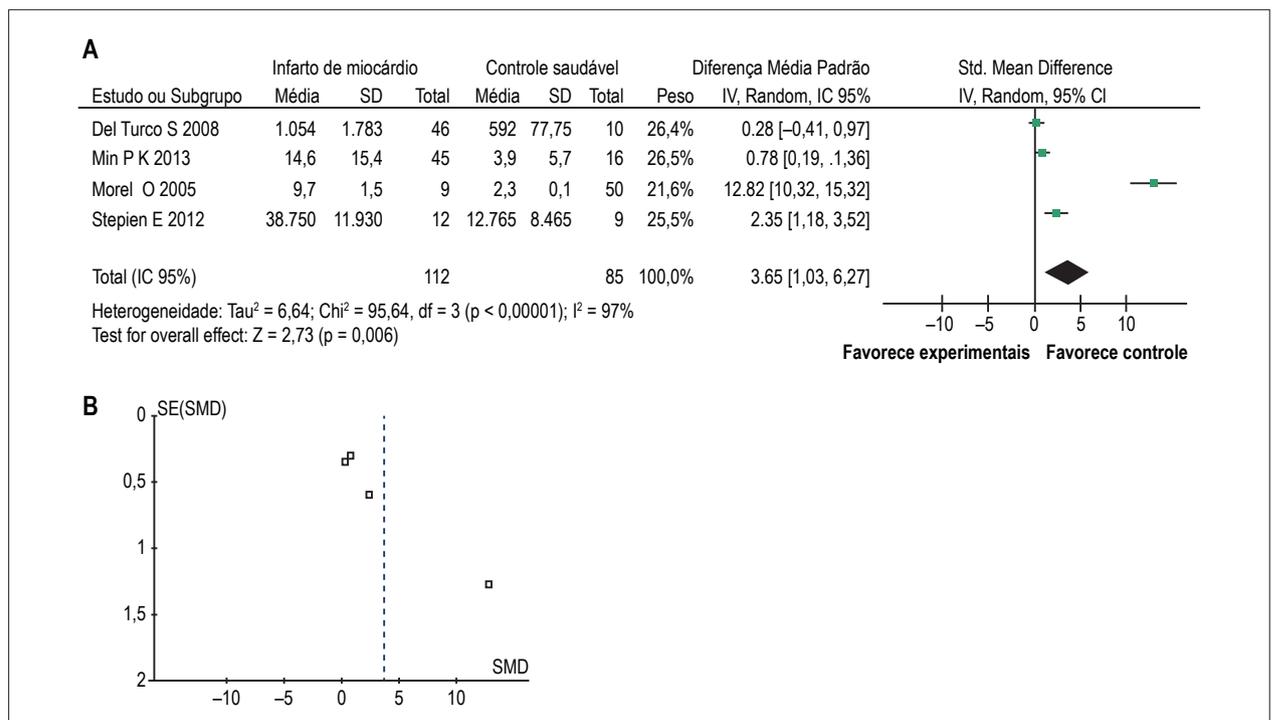


Figura 2 – O gráfico de meta-análise (A) e o gráfico de funil (B) da meta-análise das microvesículas de anexina V + no infarto do miocárdio.

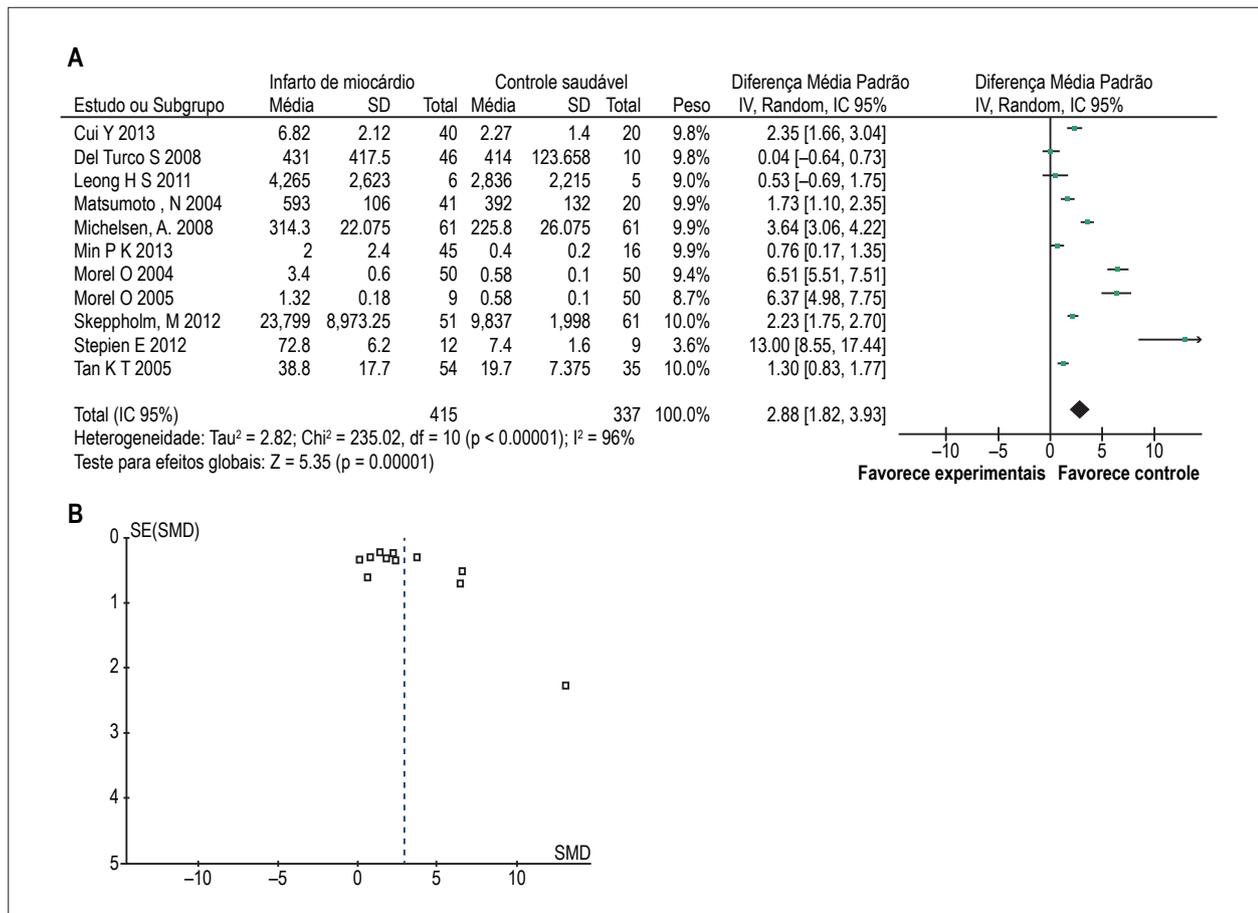


Figura 3 – O gráfico de meta-análise (A) e o gráfico de funil (B) da meta-análise de microvesículas de plaquetas no infarto do miocárdio.

Microvesículas endoteliais no controle da saúde e pacientes com infarto do miocárdio

Seis dos onze estudos relataram alternância nos níveis de MVEs entre os dois grupos. Quatro relatórios concluíram que uma proporção de pacientes com IM apresentam níveis elevados de MVEs. Mas os outros estudos não mostraram diferença significativa. Combinando todos os resultados desses estudos, os pacientes com IM apresentaram maior nível de MVEs. [DMP = 2,73, 95% IC (1,13, 4,34), $Z = 3,33$ ($p = 0,0009$, Figura 4A)]. A heterogeneidade estatística foi significativa entre os estudos ($\chi^2 = 155,28$, $df = 6$, $p < 0,00001$, $I^2 = 96\%$). Conforme ilustrado na Figura 4B, não foi encontrado qualquer viés de publicação.

Microvesículas de leucócitos no controle da saúde e pacientes com infarto do miocárdio

Cinco dos onze estudos exibiram diferenças nos níveis de MVLs entre pacientes com infarto do miocárdio e controles de saúde. Quatro relatórios mostraram que os níveis de MVLs em pacientes com infarto do miocárdio foram superiores aos controles de saúde. O achado de um relatório foi, contudo, na direção oposta, com pacientes com níveis de MVLs significativamente menores do que os controles. Quando os resultados de todos os estudos foram

combinados, não houve diferença significativa entre os dois grupos [DMP = 0,73, IC 95% (-0,57; 2,03), $Z = 1,11$ ($p = 0,27$; Figura 5A)]. Houve também heterogeneidade estatística significativa entre os estudos ($\chi^2 = 90,69$, $df = 4$, $p < 0,00001$, $I^2 = 96\%$). Conforme é ilustrado na Figura 5B, não foi encontrado qualquer viés de publicação.

Discussão

Realizamos uma exaustiva pesquisa para identificar os estudos relacionados à nossa pergunta e apresentamos a visão mais abrangente das MVs no IM até a data. Métodos sistemáticos foram aplicados para reduzir o viés na identificação de estudos, extração e síntese de dados e avaliação da qualidade do estudo. Esta meta-análise mostrou que níveis mais elevados de MVAs, MVPs e MVEs no sangue periférico podem estar associados a pacientes com IM, indicando que esses MVs podem ser úteis no diagnóstico de IM. No entanto, o resultado para MVLs foi negativo.

Microvesículas (MVS) ou micropartículas (MPS) têm relação não só com processos inflamatórios e trombóticos, mas com tecido de processo regenerativo e angiogênese, o que pode ser uma função protetora. Além disso MVS podem ser um sinalizador de estímulo celular da homeostase e apoptose.

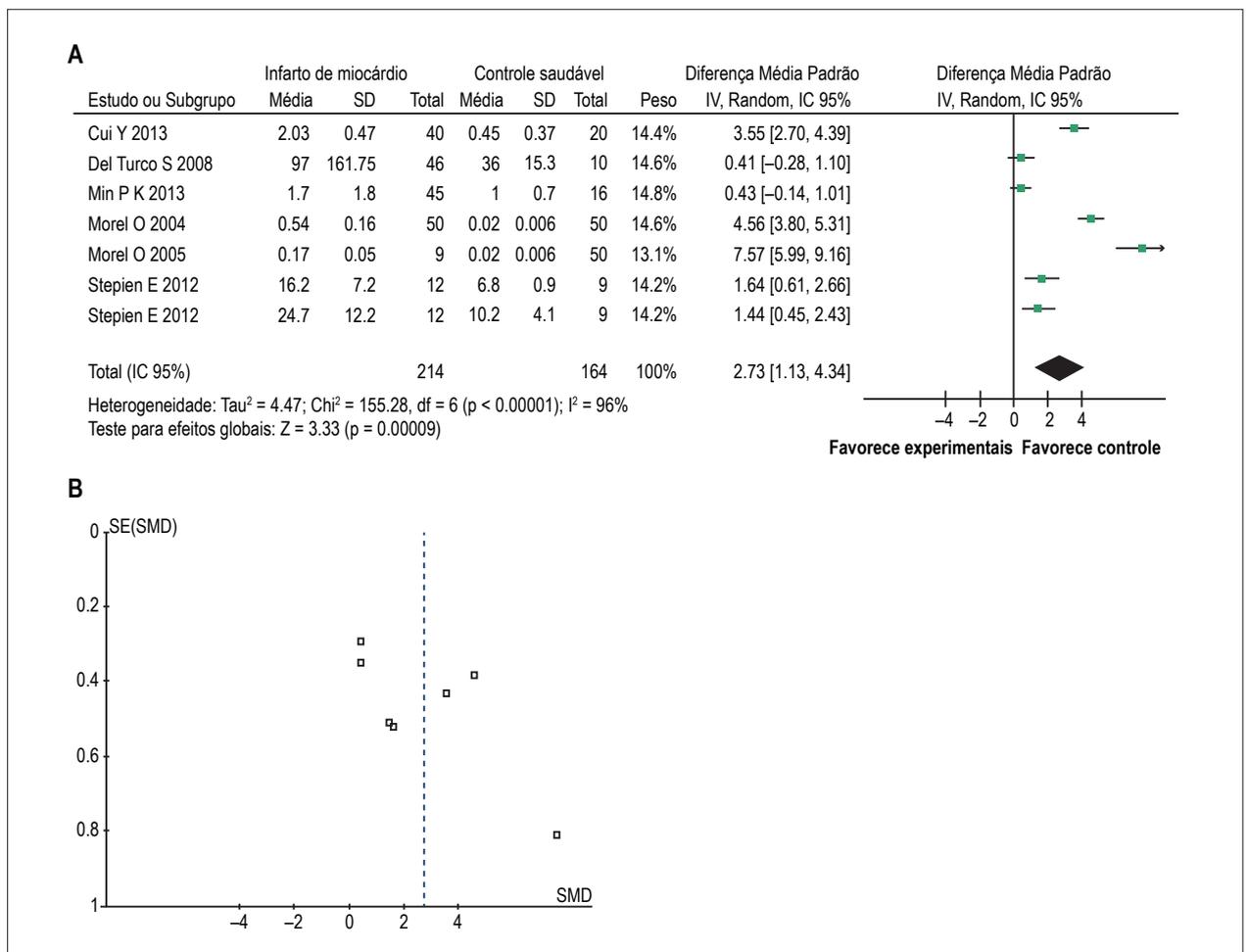


Figura 4 – O gráfico de meta-análise (A) e o gráfico de funil (B) da meta-análise de microvesículas endoteliais no infarto do miocárdio.

Pacientes diabéticos têm aumento da liberação de MVS e isso pode ser um biomarcador da progressão diabética por retinopatia. A abordagem farmacológica é útil devido à disfunção endotelial. O bloqueador do sistema angiotensina-retiniana e o bloqueador dos canais de cálcio podem ser boas opções no diabetes mellitus tipo 2.²¹ Pinheiro et al.²² avaliaram o efeito do fármaco antiplaquetário clopidogrel associado ou não à rosuvastatina (40 mg) nos níveis de MPE e MPP em pacientes com doença coronária estável em estatinas durante pelo menos três meses. Esses autores identificaram um aumento nos níveis de MPP após suspensão da rosuvastatina e manutenção de apenas clopidogrel por quatro semanas e uma tendência para maior liberação de MPE nesses pacientes. Eles sugeriram que ocorreu um aumento na apoptose das plaquetas e que a rosuvastatina pode ter um efeito protetor no endotélio quando associado ao clopidogrel.²² Em estudo semelhante, França et al.,²³ avaliaram a influência da atorvastatina (80 mg) associada ou não ao clopidogrel em pacientes com doença coronária estável. Esses autores sugerem maior estabilidade vascular promovida pela atorvastatina após a identificação de uma relação inversa entre a concentração plasmática de atorvastatina e os níveis de MPP.²³

MVs têm uma membrana fosfolipídica bicamada.²⁴ A presença de PS externalizada nas superfícies das MVs indica um perfil de distribuição de fosfolípidos alterado em comparação com a membrana plasmática de uma célula de mamífero em repouso. Além disso, as moléculas presentes na superfície externa, uma vez definidas, fornecem marcadores acessíveis para a detecção e caracterização de MVs usando sondas moleculares.²⁵ As MVA expressam fosfatidilserina (PS) na sua superfície e são atualmente definidas como MVs apoptóticas. É mostrado que os níveis de AMVs foram significativamente mais elevados em pacientes com IM do que nos controles saudáveis. Isso é assim provavelmente devido à isquemia miocárdica e hipóxia que geram apoptose celular, liberando assim grandes quantidades de MVAs. Em cada caso, a variação nos níveis de MVAs mostra que ocorre apoptose celular. Um estudo in vitro descobriu que MVs extraídas do sangue circulante de um paciente com infarto do miocárdio e aplicadas aos anéis aórticos isolados de um rato, levaram a danos severos da função endotelial.²⁶ Assim, o alto nível de MVAs e seu efeito pode ser a causa da progressão do infarto do miocárdio.

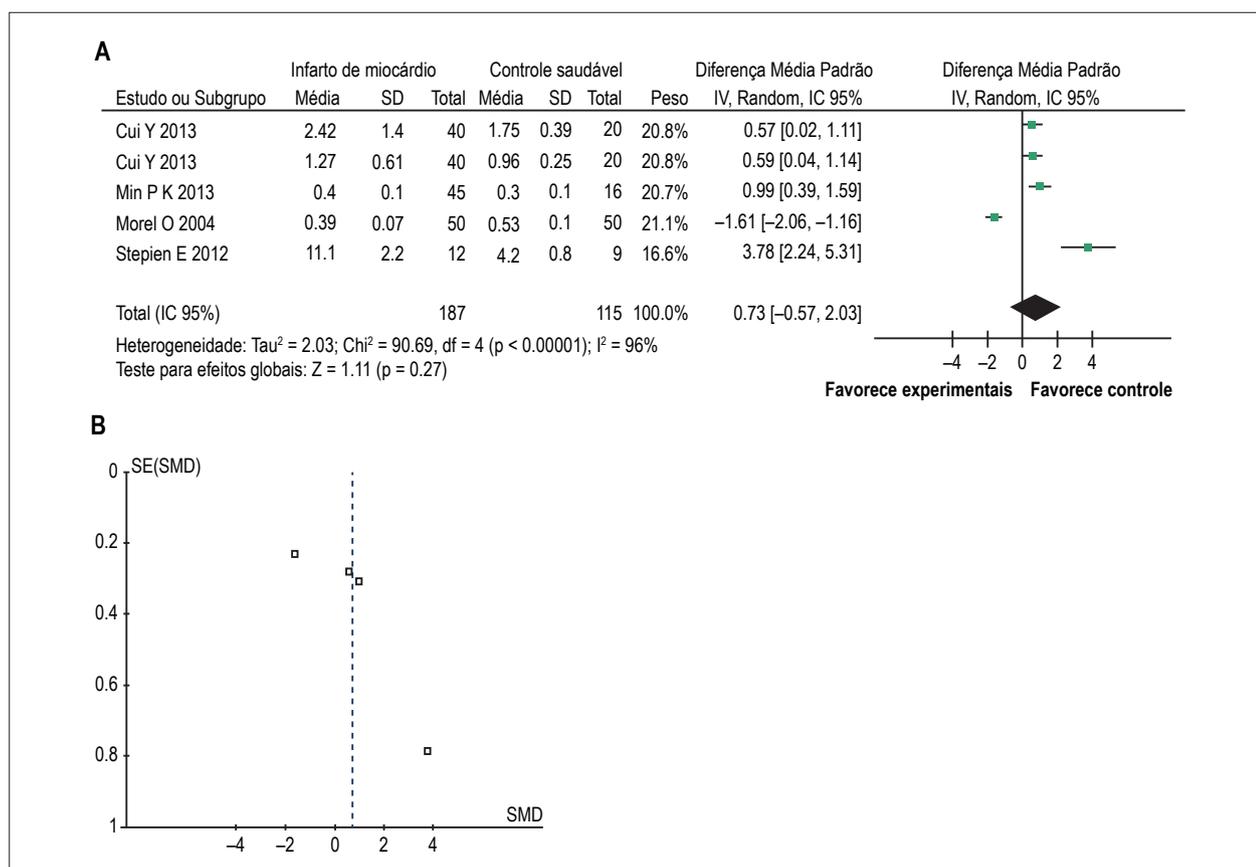


Figura 5 – O gráfico de meta-análise (A) e o gráfico de funil (B) da meta-análise de microvesículas de leucócitos no infarto do miocárdio.

As MVPs são definidas como vesículas membranosas derivadas das plaquetas que são definidas e identificadas pelas moléculas de superfície CD62P e CD63.²⁷ Com a capacidade de se ligar aos fatores de coagulação VIII, Va e IX, as MVPs não apenas refletem a ativação das plaquetas como também contribuem para a ativação da via de coagulação e da trombogênese.^{28,29} Verificou-se que existia um alto nível de MVPs no sangue periférico dos pacientes com IM. A causa principal pode ser a mudança da força de cisalhamento do fluxo sanguíneo induzida por alterações patológicas nos vasos sanguíneos dos pacientes com IM. Estas alterações promovem a agregação e ativação das plaquetas, conduzindo assim à geração de um grande número de MVPs. Isto sugere que o aumento de MVPs pode ser ainda mais expandido pela reação de coagulação dos vasos sanguíneos nos pacientes com IM.

A disfunção das células endoteliais desempenha um papel importante no IM. MVEs são vesículas da membrana subcelular liberadas da célula endotelial durante a ativação ou apoptose.³⁰ As MVEs carregam marcadores específicos que se originam das células maternas, incluindo CD31, CD51, CD54, CD62E, CD105, CD144 ou CD146. Verificou-se que as MVEs foram significativamente mais elevadas no grupo IM. Isso pode ser devido à disfunção das células endoteliais, que liberam abundantes MVEs no sangue. Quando as MVEs foram incubadas com células endoteliais de veias umbilicais humanas

(HUVECs), a proliferação de células endoteliais diminuiu e sua apoptose aumentou, então a capacidade de angiogênese caiu drasticamente.³¹ O alto nível de MVEs é considerado como uma causa da piora da condição induzindo disfunção endotelial nos estados de IM.

Ao contrário da única fonte de MVEs ou MVPs, as MVLs podem se originar de neutrófilos, monócitos/macrófagos e linfócitos.³² Elas também expressam marcadores de suas células parentais. Foram utilizados vários anticorpos para capturar MVLs, incluindo CD4, CD14, CD11a, etc. Combinada com os resultados clínicos, esta meta-análise constatou que não houve variação significativa no nível de MVLs entre os controles de saúde e pacientes com IM. Mas os estudos que usaram anticorpos CD4 e CD14, mostraram que o nível de MVLs foi maior em pacientes com IM. Quando o anticorpo CD11a foi usado, foi encontrada uma confusão de resultados contraditórios. Portanto, estudos adicionais são necessários para investigar mais o nível de MVLs em IM. Entretanto, a medição de MVLs, devido à sua falta de padronização, ainda requer técnicas elaboradas.

Limitações desta meta-análise devem ser consideradas. Em primeiro lugar, a qualidade dos estudos individuais nem sempre foi ótima, como é demonstrado pela falta geral de informação sobre alguns estudos. Assim, utilizamos desigualdades simples e elementares para estimar a média e a

variância desses estudos. Mas não é exatamente o suficiente. Em segundo lugar, há heterogeneidade de DMP entre os estudos, correspondendo em parte à heterogeneidade nas definições do estudo. Em terceiro lugar, embora a qualidade dos estudos incluídos tenha sido considerada globalmente adequada, os resultados do presente estudo precisam ser interpretados com cautela, uma vez que nem todos os estudos relataram potenciais variáveis de confusão e seu ajuste nas análises. Finalmente, os dados meta-analíticos também precisam ser cautelosamente interpretados, dada a heterogeneidade substancial entre os estudos.

Conclusão

Esta meta-análise mostrou que níveis mais elevados de MVAs, MVPs e MVEs no sangue periférico podem estar associados a pacientes com IM, indicando que essas MVs podem ser úteis no diagnóstico de IM. No entanto, o resultado de MVLs foi negativo.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Redação do manuscrito: Wang Z, Cai W; Obtenção de dados: Hu S;

Análise e interpretação dos dados: Xia Y; Análise estatística: Wang Y; Obtenção de financiamento e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Zhang Q, Chen L.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo National Natural Science Foundation of China through grant n°. 81602496; Science and Technology Foundation of Administration of Traditional Chinese Medicine of Tianjin, China, nos 2015022 and 13047; Science and Technology Foundation of Tianjin Municipal Commission of Health and Family planning, n°. 2013KZ054.

Vinculação acadêmica

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

Referências

1. Dahlof B. Cardiovascular disease risk factors: epidemiology and risk assessment. *Am J Cardiol*. 2010;105(1 Suppl):3A-9A.
2. Mastrorandi ML, Mostefai HA, Mezziani F, Martinez MC, Asfar P, Andriantsitohaina R. Circulating microparticles from septic shock patients exert differential tissue expression of enzymes related to inflammation and oxidative stress. *Crit Care Med* 2011;39(7):1739-48.
3. Boulanger CM, Scoazec A, Ebrahimian T, Henry P, Mathieu E, Tedgui A, et al. Circulating microparticles from patients with myocardial infarction cause endothelial dysfunction. *Circulation*. 2001;104(22):2649-52.
4. Mezentsev A, Merks RM, O'Riordan E, Chen J, Mendeleev N, Goligorsky MS, et al. Endothelial microparticles affect angiogenesis in vitro: role of oxidative stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;289(3):H1106-14.
5. Bernal-Mizrachi L, Jy W, Jimenez JJ, Pastor J, Mauro LM, Horstman LL, et al. High levels of circulating endothelial microparticles in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2003;145(6):962-70.
6. Bulut D, Maier K, Bulut-Streich N, Borgel J, Hanefeld C, Mugge A. Circulating endothelial microparticles correlate inversely with endothelial function in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *J Card Fail*. 2008;14(4):336-40.
7. Zielinska M, Koniarek W, Goch JH, Cebula B, Tybura M, Robak T, Smolewski P. Circulating endothelial microparticles in patients with acute myocardial infarction. *Kardiol Pol*. 2005;62(6):531-42.
8. van der Zee PM, Biro E, Ko Y, de Winter RJ, Hack CE, Sturk A, Nieuwland R. P-selectin- and CD63-exposing platelet microparticles reflect platelet activation in peripheral arterial disease and myocardial infarction. *Clin Chem*. 2006;52(4):657-64.
9. Cui Y, Zheng L, Jiang M, Jia R, Zhang X, Quan Q, et al. Circulating microparticles in patients with coronary heart disease and its correlation with interleukin-6 and C-reactive protein. *Mol Biol Rep*. 2013;40(11):6437-42.
10. Min PK, Kim JY, Chung KH, Lee BK, Cho M, Lee DL, et al. Local increase in microparticles from the aspirate of culprit coronary arteries in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2013;227(2):323-8.
11. Skeppholm M, Mobarrez F, Malmqvist K, Wallen H. Platelet-derived microparticles during and after acute coronary syndrome. *Thromb Haemost*. 2012;107(6):1122-9.
12. Stepien E, Stankiewicz E, Zalewski J, Godlewski J, Zmudka K, Wybranska I. Number of microparticles generated during acute myocardial infarction and stable angina correlates with platelet activation. *Arch Med Res*. 2012;43(1):31-5.
13. Leong HS, Podor TJ, Manocha B, Lewis JD. Validation of flow cytometric detection of platelet microparticles and liposomes by atomic force microscopy. *J Thromb Haemost*. 2011;9(12):2466-76.
14. Del Turco S, Basta G, Lazzarini G, Evangelista M, Rainaldi G, Tanganelli P, et al. Effect of the administration of n-3 polyunsaturated fatty acids on circulating levels of microparticles in patients with a previous myocardial infarction. *Haematologica*. 2008;93(6):892-9.
15. Morel O, Jesel L, Freyssinet JM, Toti F. Elevated levels of procoagulant microparticles in a patient with myocardial infarction, antiphospholipid antibodies and multifocal cardiac thrombosis. *Thromb J*. 2005;3:15.
16. Tan KT, Tayebjee MH, Macfadyen RJ, Lip GY, Blann AD. Elevated platelet microparticles in stable coronary artery disease are unrelated to disease severity or to indices of inflammation. *Platelets*. 2005;16(6):368-71.
17. Morel O, Hugel B, Jesel L, Mallat Z, Lanza F, Douchet MP, et al. Circulating procoagulant microparticles and soluble GPV in myocardial infarction treated by primary percutaneous transluminal coronary angioplasty: a possible role for GPIIb-IIIa antagonists. *J Thromb Haemost*. 2004;2(7):1118-26.
18. Matsumoto N, Nomura S, Kamihata H, Kimura Y, Iwasaka T. Increased level of oxidized LDL-dependent monocyte-derived microparticles in acute coronary syndrome. *Thromb Haemost*. 2004;91(1):146-54.

19. Michelsen AE, Brodin E, Brosstad F, Hansen JB. Increased level of platelet microparticles in survivors of myocardial infarction. *Scand J Clin Lab Invest*. 2008;68(5):386-92.
20. Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Med Res Methodol* 2005;5:13.
21. França CN, Izar MC, Amaral JB, Tegani DM, Fonseca FA. Microparticles as potential biomarkers of cardiovascular disease. *Arq Bras Cardiol*. 2015;104(2):169-74.
22. Pinheiro LF, França CN, Izar MC, Barbosa SP, Bianco HT, Kasma SH, et al. Pharmacokinetic interactions between clopidogrel and rosuvastatin: effects on vascular protection in subjects with coronary heart disease. *Int J Cardiol*. 2012;158(1):125-9.
23. França CN, Pinheiro LF, Izar MC, Brunialti MK, Salomão R, Bianco HT, et al. Endothelial progenitor cell mobilization and platelet microparticle release are influenced by clopidogrel plasma levels in stable coronary artery disease. *Circ J*. 2012;76(3):729-36.
24. Morel O, Jesel L, Freyssinet JM, Toti F. Cellular mechanisms underlying the formation of circulating microparticles. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(1):15-26.
25. Gyorgy B, Szabo TG, Pasztoi M, Pal Z, Misjak P, Aradi B, et al. Membrane vesicles, current state-of-the-art: emerging role of extracellular vesicles. *Cell Mol Life Sci*. 2011;68(16):2667-88.
26. Boulanger CM, Scoazec A, Ebrahimian T, Henry P, Mathieu E, Tedgui A, et al. Circulating microparticles from patients with myocardial infarction cause endothelial dysfunction. *Circulation*. 2001;104(22):2649-52.
27. Zwicker JJ, Lacroix R, Dignat-George F, Furie BC, Furie B. Measurement of platelet microparticles. *Methods Mol Biol*. 2012;788:127-39.
28. Morel O, Morel N, Freyssinet JM, Toti F. Platelet microparticles and vascular cells interactions: a checkpoint between the haemostatic and thrombotic responses. *Platelets*. 2008;19(1):9-23.
29. Sinauridze EI, Kireev DA, Popenko NY, Pichugin AV, Panteleev MA, Krymskaya OV, et al. Platelet microparticle membranes have 50- to 100-fold higher specific procoagulant activity than activated platelets. *Thromb Haemost*. 2007;97(3):425-34.
30. Dignat-George F, Boulanger CM. The many faces of endothelial microparticles. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(1):27-33.
31. Mezentsev A, Merks RM, O'Riordan E, Chen J, Mendelev N, Goligorsky MS, et al. Endothelial microparticles affect angiogenesis in vitro: role of oxidative stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;289(3):H1106-14.
32. Angelillo-Scherrer A. Leukocyte-derived microparticles in vascular homeostasis. *Circ Res*. 2012;110(2):356-69.

Hipotensão Arterial e Disfunção Renal: Meus Fantasmas na Insuficiência Cardíaca

Hypotension and Renal Dysfunction: The Ghosts of Heart Failure

Humberto Villacorta Junior e Aline Sterque Villacorta

Universidade Federal Fluminense - Pós-graduação em Ciências Cardiovasculares, Niterói, RJ – Brasil

Hipotensão arterial, bradicardia e disfunção renal como obstáculos ao tratamento da insuficiência cardíaca

“Podemos facilmente perdoar uma criança que tem medo do escuro; a real tragédia da vida é quando os homens têm medo da luz.”

Platão

A insuficiência cardíaca (IC) é uma doença crônica, de elevada morbimortalidade e alto custo. O tratamento da IC por disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (VE) está bem determinado e consta em Diretrizes Médicas. No entanto, inúmeras situações podem limitar o tratamento, fazendo com que o médico não consiga aplicar as recomendações de Diretrizes. Alguns pacientes graves podem não tolerar os medicamentos ou as doses recomendadas; outros podem apresentar efeitos colaterais. Em alguns casos, no entanto, observa-se um excesso de cautela, deixando-se de prescrever o tratamento preconizado, temendo complicações. O objetivo deste artigo é desmistificar, com base na literatura, algumas situações que podem impedir que o tratamento medicamentoso otimizado seja oferecido ao paciente com IC.

Os dois principais efeitos colaterais que podem funcionar como obstáculos ao tratamento da IC são a hipotensão arterial e a piora da função renal. Além desses, comentaremos sobre a bradicardia e a hipercalemia.

Hipotensão Arterial

O principal fator limitante no tratamento da IC é a falta de entendimento do conceito de hipotensão arterial nesse cenário. Pacientes com IC por disfunção sistólica de VE, em classe funcional III ou IV da New York Heart Association (NYHA), quando adequadamente medicados, costumam apresentar níveis de pressão arterial (PA) sistólica tão “baixos”

Palavras-chave

Hipotensão; Pressão Arterial; Insuficiência Cardíaca; Insuficiência Renal.

Correspondência: Humberto Villacorta Junior •

Rua Sacopã, 173 Apto 502. CEP 22471-180, Lagoa, RJ – Brasil

E-mail: hvillacorta@cardiol.br, huvillacorta@globo.com

Artigo recebido em 03/01/2017, revisado em 29/03/2017, aceito em 17/04/2017

quanto 90 mmHg, sem apresentar sintomas. Em alguns casos, de etiologia não isquêmica, até 80 mmHg de pressão sistólica pode ser tolerado. Um paciente desse tipo, quando se apresenta com PA “normal”, 120x80 mmHg, pode estar submedicado, embora esses parâmetros possam mudar, nos casos de cardiopatia hipertensiva. Portanto, para o diagnóstico de hipotensão arterial nesses casos, não podemos nos basear apenas no valor absoluto da PA. É necessário que haja sintomas de hipotensão, como lipotimia, tonteiros, fraqueza, mãos frias, astenia, pré-síncope ou síncope.

Devemos lembrar que os pacientes com IC tem vários sistemas neuro-hormonais ativados, resultando em vasoconstrição (sistema renina-angiotensina-aldosterona, sistema nervoso simpático, endotelinas, etc).¹ É, portanto, necessário que vasodilatadores sejam usados, para antagonizar esses efeitos e reduzir a pós-carga, aliviando o trabalho cardíaco. De fato, é muito bem estabelecido na literatura que a utilização de medicamentos que combatem esses sistemas, como betabloqueadores,² inibidores de enzima de conversão (IECA)^{3,4} ou bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA)⁵ e antagonistas dos receptores de mineralocorticoides (espironolactona),⁶ resultam em aumento de sobrevida e devem ser prescritos para todos os pacientes com IC, nas doses preconizadas nas Diretrizes médicas.⁷ Outros vasodilatadores, como a associação nitrato-hidralazina, também mostraram aumento de sobrevida em um cenário específico e podem ser adicionados ao esquema anterior ou até substituir os IECA em casos de intolerância ou limitações pela função renal.^{7,8}

Uma queda da PA acompanhada de sintomas após a prescrição medicamentosa identifica pacientes de maior gravidade, desde que afastada a hipovolemia. Mas uma queda assintomática da PA com os medicamentos usados no tratamento da IC, pode não ter impacto prognóstico. Na verdade, há dados na literatura que sugerem que a PA mais “baixa” é, na verdade um marcador de que o tratamento está sendo eficaz. Por exemplo, no estudo SOLVD, onde enalapril foi comparado a placebo em pacientes com IC, a PA sistólica na admissão ao estudo foi em média de 125,3 e 124,5 mmHg nos grupos enalapril e placebo, respectivamente. Ao final do estudo, a queda de PA foi maior no grupo enalapril que no grupo placebo (4,7 vs 4,0 mmHg). Mas a sobrevida foi maior no grupo enalapril, a despeito de maior queda de PA.⁴ O mesmo foi observado no estudo CONSENSUS, também com enalapril.³ Mais recentemente, ressaltamos o estudo PARADIGM-HF, onde o LCZ 696 (valsartan + sacubitril) foi comparado a enalapril. Houve maior incidência de hipotensão arterial no grupo LCZ 696, mas o LCZ696 reduziu em 20% o desfecho morte cardiovascular e hospitalizações por IC, em comparação ao enalapril.⁹

Ponto de Vista

Portanto, não devemos suspender ou reduzir as doses das medicações porque a PA está “baixa”. Somente se houver sintomas de hipotensão arterial a dose deve ser reduzida. Mesmo nesses casos, muitas vezes a hipotensão deve-se ao diurético e não o IECA. Cheque o status volêmico do paciente. Se não há sinais objetivos de congestão, suspenda primeiro o diurético, pois é possível que haja hipovolemia. Em seguida, reduza a dose ou suspenda a associação nitrato-hidralazina. IECA e BRA devem ser os últimos na lista, pois seus benefícios são maiores.

Piora da Função renal

Assim como observado na seção anterior em relação à PA, os IECA promovem aumento de sobrevida, apesar de aumentar a creatinina. No estudo SOLVD, o uso de enalapril reduziu a mortalidade, apesar de aumentar em 0,1 mg/dL em média, os valores de creatinina.⁴ Pelo mecanismo de ação dos IECA, é esperado que eles aumentem a creatinina, já que promovem dilatação da artéria glomerular eferente.¹⁰ Mas o efeito final é de cardio e renoproteção.^{3,4,7,10,11} Não há na literatura um valor definido de creatinina que contraindique a utilização de IECA e podem ser usados até mesmo em pacientes em programa de hemodiálise,¹² embora possam causar hipotensão arterial nessa situação. No estudo SOLVD, pacientes foram excluídos se tivessem creatinina basal maior que 2 mg/dL, mas o estudo CONSENSUS incluiu pacientes com até 3,4 mg/dL. Aumentos de creatinina de até 30% em relação ao basal, após introdução de IECA, parecem ser seguros.¹¹ Em pacientes com IC crônica, os IECA devem ser prescritos e mantidos apesar de moderado aumento da creatinina, desde que não haja hipercalemia ou insuficiência renal aguda.

No paciente hospitalizado com IC aguda é comum observarmos elevações transitórias da creatinina durante o processo de tratamento da congestão com diuréticos, pela redução do volume intravascular. No entanto, desde que a congestão tenha sido adequadamente tratada, esses aumentos não estão associados a pior prognóstico.^{13,14} Em nossa experiência, a creatinina, nesses casos, costuma cair ao final da internação ou cerca de 30 dias após a alta.^{14,15} Em outras palavras, a creatinina elevada à admissão parece ser reflexo da congestão das veias renais e os aumentos transitórios são consequência do processo de redução volêmica. A congestão, independente da piora da função renal, é que está associada a pior prognóstico.^{14,16} O aumento intenso e persistente da creatinina parece indicar pior prognóstico, mas os aumentos transitórios não.¹⁶ Portanto, deve-se manter o diurético e os IECA nessa situação, em que ainda há evidentes sinais de congestão, apesar do aumento de escórias. Os diuréticos só devem ser suspensos nos casos de insuficiência renal pré-renal, onde há aumento da creatinina em paciente com sinais de hipovolemia e os IECA em casos de hipercalemia grave ou insuficiência renal aguda (anúria ou oligoanúria associada a aumento da creatinina).

Bradycardia

A frequência cardíaca (FC) elevada é marcador de gravidade e é prejudicial ao paciente com IC, podendo

inclusive ser a causa de IC (taquicardiomiopatia).^{1,17} Desde a publicação do estudo Systolic Heart Failure Treatment With the If Inhibitor Ivabradine Trial (SHIFT) sabe-se que a FC não é apenas um marcador de gravidade, mas um alvo terapêutico na IC, uma vez que os pacientes tratados com ivabradina, um redutor exclusivo da FC, apresentaram redução do desfecho combinado mortalidade cardiovascular e hospitalização por IC.¹⁸ Betabloqueadores prolongam a sobrevida de pacientes com IC e são medicamentos que reduzem a FC. Pacientes com IC devem ter como alvo uma FC entre 50 a 60 bpm. Não é incomum encontrarmos pacientes com FC acima desses valores, onde a dose de máxima do betabloqueador não é alcançada, por receio de bradicardia. Em um outro cenário, vemos pacientes em ritmo sinusal, já com doses máximas de betabloqueadores, com FC acima de 70 bpm, onde a ivabradina estaria indicada,⁷ mas o médico não prescreve, por temer a bradicardia. No estudo US Carvedilol, houve maior queda da FC no grupo carvedilol, comparado a placebo (em média, 12,6 vs 1,4 batimentos, respectivamente) com maior incidência de bradicardia (9% vs 1%). No entanto, apenas 0,9% dos pacientes precisaram suspender o carvedilol devido à bradicardia. No estudo SHIFT, a incidência de bradicardia assintomática e sintomática foi, respectivamente, de 6% e 5%. Contudo, a droga foi suspensa por esse motivo em apenas 1% dos casos. Devemos, portanto, perseguir esse alvo de FC entre 50 a 60 bpm. Se esse alvo não for atingido com betabloqueadores, a ivabradina pode ser adicionada, se o paciente estiver em ritmo sinusal, com disfunção sistólica e FC acima de 70 bpm. Lembramos ainda que a digoxina pode ser uma opção, usada nos pacientes mais graves, que permaneçam sintomáticos apesar do tratamento com o esquema medicamentoso anterior e para controle de frequência em pacientes em ritmo de fibrilação atrial.⁷

Hipercalemia

A utilização de espironolactona em pacientes com IC classe funcional III e IV da NYHA resultou em redução de 30% no risco de morte por qualquer causa.⁶ Posteriormente seu uso foi estendido para pacientes em classe II, assumindo-se o mesmo benefício encontrado com eplerenone, um outro antagonista da aldosterona, no Estudo EMPHASIS.⁷ É um medicamento de baixo custo, com grande impacto na IC. Seu principal efeito colateral é a ginecomastia, que ocorre em 9% dos casos. Uma outra complicação que assusta o médico pelo potencial de causar arritmias e morte súbita é a hipercalemia. No estudo RALES a incidência de hipercalemia grave ocorreu em 10 (1%) pacientes no grupo placebo e em 14 (2%) no grupo que tomou espironolactona, uma diferença sem significância estatística. Todavia, é comum ouvirmos que no “mundo real” a incidência de hipercalemia seria maior. Muitos apontam um estudo feito no Canadá, que mostrou aumento da mortalidade por hipercalemia após a publicação do estudo RALES,¹⁹ para justificar seus temores. No entanto, uma análise mais detalhada revela que muitas vezes, por trás da hipercalemia está a utilização inadequada da espironolactona. Por exemplo, um estudo feito nos Estados Unidos antes e após a publicação do estudo RALES em setembro de 1999, mostrou que houve um aumento de 7 vezes na prescrição de espironolactona

após a publicação do estudo.²⁰ Contudo, em 31% dos casos o paciente não preenchia os critérios do RALES (tinham creatinina > 2,5 mg/dL ou potássio sérico > 5,0 mEq/L). Além disso, doses acima da preconizada (25 mg/dia) às vezes são utilizadas na prática clínica, o que aumenta o risco.

Um estudo no Reino Unido monitorou as prescrições de espironolactona entre os anos de 1994 a 2007. Observou-se aumento marcante na prescrição da espironolactona após a publicação do Estudo RALES, mas diferentemente do estudo Canadense, não houve aumento de hospitalizações por hipercalemia e em pacientes ambulatoriais houve queda nas taxas de hipercalemia, devido a maior monitoração do potássio sérico.²¹ Esses dados mostram a segurança do fármaco, desde que respeitadas as contraindicações e a monitoração do potássio sérico e da função renal seja feita de forma adequada. A diretriz Brasileira de IC crônica não recomenda o início da espironolactona se a creatinina basal for acima de 2,5 mg/dL ou o potássio sérico maior que 5 mEq/L.⁷ Uma vez iniciado o fármaco, deve-se monitorar o potássio e a creatinina com frequência. No estudo RALES, isso foi feito mensalmente nos primeiros 3 meses e a cada 3 meses no primeiro ano e, em seguida, a cada 6 meses. Só devemos suspender a espironolactona se houver hipercalemia grave. A Diretriz de IC da Sociedade Europeia de Cardiologia recomenda suspensão da espironolactona se os níveis de potássio ultrapassarem 6,0 mEq/L ou se a creatinina ultrapassar 3,5 mg/dL. Para valores de potássio entre 5,6 e

6,0, ou creatinina entre 2,5 e 3,5 mg/dL, recomenda-se a redução da dose para a metade e aumento da frequência dos exames de monitoramento.²²

Esperamos que esse artigo contribua para dar mais confiança ao médico e aumente a prescrição nas doses corretas das medicações com benefícios na IC. Todo medicamento tem um risco de complicações embutido, que deve ser pesado em relação aos seus benefícios. E no caso da IC, esses benefícios estão muito bem comprovados.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Villacorta Junior H; Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Villacorta Junior H, Villacorta AS.

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. Mann DL. Pathophysiology of heart failure. In: Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012. p. 487-505.
2. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *New Engl J Med.* 1996;334(21):1349-55.
3. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med.* 1987;316(23):1429-35.
4. Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN; SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991;325(5):293-302.
5. Young JB, Dunlap ME, Pfeffer ME, Probstfield JL, Cohen-Solal A, Dietz R, et al; Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) Investigators and Committees. Mortality and morbidity reduction with candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results of the CHARM low-left ventricular ejection fraction trials. *Circulation.* 2004;110(17):2618-26.
6. Pitt B, Zannad F, Remme J, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341(10):709-17.
7. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues Dde A, et al. [Updating of the Brazilian guideline for chronic heart failure - 2012]. *Arq Bras Cardiol.* 2012;98(1 Suppl 1):1-33.
8. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R Jr, Ferdinand K, et al; African-American Heart Failure Trial Investigators. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med.* 2004;351(20):2049-57. Erratum in: *N Engl J Med.* 2005;352(12):1276.
9. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371(11):993-1004.
10. Opie LH, Pfeffer MA. Inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system. In: Opie LH, Gersch BJ. *Drugs for the Heart.* 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2013.
11. Ahmed A. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with heart failure and renal insufficiency: how concerned should we be by the rise in creatinine? *J Am Geriatr Soc.* 2002;50(7):1297-300.
12. Chang TI, Shilane D, Brunelli SM, Cheung AK, Chertow GM, Winkelmayer WC. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cardiovascular outcomes in patients on maintenance hemodialysis. *Am Heart J.* 2011;162(2):324-30.
13. Testani JM, Chen J, McCauley B, Kimmel SE, Shannon RP. Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival. *Circulation.* 2010;122(3):265-72.
14. Santarelli S, Russo V, Lalle I, Berardinis B, Navarin S, Magrini L, et al. Usefulness of combining admission brain natriuretic peptide (BNP) plus hospital discharge bioelectrical impedance vector analysis (BIVA) in predicting 90 days cardiovascular mortality in patients with acute heart failure. *Intern Emerg Med.* 2017;12(4):445-51. Erratum in: *Intern Emerg Med.* 2017;12(4):559.

Ponto de Vista

15. Villacorta H, Sterque AP, Di Somma S, Precht BL, Porto PB, Martins WA, et al. Síndrome cardiorenal e congestão avaliada por bioimpedância vetorial (BIVA) em pacientes hospitalizados por insuficiência cardíaca. In: 70º Congresso da Sociedade Brasileira de Cardiologia; Curitiba, 18 a 21 de setembro; 2015. *Arq Bras Cardiol.* 2015;105(1 supl 1):28.
16. Metra M, Davison B, Bettari L, Sun H, Edwards C, Lazzarini V, et al. Is worsening renal function an ominous prognostic sign in patients with acute heart failure. *Circ Heart Fail.* 2012;5(1):54-62.
17. Villacorta AS, Villacorta H Junior, Souza JS, Teixeira JA, Muradas MC, Alves CR, et al. Elevated heart rate is associated with cardiac denervation in patients with heart failure: a 123-iodine-MIBG myocardial scintigraphy study. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107(5):455-9.
18. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al; SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomized, placebo-controlled study. *Lancet.* 2010;376(9744):875-85.
19. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the randomized aldactone evaluation study. *N Engl J Med.* 2004;351(6):543-51.
20. Masoudi FA, Gross CP, Wang Y, Rathore SS, Havranek EP, Foody JM, et al. Adoption of spironolactone therapy for older patients with heart failure and left ventricular systolic dysfunction in the United States, 1998-2001. *Circulation.* 2005;112(1):39-47.
21. Wei L, Struthers AD, Fahey T, Watson AD, MacDonald TM. Spironolactone use and renal toxicity: population based longitudinal analysis. *BMJ.* 2010;340:c1768.
22. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-200.

Caso 4/2017 - Homem Jovem Maratonista com Insuficiência Cardíaca por Miocardiopatia Dilatada

Case 4/2017 - Young Male Marathoner with Heart Failure Due to Dilated Cardiomyopathy

Hilda Sara Montero Ramirez, Rafael Amorim Belo Nunes, Vera Demarchi Aiello

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

Homem de 22 anos de idade, natural de Ranchinho, BA, e procedente de São Paulo, SP, maratonista, admitido no hospital por choque cardiogênico que sucedeu dor precordial e síncope após esforço físico.

O pai do paciente relatou ter o filho apresentado convulsões na infância e episódio de febre reumática na adolescência, tendo realizado profilaxia com penicilina benzatina por 2 anos, abandonando-a espontaneamente e negando recorrência do quadro. Havia história recente de abuso de álcool e sintomas depressivos, e os familiares e amigos não souberam informar sobre uso de drogas ilícitas.

Há 1 ano apresentava episódios esporádicos de dispneia e desconforto precordial aos esforços, tendo mantido os treinamentos e corridas, menos intensos por dores em membros inferiores e fraqueza nos últimos meses, até que há 5 dias (26 ago 2009), logo após sessão de treinamento, apresentou quadro súbito de dor torácica, tosse com hemoptise, fraqueza generalizada, tremores, confusão mental e síncope. Foi levado ao hospital próximo à sua residência, onde ficou internado para observação.

O ECG (27 ago) revelou ritmo supraventricular, 125 batimentos por minuto, sinais indiretos de sobrecarga atrial direita, sobrecarga ventricular esquerda, alterações secundárias de repolarização ventricular (Figura 1).

A dosagem de enzimas foi: CPK 120 UI/l, CK-MB 29 UI/l e troponina 0,77 ng/l.

O ecocardiograma (29 ago) revelou os seguintes diâmetros: aorta 28 mm, átrio esquerdo 42 mm, ventrículo direito 20 mm, ventrículo esquerdo (diástole/sístole) 75/66 mm, fração de ejeção 25% (Teicholz); espessura de septo 9 mm e de parede posterior 10 mm. O ventrículo esquerdo apresentava hipocinesia difusa e o enchimento era de padrão restritivo. Havia insuficiência moderada das valvas mitral e tricúspide.

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Cardiomiopatia Dilatada; Atletas; Esforço Físico; Esportes.

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.20170124

O paciente evoluiu torporoso e taquipneico. O exame físico (30 ago) revelou frequência cardíaca de 115 batimentos por minuto, frequência respiratória de 30 incursões por minuto, pressão arterial de 92/54 mmHg e 90% de saturação de O₂ com cateter de O₂ com 3 l/min. A pressão venosa jugular estava elevada (+ +/4). A ausculta pulmonar estava normal. A ausculta cardíaca não revelou bulhas acessórias e havia sopros sistólicos (+ + +/6) em áreas mitral e tricúspide. O abdome era flácido e indolor, sem visceromegalias. Não havia edema de membros inferiores. Os pulsos eram simétricos, contudo finos, e havia má perfusão periférica.

Foi iniciado o uso de dopamina intravenosa para tratamento do choque. Recebeu, também, enoxaparina e clopidogrel.

Apresentou novo episódio de dor precordial e dispneia com rebaixamento da consciência e necessitou intubação orotraqueal para suporte ventilatório. A partir desse momento, evoluiu com choque refratário à administração de volume e noradrenalina, tendo sido transferido para o InCor.

O exame físico de entrada (31 ago) revelou paciente em mau estado geral, com extremidades frias, em ventilação mecânica por intubação endotraqueal, pressão arterial inaudível. À ausculta pulmonar, havia roncospinos difusos. À ausculta cardíaca, revelou 3ª bulha cardíaca e sopro sistólico (+ + +/6) em área mitral. O abdome não apresentava anormalidade e não havia edema de extremidades.

Os exames laboratoriais (31 ago) revelaram: hemoglobina, 17,4 g/dl; hematócrito, 59%; leucócitos, 20900/mm³ (4% bastões, 76% segmentados, 11% linfócitos e 9% monócitos); plaquetas, 288000/mm³; ferritina, 258 ng/ml; CK-MB, 12 ng/ml; troponina I, 4,11 ng/ml; CPK, 3168 U/l; AST, 145 U/l; ALT, 61 U/l; LDH, 387 U/l; proteína C reativa, 88,5 mg/l; ureia, 45 mg/dl; creatinina, 3,1 mg/dl (FG = 27 ml/min/1,73 m²); sódio, 140 mEq/l; potássio, 6,4 mEq/l; lactato arterial, 15 mg/dl; TP (INR) 6,6; TTPA incoagulável; dímero D, 2460 ng/ml. A gasimetria arterial revelou pH 7,15; paCO₂ 60,2 mmHg; paO₂ 54,2 mmHg; saturação de O₂ 79,6%; bicarbonato 20,2 mEq/l e excesso de bases (-)10 mEq/l. A eletroforese de proteínas revelou: proteínas totais, 4,9 g/dl; albumina, 2,3 g/dl; e globulinas: alfa 1, 0,3 g/dl; alfa 2, 0,6 g/dl; beta, 0,7 g/dl; gama, 1 g/dl. As reações sorológicas para doença de Chagas, hepatite C, e HIV foram negativas, os anticorpos da classe IgG foram positivos para hepatites A e B, citomegalovírus e toxoplasmose.

O ECG (31 ago) revelou fibrilação atrial, com 140 batimentos por minuto, sobrecarga ventricular esquerda, ondas T pontiagudas em V₁ e V₂ e invertidas em V₅ e V₆ (Figura 2).

O novo ecocardiograma (31 ago) revelou as seguintes medidas: aorta 27 mm; átrio esquerdo 45 mm; ventrículo direito 42 mm; ventrículo esquerdo (diástole/sístole)

Correlação Anatomoclínica

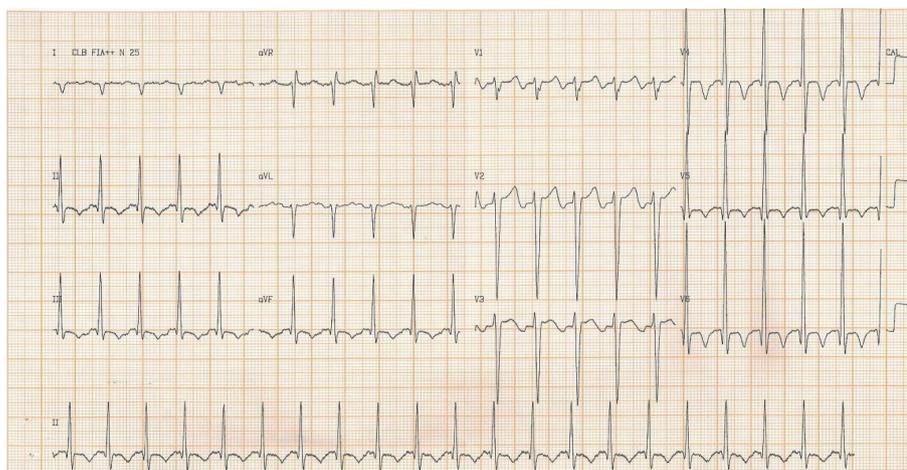


Figura 1 – ECG (27 ago): ritmo supraventricular taquicárdico, eixo desviado para direita, 125 batimentos por minuto, sinais indiretos de sobrecarga atrial direita, sobrecarga ventricular esquerda, alterações secundárias da repolarização ventricular.

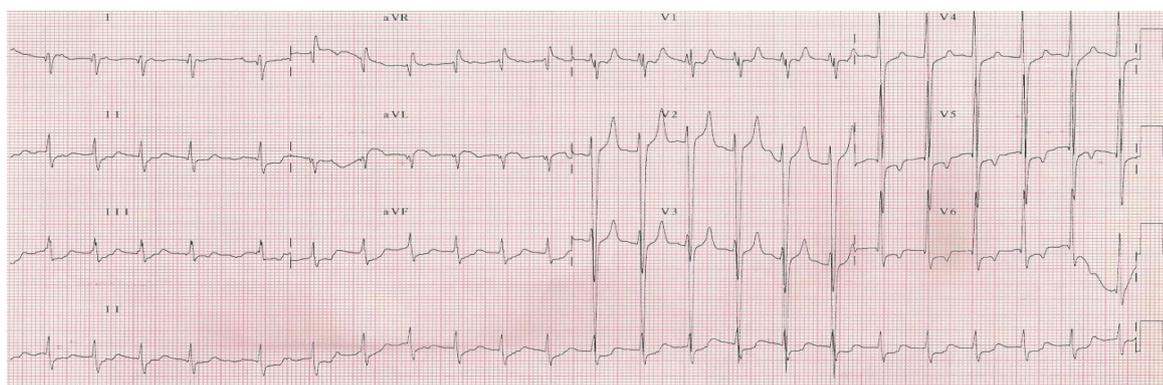


Figura 2 – ECG (31 ago): fibrilação atrial, eixo desviado para direita, com 140 batimentos por minuto, sobrecarga ventricular esquerda, ondas T pontiagudas em V₁ e invertidas em V₃ e V₆.

74x68 mm; fração de ejeção (Teicholz) 17%; espessuras do septo interventricular e da parede posterior do ventrículo esquerdo foram semelhantes, 9 mm. Os ventrículos eram dilatados e difusamente hipocinéticos. Não havia anormalidade valvar e havia sinais de hipertensão pulmonar. O ecocardiograma transesofágico (2 set) revelou trombo pedunculado aderido à parede anterior do ventrículo esquerdo, medindo 2,18 x 1,16 cm.

Foi indicado o uso de balão intra-aórtico para suporte circulatório, iniciado em 31 agosto.

O paciente apresentou melhora hemodinâmica, contudo começou a apresentar febre.

O balão intra-aórtico foi retirado em 4 de setembro. As medidas hemodinâmicas desse dia foram: pressão arterial 150/72 mmHg; pressão de artéria pulmonar 34/15 mmHg; pressão venosa central, 11 mmHg; índice cardíaco 3,72 l/min.m²; índice de volume sistólico de ventrículo esquerdo 48 mL/m²/batimento; índice de resistência vascular sistêmica 1741 dyn.s.m².cm⁻⁵.

Foi iniciada antibioticoterapia com vancomicina, piperacilina e tazobactam.

Os exames laboratoriais desse dia (4 set) revelaram: hemoglobina, 10,4 g/dl; hematócrito, 33%; leucócitos, 10400/mm³ (75% neutrófilos); plaquetas, 155000/mm³; TP (INR) 1,1; TTPA (rel) 1,25; PCR, 130 mg/l; CPK, 1124 U/l; ureia, 23 mg/dl; creatinina, 0,6 mg/dl; sódio, 139 mEq/l; potássio, 3,2 mEq/l; AST, 98 U/l; e ALT, 62 U/l.

Nos dias seguintes houve piora da função renal (creatinina de 2,6 mg/dl) e da congestão pulmonar.

O estado de consciência oscilava entre agitação e sonolência. Em avaliação neurológica, foram solicitados tomografia de crânio e exame do líquido, o qual foi límpido e incolor, negativo para pesquisa de bactérias e fungos, com os seguintes parâmetros: glicorraquia, 70 mg/dl; cloretos, 129 mEq/l; proteínas, 38 mg/dl; lactato, 9,2 mg/dl; celularidade, zero e 1 hemácia/ml (9 set).

As tomografias de crânio (8 e 10 set) revelaram áreas hipoatenuantes envolvendo as substâncias branca e cinzenta das regiões parietal e occipital direitas, sugestivas de lesões isquêmicas agudas.

A tomografia de tórax (8 set) revelou acentuada cardiomegalia, derrame pleural bilateral moderado, associado a atelectasia do parênquima adjacente e atenuação em vidro fosco difuso, mais evidente nos lobos inferiores.

A tomografia de abdome (8 set) revelou hepatomegalia, com fígado homogêneo e bordas rombas, dilatação de veias cava inferior e supra-hepáticas; conteúdo hiper-atenuante de vesícula biliar, sugestivo de lama biliar. Baço, pâncreas, rins, adrenais e aorta abdominal não apresentavam anormalidades.

Novas avaliações ecocardiográficas (9 e 17 set) não revelaram alterações em relação ao ecocardiograma inicial, exceto pela regressão da dilatação e da hipocinesia do ventrículo direito.

No 11º dia de internação houve retorno da febre e aparecimento de secreção respiratória purulenta, sendo associado colistimetato à terapêutica. Houve melhora da secreção pulmonar; contudo, três dias depois, o paciente apresentou edema agudo dos pulmões com hipertensão arterial e ainda mantinha febre. Foi introduzido fluconazol pela presença de células leveduriformes com pseudo-hifas na secreção traqueal.

As hemoculturas colhidas em 11 de setembro foram positivas para *Staphylococcus coagulase* negativos sensíveis à teicoplanina, à vancomicina e à associação sulfametoxazol/trimetoprima.

No 20º dia de internação apresentou parada cardiorrespiratória em taquicardia ventricular polimórfica, revertida com desfibrilação elétrica com 200 J, a qual recorreu pouco tempo depois e degenerou para fibrilação ventricular e atividade elétrica sem pulso, também revertida. Recebeu amiodarona 300 mg intravenosa, porém evoluiu com choque e edema agudo de pulmão.

Os exames laboratoriais dessa data (19 set) revelaram: hemoglobina, 12,1 g/dl; hematócrito, 39%; leucócitos, 26900/mm³ (14% bastões, 72% segmentados); plaquetas, 300000/mm³; TP (INR) 7,5; TTPA (rel) 1,92; sódio, 155 mEq/l; potássio, 5,8 mEq/l; magnésio, 1,9 mmol/l; ureia, 89 mg/dl; creatinina, 3,9 mg/dl; lactato, 145 mg/dl. A gasimetria arterial revelou: pH 7,42; paCO₂ 35 mmHg; paO₂ 108 mmHg; saturação de O₂ 98%; bicarbonato 22 mEq/l e excesso de bases (-) 1,5 mEq/l.

O paciente evoluiu com choque e febre que não melhoraram com a passagem de balão intra-aórtico e troca de fluconazol por anfotericina e introdução da associação sulfametoxazol/trimetoprima. Faleceu em bradicardia sem pulso no 22º dia de internação (21 set 2009).

Aspectos clínicos

Trata-se de homem de 22 anos de idade, maratonista, com insuficiência cardíaca fatal de um ano de evolução. Os dados clínicos relatados são dispneia e desconforto precordial aos esforços, tendo mantido os treinamentos e as corridas menos intensos por dores em membros inferiores e fraqueza nos últimos meses, até ser internado por quadro de dor torácica, dispneia, hemoptise, confusão mental e síncope. Durante a internação,

evoluiu com piora rapidamente progressiva do quadro clínico. O eletrocardiograma de entrada revelou sinais de sobrecarga atrial direita, sobrecarga ventricular esquerda e alterações secundárias de repolarização ventricular. O ventrículo esquerdo apresentava hipocinesia difusa e a função diastólica era de padrão restritivo. Havia insuficiência moderada das valvas mitral e tricúspide. Esses achados eram sugestivos de miocardiopatia com importante repercussão hemodinâmica.

Entre as causas de miocardiopatia em jovens podemos citar: miocardiopatias idiopáticas, miocardites infecciosas e miocardites autoimunes.¹ Cardiotoxicidade também pode ser observada na exposição a determinados agentes como álcool, cocaína, metais pesados e antineoplásicos, como antraciclina e ciclofosfamida.

A miocardiopatia dilatada idiopática é a causa mais comum de insuficiência cardíaca em jovens, sendo que 30% a 50% dos casos são familiares e associados a mutações genéticas herdadas.^{2,3} Alguns pacientes apresentam insuficiência cardíaca de rápida progressão e refratários ao tratamento, sendo uma das etiologias mais frequentes em filas de transplante cardíaco.⁴

As miocardites linfocíticas podem ser desencadeadas por diferentes agentes infecciosos. As infecções virais são a causa mais frequente e podem cursar com insuficiência cardíaca aguda, subaguda ou crônica. Mais de 20 vírus foram relacionados ao risco de miocardite, entre os quais podemos destacar o Coxsackievírus B, adenovírus, parvovírus tipo B19, citomegalovírus e herpesvírus humano tipo 6.⁵ Alguns grupos possuem maior risco para evoluir com insuficiência cardíaca de rápida progressão ou fulminante relacionada a miocardites virais, como crianças e pacientes imunocomprometidos. Outras causas infecciosas como bactérias, riquetsias e fungos também ocasionalmente estão associados a miocardites, entretanto menos comumente que as causas virais. No Brasil, onde a doença de Chagas é endêmica em algumas regiões, podemos observar em alguns pacientes acometimento miocárdico de rápida evolução. No caso descrito, apesar de o paciente ser natural de área potencialmente endêmica para doença de Chagas, a pesquisa sorológica mostrou-se negativa.

Miocardites de origem autoimune podem levar a insuficiência cardíaca aguda ou subaguda com rápida descompensação. A miocardite por células gigantes é uma doença rara, mediada por anormalidades na função dos linfócitos T, acometendo principalmente indivíduos jovens e de meia-idade com rápida evolução e altas taxas de mortalidade. A apresentação inicial em 75% dos casos é insuficiência cardíaca rapidamente progressiva e o restante se apresentam com arritmias cardíacas e quadros similares ao infarto agudo do miocárdio. Cerca de 20% dos pacientes com miocardite por células gigantes apresentam condições autoimunes associadas, como doenças inflamatórias intestinais, tireoidites, doença celíaca, artrite reumatoide.⁶ A miocardite eosinofílica, assim como a miocardite por células gigantes, pode se caracterizar por quadro de insuficiência cardíaca de rápida progressão e também potencialmente fatal, estando ocasionalmente relacionada a exposição a drogas ou agentes exógenos. A sarcoidose cardíaca também se configura como diagnóstico diferencial no caso citado, apesar de não haver relato de acometimento prévio de órgãos como pulmões e fígado. Em geral, pacientes com sarcoidose cardíaca

Correlação Anatomoclínica

apresentam alterações do sistema de condução cardíaca com ocorrência de bloqueio atrioventricular total em até 30% dos casos, relacionadas à presença de granulomas e cicatrizes na região basal do septo interventricular.²

O infarto agudo do miocárdio é uma causa frequente de insuficiência cardíaca aguda, mais comum em pacientes de meia-idade e idosos com fatores de risco e/ou doença aterosclerótica estabelecida. No caso descrito, o paciente era jovem, sem fatores de risco clássicos para doença cardiovascular e as apresentações clínica e laboratorial não sugerem síndrome coronária aguda.

Entre o quinto e o sexto dia de internação hospitalar, o paciente apresentou deterioração importante do quadro clínico, evoluindo com insuficiência respiratória e hemodinâmica, alteração do nível de consciência, o que resulta na necessidade de suporte ventilatório invasivo e uso de droga vasoativa. Achados do exame físico demonstram sinais de insuficiência cardíaca aguda como novo aparecimento de terceira bulha e congestão pulmonar, má perfusão periférica com tempo de enchimento capilar elevado e aumento da pressão venosa central caracterizado pela presença de turgência jugular. Os exames laboratoriais desse período revelavam inúmeros dados de mau prognóstico por disfunções orgânicas, como elevação das escórias nitrogenadas, do lactato arterial, das enzimas hepáticas, acidose, hipoxemia, assim como aumento de marcadores inflamatórios como proteína C reativa, leucocitose e dímero-D. O eletrocardiograma revelou a presença de fibrilação atrial com alta resposta, sobrecarga do ventrículo esquerdo e alterações da repolarização ventricular. Novo estudo ecocardiográfico em comparação ao prévio demonstrou dilatação e hipocinesia do ventrículo direito e sinais indiretos de hipertensão pulmonar. Ecocardiograma transesofágico posterior revelou presença de trombo pedunculado na parede anterior do ventrículo esquerdo, achado esse que resulta em maior risco cardioembólico, podendo estar relacionado à presença de lesões isquêmicas cerebrais frontal e parietal direita posteriormente observadas à tomografia de crânio.

Em pacientes portadores de insuficiência cardíaca aguda ou crônica, algumas condições podem resultar em início ou piora de descompensação, como evolução da doença de base, infecções, tromboembolismo pulmonar (TEP), arritmias, isquemia miocárdica e anemia. Infecção e TEP são duas condições que podem ter contribuído para a deterioração clínica descrita. Estudo recente descreveu prevalência de TEP em 17,8% dos pacientes hospitalizados por síncope.⁷ No caso descrito, a nova dilatação e a disfunção do ventrículo direito associada à piora respiratória, hipoxemia e choque podem sugerir TEP como possível causa da descompensação. Infecções virais e bacterianas estão entre as causas mais comuns de descompensações em pacientes hospitalizados com insuficiência cardíaca.⁴ Essa maior incidência de doenças infecciosas em pacientes com insuficiência cardíaca é multifatorial, resultante da interação entre diferentes anormalidades, como alterações imunológicas em pacientes críticos, deficiências nutricionais e maior necessidade de procedimentos diagnósticos e terapêuticos invasivos. A despeito do tratamento com antibióticos de amplo espectro em função de quadro febril e sinais sugestivos de sepse, assim como

o suporte hemodinâmico ofertado durante a internação, o paciente evoluiu com instabilidade hemodinâmica e choque refratário. **(Dra. Hilda Sara Montero Ramirez e Dr. Rafael Amorim Belo Nunes)**

Hipóteses diagnósticas: insuficiência cardíaca congestiva; miocardite (autoimune? viral?); acidente vascular encefálico isquêmico cardioembólico; broncopneumonia nosocomial; choque cardiogênico e séptico. **(Dra. Hilda Sara Montero Ramirez e Dr. Rafael Amorim Belo Nunes)**

Necropsia

O coração pesou 590 g (normal até 350 g), mostrando-se moderadamente aumentado de volume e com forma globosa (Figura 3). A superfície epicárdica mostrava pequenos espessamentos fibrosos pericoronarianos. À abertura, notava-se dilatação de todas as cavidades, com discreta hipertrofia das paredes ventriculares e atriais (Figuras 4 e 5). Tanto as valvas atrioventriculares como as arteriais não mostravam anormalidades. Não havia trombos cavitários e nem espessamento do endocárdio. As artérias coronárias tinham origem habitual e não mostravam lesões obstrutivas significativas.

À microscopia, notava-se moderada a acentuada hipertrofia de cardiomiócitos, com fibrose miocárdica intersticial focal (Figura 6) e áreas de microinfartos em organização (Figura 7). Encontramos ainda sinais de choque terminal como necrose hepática centrolobular, necrose tubular aguda renal e hemorragia alveolar pulmonar recente (Figura 8), além de sinais de embolia sistêmica, como infartos recentes em encéfalo (parietal e occipital à direita) e em baço. **(Profa. Dra. Vera Demarchi Aiello)**

Diagnósticos: Causa de óbito: choque cardiogênico. Doença principal: miocardiopatia dilatada idiopática. **(Profa. Dra. Vera Demarchi Aiello)**

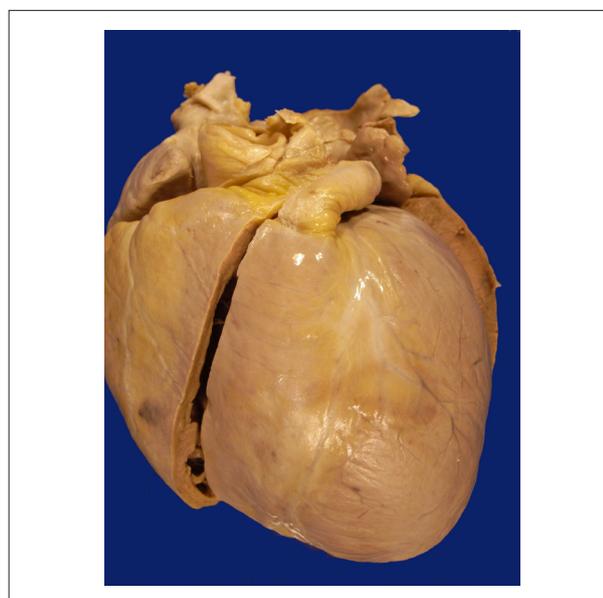


Figura 3 – Vista externa do coração, que apresenta volume aumentado e forma globosa. O epicárdio é brilhante.

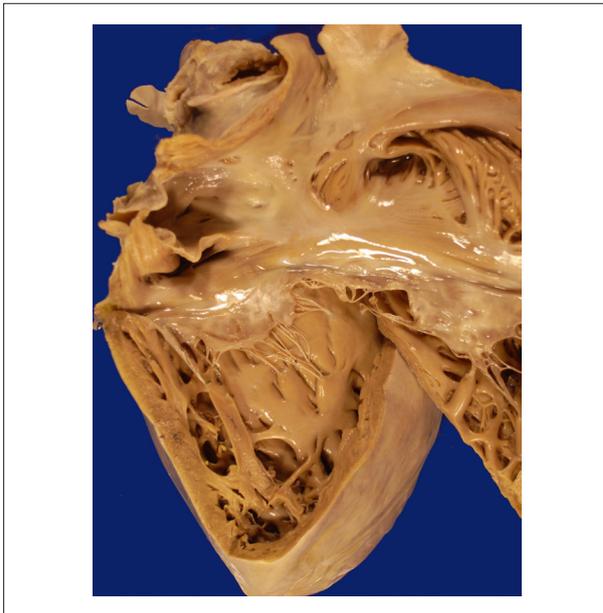


Figura 4 – Câmara cardíaca da direita abertas, mostrando dilatação atrial e ventricular, além de hipertrofia miocárdica discreta.

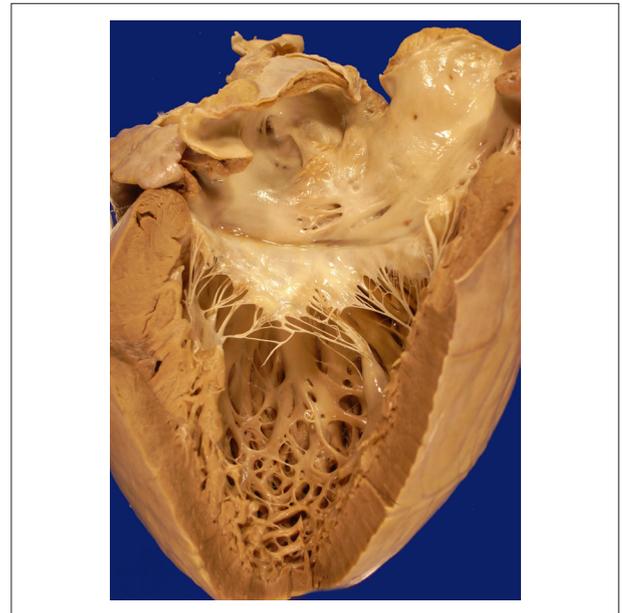


Figura 5 – Átrio e ventrículo esquerdos abertos. Há dilatação de ambas as câmaras cardíacas e o miocárdio é hipertrófico.

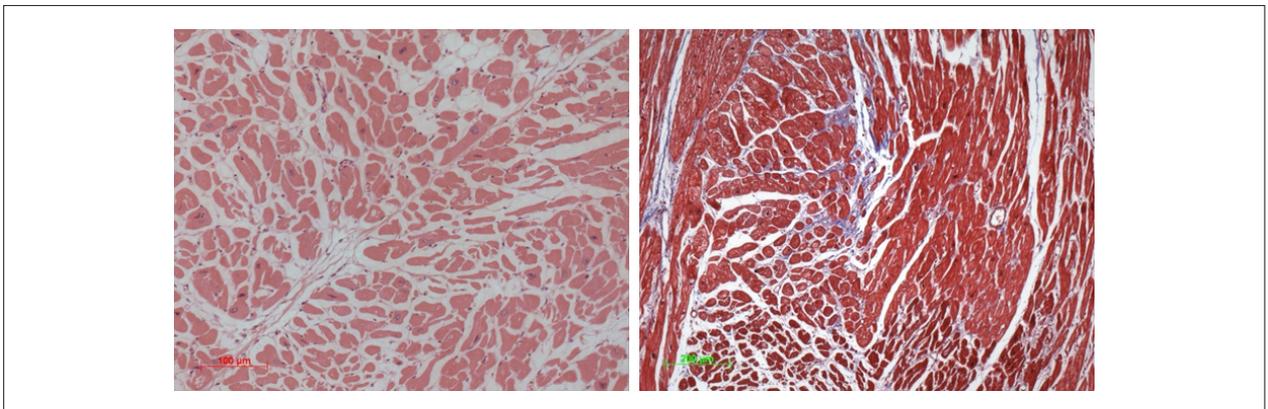


Figura 6 – Fotomicrografias do miocárdio, apresentando hipertrofia de cardiomiócitos e fibrose intersticial (áreas em azul no painel direito). Colorações pela hematoxilina-eosina (painel esquerdo) e pelo tricrômico de Masson (painel da direita), aumentos das objetivas respectivamente 20X e 10X.

Comentários

O paciente tinha história de ser maratonista e vinha apresentando sintomas compatíveis com insuficiência cardíaca há cerca de 1 ano. Apresentou síncope após treinamento físico, sendo internado. Durante a internação, identificou-se miocardiopatia dilatada. A necropsia revelou hipertrofia e dilatação de câmaras cardíacas de grau moderado. Existia a dúvida clínica sobre a etiologia da miocardiopatia, e ainda se ela seria ou não relacionada ao chamado “coração do atleta”. Dados da literatura mostram que embora alguns atletas, principalmente os praticantes de esportes considerados aeróbicos, possam apresentar dilatação das cavidades cardíacas, a maioria deles mostra dimensões ventriculares nos limites da normalidade. A dilatação é semelhante em intensidade à que ocorre na miocardiopatia dilatada, em cerca de 10% desses atletas, porém o diagnóstico diferencial se faz pelo fato de não haver disfunção sistólica, com manutenção ou até mesmo

aumento da fração de ejeção ventricular. Os mesmos autores europeus demonstraram que a dilatação ventricular está relacionada positivamente com a superfície corpórea e com a altura do atleta.^{8,9} Logo, no paciente aqui discutido, apesar de ser atleta (maratonista) e apresentar dilatação e hipertrofia miocárdicas, havia disfunção cardíaca, o que caracteriza a miocardiopatia dilatada. Além disso, o exame histológico evidenciou alterações miocárdicas patológicas de grau acentuado, como hipertrofia de cardiomiócitos e fibrose miocárdica intersticial, e adicionalmente microinfartos em organização ou organizados.

Apesar dos infartos constatados em território de artérias cerebrais e artéria esplênica, não identificamos trombos cardíacos, possível fonte embólica. Também não evidenciamos à necropsia sinais de infecção. Na história clínica, havia relato de doença reumática na infância, mas as valvas não apresentaram lesões compatíveis com sequela dessa doença. **(Profa. Dra. Vera Demarchi Aiello)**

Correlação Anatomoclínica

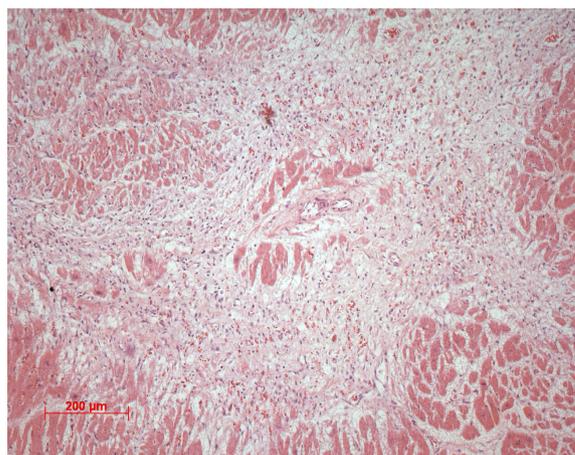


Figura 7 – Fotomicrografia de área de microinfarto miocárdico em organização. Coloração pela hematoxilina-eosina, aumento da objetiva 10X.

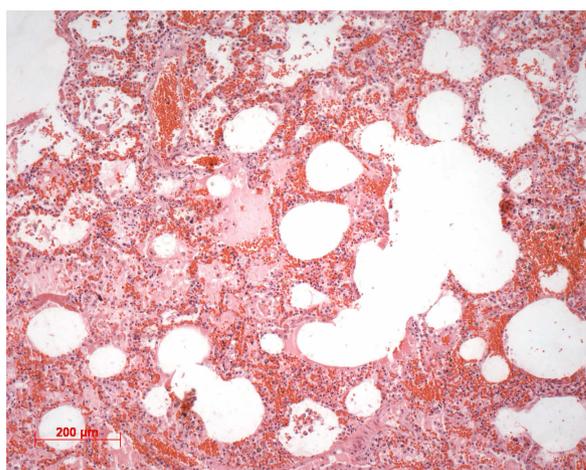


Figura 8 – Aspecto histológico dos pulmões, com hemorragia alveolar difusa. Coloração pela hematoxilina-eosina, aumento da objetiva 10X.

Referências

1. Burch M. Heart failure in the young. *Heart*. 2002; 88(2):198-202. PMC 1767239
2. Doughan AR, Williams BR. Cardiac sarcoidosis. *Heart* 2006; 92(2): 282–8. doi: 10.1136/hrt.2005.08048
3. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2000;342(15):1077-84. Doi:10.1056/NEJM200004133421502.
4. Formiga F, Chivite D, Manito N, Casas S, Llopis F, Pujol R Hospitalization due to acute heart failure. Role of the precipitating factors. *Int J Cardiol*. 2007;120(2):237-41. doi:10.1016/j.ijcard.2006.10.004.
5. Kühl U, Pauschinger M, Seeberg B, Lassner D, Noutsias W, Poller W, et al. Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction. *Circulation*. 2005;112(13): 1965-70 doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.548156.
6. Xu J, Brooks EG. Giant Cell Myocarditis: A Brief Review. *Arch Pathol Lab Med*.2016;140(12):1429-34. doi: 10.5858/arpa.2016.0068-RS.
7. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, et al. Prevalence of Pulmonary Embolism among Patients Hospitalized for Syncope. *N Engl J Med*. 2016; 375(16):1524-31. doi:10.156/NEJMoa1602172.
8. Pelliccia A, Culasso F, Di Paolo FM, Maron BJ. Physiologic left ventricular cavity dilatation in elite athletes. *Ann Intern Med*. 1999;130(1):23-31. PMID 9890846
9. Lauschke J, Maisch B. Athlete's heart or hypertrophic cardiomyopathy? *Clin Res Cardiol*. 2009;98(2):80-8. doi: 10.1007/s00392-008-0721-2.

Espasmo Coronariano Assintomático devido a Politraumatismo

Asymptomatic Coronary Spasm Due to Polytraumatism

Maria Cruz Aguilera, Jorge Restrepo, Fernando Rivero, Teresa Bastante, Rio Aguilar, Fernando Alfonso

Hospital Universitario de La Princesa, Madrid – Espanha

Introdução

A angina variante consiste em uma forma de angina pectoris causada pelo vasoespasmo de uma artéria coronária epicárdica que resulta em isquemia do miocárdio, podendo ser manifestada por elevação transitória do segmento ST no eletrocardiograma.¹ Embora habitualmente se apresente com dor no peito, episódios assintomáticos não são raros.^{2,3} Relatamos um caso de diagnóstico incidental de vasoespasmo coronariano assintomático em um paciente com politraumatismo.

Descrição

Um homem de 42 anos de idade, com histórico progressivo de tabagismo e sem doença cardiovascular prévia, deu entrada no serviço de emergência devido a uma queda accidental de três metros de altura, com traumatismos craniano, facial e torácico. Como parte da avaliação inicial, foi realizado um eletrocardiograma de 12 derivações pelo serviço médico de emergência, que revelou uma elevação transitória do segmento ST de 3 mm nas derivações II, III, aVF, V5 e V6, que não estava mais presente no primeiro ECG realizado na internação (Figura 1). O paciente negou dor torácica, tontura ou dispnéia tanto antes quanto após o acidente. O exame físico, incluindo exame neurológico básico, foi completamente normal. Foi realizada tomografia computadorizada craniana, torácica e abdominal sem evidências de lesão nos órgãos. As análises sanguíneas revelaram valores normais de biomarcadores cardíacos. O ecocardiograma transtorácico apresentou medida normal do ventrículo esquerdo, com função sistólica preservada, sem anormalidades de movimento da parede segmentar, e ausência de efusão pericárdica.

O paciente se consultou no setor de cardiologia permanecendo completamente assintomático, sem alterações nos ECGs em série, na determinação de troponina ou nos exames ecocardiográficos. No entanto, devido à alta suspeita de vasoespasmo coronariano, com a presença de alterações isquêmicas transitórias no ECG, foi agendado um cateterismo, realizado 24 horas depois. A angiografia coronária revelou irregularidades luminiais leves, principalmente na artéria coronária circunflexa esquerda, porém sem estenose coronária

significativa. Foi realizado um teste de ergonovina, que teve resultado positivo clínica e eletricamente, com leve dor torácica e elevação do segmento ST de 3 mm nas derivações II, III e aVF. Também foi documentado um vasoespasmo grave no segmento proximal da artéria circunflexa (Figura 2). Foi administrada nitroglicerina intracoronariana, levando a uma completa resolução das alterações angiográficas e à normalização do segmento ST. A tomografia de coerência óptica revelou uma placa rica em lipídios sem complicações no segmento-alvo. Não foram revelados dados sugestivos de ruptura sutil da placa ou trombo intracoronário.

Com o diagnóstico final de angina vasoespástica, o paciente recebeu alta quatro dias depois sob tratamento com bloqueadores dos canais de cálcio e baixa dose de aspirina. Após três meses de acompanhamento, o paciente continuou completamente assintomático, sem novos eventos cardiovasculares.

Discussão

Este caso atende aos critérios das diretrizes de vasoespasmo exigidas para o diagnóstico de “angina vasoespástica definitiva.”⁴ Observamos alterações isquêmicas transitórias no ECG que foram reproduzidas no laboratório de cateterização durante o teste provocativo com claro espasmo coronariano angiográfico induzido pelo medicamento, resolvido após vasodilatadores. A fisiopatologia desta síndrome inclui disfunção endotelial e aumento do estresse oxidativo.⁵ Além disso, a função relevante do desbalanço do sistema nervoso autônomo também foi bem definida em seu desenvolvimento.⁶ O tabagismo também é um fator de risco bem conhecido para vasoespasmo. Contudo, no caso apresentado, a descarga de catecolaminas após o traumatismo pode ter uma função significativa, o que pode ter levado à vasoconstrição coronariana excessiva súbita. Observa-se que o vasoespasmo coronariano também foi relatado com outras manifestações incomuns, como arritmias graves ou, ainda, a Síndrome de Takotsubo.⁷ Entretanto, no paciente em questão, foi demonstrada uma função ventricular esquerda completamente normal. Este é o primeiro caso conhecido de angina variante assintomática diagnosticada de forma incidental por consequência de outra entidade clínica aguda que precipita o vasoespasmo coronariano.

Além disso, em nosso paciente, a tomografia de coerência óptica foi instrumental para descartar a ruptura da placa ou a formação de trombo intracoronário descrita em pacientes com angina vasoespástica. Estudos anteriores sugeriram recentemente que a erosão de uma placa fibrótica subjacente com trombo branco coronário sobreposto pode ser identificada na maioria dos pacientes com vasoespasmo coronariano.⁸⁻¹⁰ Neste caso, entretanto, foram descartadas imagens sutis de ruptura, erosão ou trombo.

Palavras-chave

Vasoespasmo Coronário; Angina Pectoris; Endotélio/fisiopatologia; Ferimentos e Lesões.

Correspondência: Maria Cruz Aguilera •

Hospital Universitario de La Princesa. Diego de León 62. Postal Code 28100, Madrid – España

E-mail: mcruz.am@gmail.com

Artigo recebido em 13/03/2016, revisado em 03/06/2016, aceito em 06/06/2016

DOI: 10.5935/abc.20170093

Relato de Caso

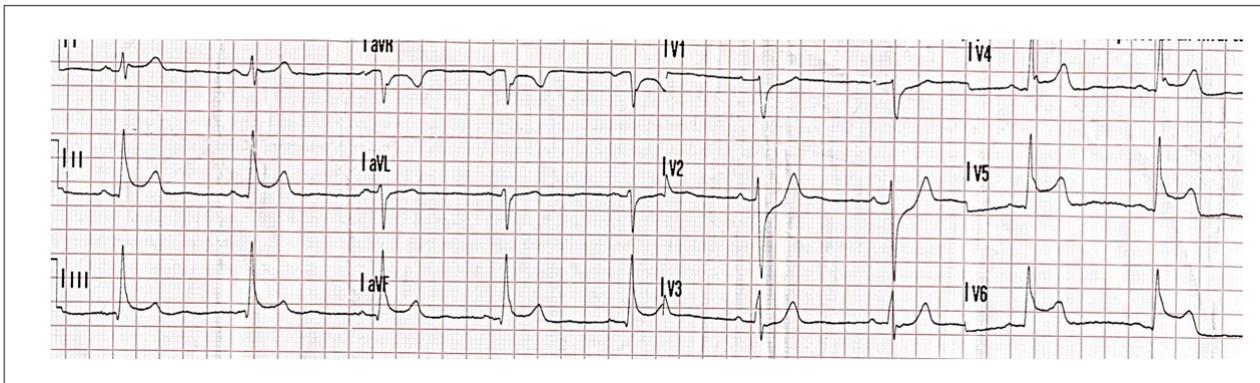


Figura 1 – Elevação do segmento ST no primeiro ECG realizado por serviços médicos de emergência.

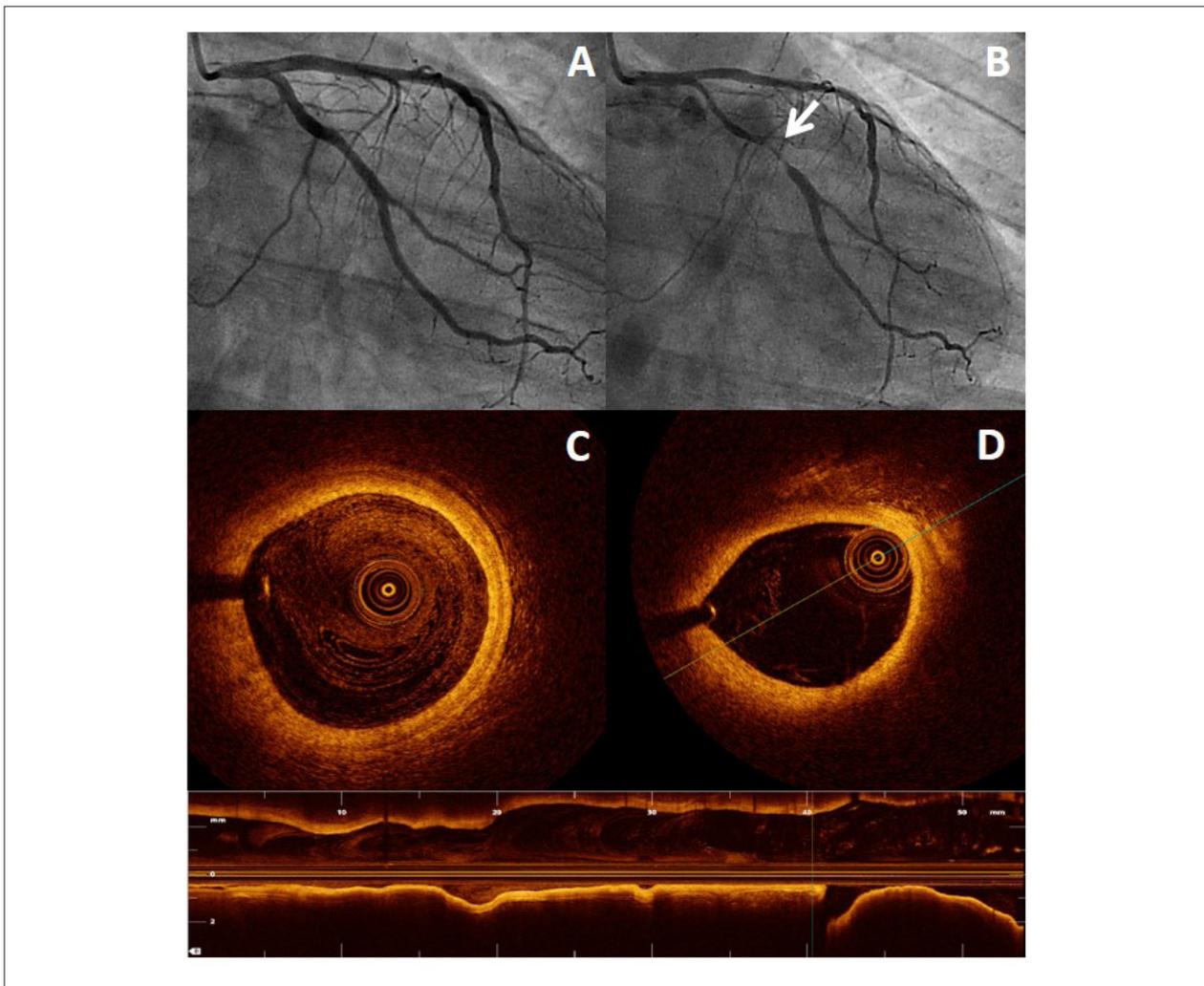


Figura 2 – A) Angiografia coronariana basal com estenose não significativa. B) Vasoespasmo coronariano grave induzido por ergonovina da artéria coronária circunflexa (seta) com redução de calibre difusa muito leve em toda a árvore coronária. C) Estrutura normal da parede coronária. A aparência característica de 3 camadas é prontamente visualizada. D) Placa lipídica aterosclerótica não complicada no mesmo segmento coronário onde foi induzido vasoespasmo.

Os nossos achados destacam o amplo espectro desta patologia única. Justifica-se uma maior compreensão da fisiopatologia desta desafiadora entidade clínica para identificar com mais precisão os fatores precipitantes potenciais do vasoespasmo coronariano e, portanto, obter um diagnóstico precoce.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Aguilar R; Obtenção de dados: Aguilera MC, Restrepo J, Rivero F, Bastante T; Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: Aguilera MC; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Aguilar R, Alfonso F.

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. Kusama Y, Kodani E, Nakagomi A, Otsuka T, Atarashi H, Kishida H, et al. Variant angina and coronary artery spasm: the clinical spectrum, pathophysiology, and management. *J Nippon Med Sch.* 2011;78(1):4-12.
2. Nakad G, Bayeh H. Unusual vasospastic angina: a document asymptomatic spasm with normal ECG. A case report and a review of the literature. *Case Rep Cardiol.* 2013;2013:407242.
3. Hamon M, Hamon M. Images in clinical medicine: asymptomatic coronary-artery spasm. *N Engl J Med.* 2006;355(21):2236.
4. JCS Joint Working Groups. Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (coronary spastic angina) (JCS 2008): digest version. *Circ J.* 2010;74(8):1745-62.
5. Yasue H, Kugiyama K. Coronary spasm: clinical features and pathogenesis. *Internal Medicine.* 1997;36(11):760-765.
6. Yasue H, Touyama M, Kato H, Tanaka S, Akiyama F. Prinzmetal's variant form of angina as a manifestation of alpha-adrenergic receptor-mediated coronary artery spasm: documentation by coronary arteriography. *Am Heart J.* 1976;91(2):148-55.
7. Tinti MD, La Gamba D, Sordi M, Placanica A, Saolini M, Confessore P, et al. Tako-Tsubo syndrome and reversible epicardial coronary spasm. *EuroIntervention.* 2010;5(6):754.
8. Tanaka A, Shimada K, Tearney GJ, Kitabata H, Taguchi H, Fukuda S, et al. Conformational change in coronary artery structure assessed by optical coherence tomography in patients with vasospastic angina. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(15):1608-13.
9. Park HC, Shin JH, Jeong WK, Choi SI, Kim SG. Comparison of morphologic findings obtained by optical coherence tomography in acute coronary syndrome caused by vasospasm and chronic stable variant angina. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2015;31(2):229-37.
10. Kobayashi N, Takano M, Hata N, Yamamoto M, Shinada T, Takahashi Y, et al. Optical coherence tomography findings in a case of acute coronary syndrome caused by coronary vasospasm. *Int Heart J.* 2010;51(4):291-2.

Imagem em Lua Crescente como Complicação Peculiar Durante Intervenção Coronária Percutânea de Oclusão Total Crônica

Crescent Moon Image as a Peculiar Complication During Percutaneous Coronary Intervention of an In-Stent Chronic Total Occlusion

Mohsen Mohandes, Jordi Guarinos, Cristina Moreno, Sergio Rojas, Alfredo Bardají

Interventional Cardiology Unit - Cardiology Division - Joan XXIII University Hospital - Universitat Rovira Virgili, Tarragona – Espanha

Caso

Paciente, do sexo masculino, de 55 anos de idade com histórico de intervenção coronária percutânea prévia (ICP) no segmento médio da artéria coronária descendente anterior (LAD) foi internado em nosso hospital com dores no peito. Novo angiograma coronário revelou oclusão total crônica (OCT) da LAD, recebendo colaterais da artéria coronária direita (RCA). O circunflexo esquerdo (LCX) mostrava-se totalmente ocluído, e a RCA apresentava lesão significativa no segmento médio. Planejou-se revascularização percutânea completa. A primeira tentativa de recanalizar a LAD não obteve sucesso, pois a lesão obstruía a passagem do balão; portanto, uma segunda tentativa dedicada foi planejada. Foi utilizada injeção bilateral usando-se as artérias radial e femoral, e um guia Confianza Pro 9 (Asahi Intecc, Japão) foi gradualmente inserido através da OCT (Figura 1a), e a posição do guia no lúmen verdadeiro foi verificada por injeção contralateral. Considerando-se a lesão, que impedia a passagem do balão, um micro cateter Tornus (Asahi Intecc, Japão) foi utilizado para penetrar e avançar pelo e através da oclusão (Figura 1b). Após a pré-dilatação do balão, a ultrassonografia intravascular (IVUS) verificou a posição do guia num curto segmento no lúmen verdadeiro, mas fora do stent previamente implantado (Figura 1c). Diversos stents

eluidores de fármacos (DES) foram implantados, e a artéria foi recanalizada com sucesso, embora tenha sido detectada uma embolização muito distal (Figura 1d). Um novo exame de IVUS mostrou esmagamento parcial do stent anterior no formato de lua crescente (Figura 1e).

Essa rara complicação deve-se, provavelmente, a um ponto sub-expandido do stent no primeiro procedimento. O fio-guia, nesse ponto, saiu por uma haste do stent, mas permaneceu dentro do verdadeiro lúmen (Figure 1f). Após a pré-dilatação do balão e implantação do stent, o stent prévio foi esmagado em seu ponto sub-expandido. Essa é uma potencial complicação que pode ocorrer durante uma ICP de OCT, e cuidadosos exames de IVUS antes da implantação do stent podem localizar o viés do guia. Existe uma difícil, mas possível, manobra, que consiste na reintrodução de um novo fio-guia no lúmen do stent guiado por IVUS, que pode evitar a complicação citada acima.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Mohandes M, Guarinos J; Obtenção de dados: Mohandes M, Guarinos J, Moreno C; Redação do manuscrito: Mohandes M, Rojas S; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Mohandes M, Bardají A.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Palavras-chave

Intervenção Coronária Percutânea; Oclusão Coronária; Stents Farmacológicos; Ultrassonografia de Intervenção; Cateteres Cardíacos.

Correspondência: Mohsen Mohandes MD •

Interventional Cardiology Unit - Cardiology Division - Joan XXIII University Hospital, Universitat Rovira Virgili, Calle Dr Mallafre Guasch 4, 43007, Tarragona – Espanha

E-mail: mohandesmohsen@hotmail.com

Artigo recebido em 01/11/2016; revisado em 08/11/2016; aceito em 23/11/2016.

DOI: 10.5935/abc.20170073

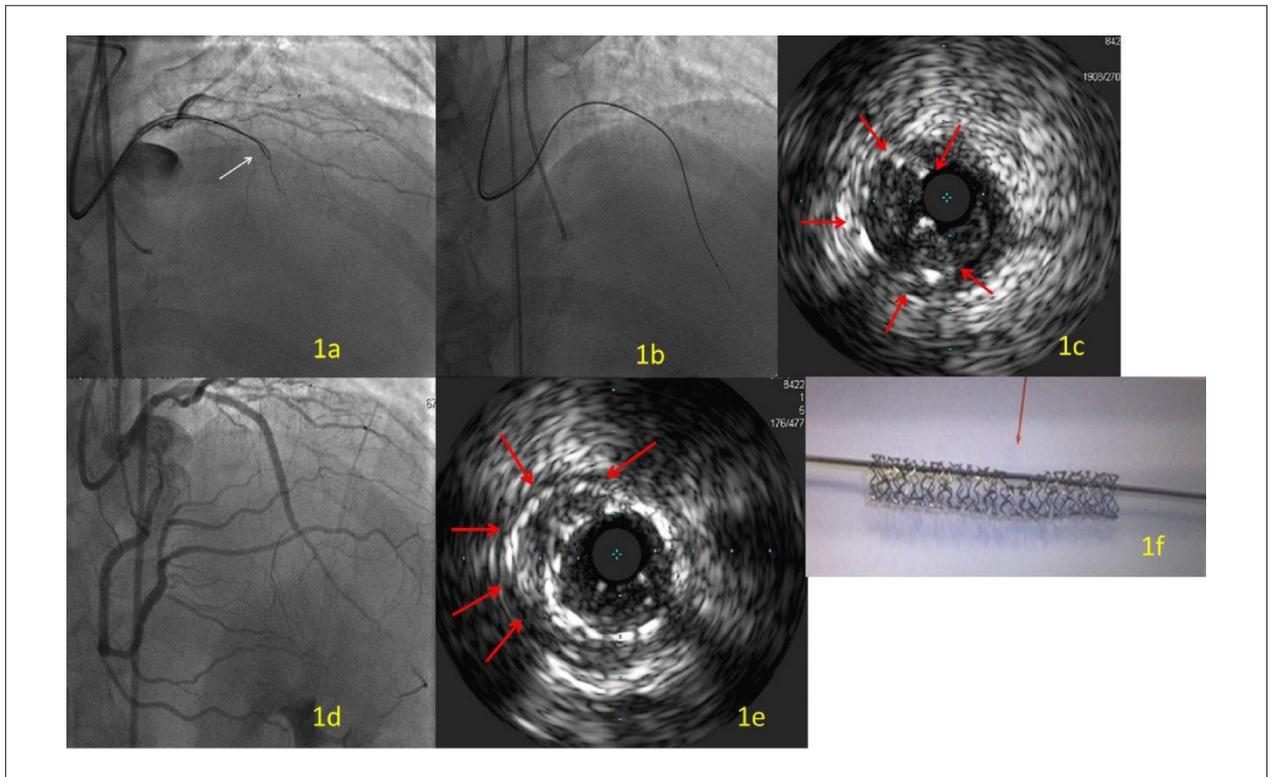


Figura 1 – 1a) Fio-guia Confianza Pro 9 penetrando o segmento ocluído do stent com a técnica de guia-paralelo. 1b) Micro cateter Tomus passado com sucesso pelo segmento ocluído do cateter e levado até a porção distal da artéria. 1c) Pontas das setas limitam o ponto sub-expandido do stent sem outras distorções após a dilatação do balão. Sonda de IVUS nesse ponto está posicionada no verdadeiro lúmen, mas fora do stent previamente implantado. 1d) Recanalização bem-sucedida da artéria coronária descendente anterior esquerda após implante de diversos stents eluidores de fármacos, embora haja observação de embolização distal. 1e) imagem em lua crescente após implantação de novo stent, esmagando o stent prévio. 1f) Modelo de stent sub-expandido mostra como o fio-guia pode deixar o stent e, após, adentrar no lúmen do stent.

Arq Bras Cardiol. 2017; [online].ahead print, PP.0-0

Considerar correta as afiliações dos autores Fábio Gazelato de Mello Franco,¹ Antonio Gabriele Laurinavicius,² Paulo A. Lotufo,³ Raquel D. Conceição,² Fernando Morita,¹ Marcelo Katz,¹ Maurício Wajngarten,¹ José Antonio Maluf Carvalho,¹ Hayden B. Bosworth,⁵ Raul Dias Santos^{2,4} referente as instituições: Hospital Israelita Albert Einstein;¹ Centro de Medicina Preventiva e Programa de Cardiologia do Hospital Israelita Albert Einstein;² Centro de Pesquisa Clínica e Epidemiológica da Universidade de São Paulo (USP);³ Unidade Clínica de Lípidos Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP;⁴ São Paulo, SP – Brasil; Duke University Medical Center⁵ – EUA para o artigo “Sintomas Depressivos Persistentes são Preditores Independentes de Início de Inflamação de Baixo Grau em Indivíduos Saudáveis” publicado em ahead of print.

Calendário

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/>

XVI Congresso Brasileiro de Aterosclerose

18 a 19 de agosto

Campos do Jordão (SP)

<http://www.aterosclerose2017.com.br/>

ESC Congress

26 a 30 de agosto de 2017

Barcelona (Espanha)

<https://www.escardio.org/Congresses-&-Events/ESC-Congress>

24º Congresso de Ergometria

21 a 23 de setembro

Goiânia (GO)

<http://departamentos.cardiol.br/sbc-derc/congresso2017/default.asp>

4th World Summit on Echocardiography

7º Congresso Brasileiro de Imagem Cardiovascular

5 a 7 de outubro de 2017

Rio de Janeiro (RJ)

<http://departamentos.cardiol.br/dic/>

XIV Congresso do Departamento de Hipertensão Arterial/SBC

05 a 07 de outubro

Campos do Jordão (SP)

<http://departamentos.cardiol.br/sbc-dha/congresso2017/>

XIV Congresso Brasileiro de Cardiogeriatría

06 a 07 de outubro

São Paulo (SP)

<http://departamentos.cardiol.br/decage/congresso2017/>

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

XXXIV Congresso Brasileiro de Arritmias Cardíacas da SOBRAC

29 de novembro a 02 de dezembro

Recife (PE)

<http://sobrac.org/cbac2017/>

Vol. 109, Nº 3, Setembro 2017

Cardiologia do Esporte

A Variabilidade Ventilatória durante o Exercício é Maior em Sedentários do que em Atletas

Renata Rodrigues Teixeira de Castro, Sabrina Pedrosa Lima, Allan Robson Kluser Sales, Antonio Claudio Lucas da Nóbrega

Cardiologia Pediátrica

Associação entre Indicadores Cardiometa bólicos e Elevação da Frequência Cardíaca de Repouso e Esforço em Escolares

Cristiane Fernanda da Silva, Miria Suzana Burgos, Priscila Tatiana da Silva, Leandro Tibiriçá Burgos, Letícia Welsler, Ana Paula Sehn, Jorge André Horta, Elza Daniel de Mello, Cézane Priscila Reuter

Coronariopatia Aguda

O QRS Fragmentado de Derivação Única Pode Predizer Mau Prognóstico em Pacientes STEMI Agudos com Revascularização

Zulkif Tanriverdi, Huseyin Dursun, Tugce Colluoglu, Dayimi Kaya

Eletrocardiografia

Reprodutibilidade e Confiabilidade das Medidas de QTc e DQTc e suas Relações com a Hipertrofia Ventricular Esquerda em Pacientes em Hemodiálise

Maria Angélica Gonçalves Alonso, Valentine de Almeida Costa de Castro Lima, Maria Angela Magalhães de Queiroz Carreira, Jocemir Ronaldo Lugon