

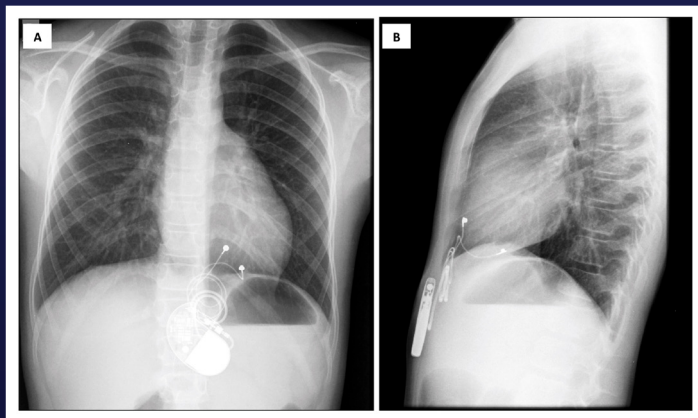


Figura 3 – Estudo radiográfico de tórax mostrando o posicionamento de um marca-passo epicárdico implantado há 10 anos, em projeções anteroposterior (A) e lateral (B). Pág. 337

Editorial

Agonistas de Proteínas G e bloqueadores da via NO/cGMP: Duas Fronteiras não Exploradas pelas Indústrias Farmacêuticas

Artigos Originais

Impacto dos Balões de Eluição de Paclitaxel Comparados a Stents Farmacológicos de Segunda Geração para Reestenose Intra-Stent em uma População com Síndrome Coronária Aguda Primária

Episódios de Taquicardia Ventricular não Sustentada Predizem Futura Hospitalização em Receptores de CDI com Insuficiência Cardíaca

É Necessário Personalizar a Avaliação da Função Renal na Estratificação de Pacientes Submetidos à Cirurgia Cardíaca?

Pré-Fragilidade Aumenta o Risco de Eventos Adversos em Idosos Submetidos à Cirurgia Cardiovascular

Polimorfismo da Enzima Conversora da Angiotensina (ECA D/I) em Pacientes com Insuficiência Cardíaca de Etiologia Chagásica

Pressão Arterial nas 24 horas em Obesos com Apnéia Obstrutiva do Sono Moderada à Grave

Causas e Preditores de Mortalidade Intra-Hospitalar em Pacientes que Internam com ou por Insuficiência Cardíaca em Hospital Terciário no Brasil

Implante de Marca-Passo Epicárdico por Acesso Minimamente Invasivo em Neonatos com Bloqueio Atrioventricular Congênito

Aptidão Física Pré-Participação não Influencia a Aderência a um Programa de Exercício Supervisionado

Prevalência e Predição de Doença Arterial Coronariana Obstrutiva em Pacientes Submetidos a Cirurgia Valvar Primária

Artigo de Revisão

Capacidade Funcional na Cardiopatia Congênita: Revisão Sistemática e Metanálise

Ponto de vista

Posicionamentos, Diretrizes e Normatizações. Veículos de Auxílio à Prática Médica

Correlação Anatomoclínica

Caso 5/2017 - Mulher de 28 Anos de Idade com Cor Pulmonale Devido a Hipertensão Pulmonar Secundária a Tromboembolismo Pulmonar Crônico

Relato de Caso

Anatomia Coronariana em Posição Spider: a Verdadeira Aranha!

Imagem

Edema Miocárdico sem Fibrose por Mapeamento T2 da Ressonância Magnética Cardíaca em Miocardite Chagásica Aguda

Carta ao Editor

Obesidade Infantil, Níveis de MMP-9 e Vitamina D



São Paulo

72° CONGRESSO BRASILEIRO DE CARDIOLOGIA

3 a 5 de Novembro

SÃO PAULO EXPO
EXHIBITION & CONVENTION CENTER



PROGRAME-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





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

Agonistas de Proteínas G e bloqueadores da via NO/cGMP: Duas Fronteiras não Exploradas pelas Indústrias Farmacêuticas

G-Proteins Agonists and NO/cGMP Blockers: Unexplored Frontiers in the Pharmaceutical Industry

Paulo Roberto B. Evora

.....página 275

Artigos Originais - Original Articles

Angioplastia com e sem stent

Impacto dos Balões de Eluição de Paclitaxel Comparados a Stents Farmacológicos de Segunda Geração para Reestenose Intra-Stent em uma População com Síndrome Coronária Aguda Primária

Impact of Paclitaxel-Eluting Balloons Compared to Second-Generation Drug-Eluting Stents for of In-Stent Restenosis in a Primarily Acute Coronary Syndrome Population

Guillaume Marquis-Gravel, Alexis Matteau, Brian J Potter, François Gobeil, Nicolas Noiseux, Louis-Mathieu Stevens, Samer Mansour

.....página 277

CDI

Episódios de Taquicardia Ventricular não Sustentada Predizem Futura Hospitalização em Receptores de CDI com Insuficiência Cardíaca

Non-Sustained Ventricular Tachycardia Episodes Predict Future Hospitalization in ICD Recipients with Heart Failure

Fatih Mehmet Uçar, Mustafa Adem Yilmaztepe, Gökay Taylan, Meryem Aktoz

.....página 284

Cirurgia Cardíaca - Adultos

É Necessário Personalizar a Avaliação da Função Renal na Estratificação de Pacientes Submetidos à Cirurgia Cardíaca?

Do We Need to Personalize Renal Function Assessment in the Stratification of Patients Undergoing Cardiac Surgery?

Camila P. S. Arthur, Omar A. V. Mejia, Diogo Osternack, Marcelo Arruda Nakazone, Maxim Goncharov, Luiz A. F. Lisboa, Luís A. O. Dallan, Pablo M. A. Pomerantzeff, Fabio B. Jatene, Grupo de Estudo REPLICCAR

.....página 290

Pré-Fragilidade Aumenta o Risco de Eventos Adversos em Idosos Submetidos à Cirurgia Cardiovascular

Pre-Frailty Increases the Risk of Adverse Events in Older Patients Undergoing Cardiovascular Surgery

Miguel K. Rodrigues, Artur Marques, Denise M. L. Lobo, Iracema I. K. Umeda, Mayron F. Oliveira

.....página 299

Genética / Biologia Molecular

Polimorfismo da Enzima Conversora da Angiotensina (ECA D/I) em Pacientes com Insuficiência Cardíaca de Etiologia Chagásica

Angiotensin-Converting Enzyme ID Polymorphism in Patients with Heart Failure Secondary to Chagas Disease

Silene Jacinto da Silva, Salvador Rassi, Alexandre da Costa Pereira

.....página 307

Hipertensão Arterial

Pressão Arterial nas 24 horas em Obesos com Apneia Obstrutiva do Sono Moderada à Grave

Twenty-four hour Blood Pressure in Obese Patients with Moderate-to-Severe Obstructive Sleep Apnea

Claudia M. Correa, Ronaldo A. Gismondi, Ana Rosa Cunha, Mario F. Neves, Wille Oigman

.....página 313

Insuficiência Cardíaca

Causas e Preditores de Mortalidade Intra-Hospitalar em Pacientes que Internam com ou por Insuficiência Cardíaca em Hospital Terciário no Brasil

Causes and Predictors of In-Hospital Mortality in Patients Admitted with or for Heart Failure at a Tertiary Hospital in Brazil

André Wajner, Priscila Zuchinali, Vírgilio Olsen, Carisi A. Polanczyk, Luis Eduardo Rohde

.....página 321

Marca-passo

Implante de Marca-Passo Epicárdico por Acesso Minimamente Invasivo em Neonatos com Bloqueio Atrioventricular Congênito

Minimally Invasive Epicardial Pacemaker Implantation in Neonates with Congenital Heart Block

Roberto Costa, Katia Regina da Silva, Martino Martinelli Filho, Roger Carrillo

.....página 331

Reabilitação Cardiovascular

Aptidão Física Pré-Participação não Influencia a Aderência a um Programa de Exercício Supervisionado

Pre-Participation Physical Fitness does not Influence Adherence to a Supervised Exercise Program

Fábio Akio Nishijuka, Christina Grüne de Souza e Silva, Carlos Vieira Duarte, Claudio Gil Soares de Araújo

.....página 340

Valvopatias

Prevalência e Predição de Doença Arterial Coronariana Obstrutiva em Pacientes Submetidos a Cirurgia Valvar Primária

Prevalence and Prediction of Obstructive Coronary Artery Disease in Patients Undergoing Primary Heart Valve Surgery

José Guilherme Cazelli, Gabriel Cordeiro Camargo, Dany David Kruczan, Clara Weksler, Alexandre Rouge Felipe, Ilan Gottlieb

.....página 348

Artigo de Revisão - Review Article

Capacidade Funcional na Cardiopatia Congênita: Revisão Sistemática e Metanálise

Functional Capacity in Congenital Heart Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis

Camila Wohlgemuth Schaan, Aline Chagastelles Pinto de Macedo, Graciele Sbruzzi, Daniel Umpierre, Beatriz D. Schaan, Lucia Campos Pellanda

.....página 357

Ponto de vista - Viewpoint

Posicionamentos, Diretrizes e Normatizações. Veículos de Auxílio à Prática Médica

Positions, Guidelines and Standardizations. Vehicles of Assistance to Medical Practice

Antônio Carlos Sobral Sousa, Claudio Pereira da Cunha, Lucélia Batista Neves Cunha Magalhães, Sergio Emanuel Kaiser, José Francisco Kerr Saraiva

.....página 368

Correlação Anatomoclínica - Anatomopathological Session

Caso 5/2017 - Mulher de 28 Anos de Idade com Cor Pulmonale Devido a Hipertensão Pulmonar Secundária a Tromboembolismo Pulmonar Crônico

Case 5/2017 – A 28-Year-Old Woman with Cor Pulmonale Due to Pulmonary Hypertension Secondary to Chronic Pulmonary Thromboembolism

Jussara de Almeida Bruno, Rafael Amorim Belo Nunes, Paulo Sampaio Gutierrez, Vera Demarchi Aiello

.....página 370

Relato de Caso - Case Report

Anatomia Coronariana em Posição Spider: a Verdadeira Aranha!

Spider-Like Coronary Anatomy; the True Spider!

Levent Cerit, Hamza Duygu, Kamil Gülşen, Hatice Kemal, Barcin Ozcem

.....página 376

Imagem - Image

Edema Miocárdico sem Fibrose por Mapeamento T2 da Ressonância Magnética Cardíaca em Miocardite Chagásica Aguda

Myocardial Edema without Fibrosis by Magnetic Resonance T2 Mapping in Acute Chagas' Myocarditis

Andréa Silvestre de Sousa, Maria Eduarda Derenne, Alejandro Marcel Hasslocher-Moreno, Sérgio Salles Xavier, Ilan Gottlieb

.....página 378

Carta ao Editor - Letter to the Editor

Obesidade Infantil, Níveis de MMP-9 e Vitamina D

Childhood Obesity, MMP-9 Levels, and Vitamin D

Zeynep Cerit

.....página 380

Diretor Científico

Raul Dias dos Santos Filho

Editor-Chefe

Luiz Felipe P. Moreira

Editores Associados

Cardiologia Clínica

José Augusto Barreto-Filho

Cardiologia Cirúrgica

Paulo Roberto B. Evora

Cardiologia

Intervencionista

Pedro A. Lemos

Cardiologia Pediátrica/ Congênitas

Antonio Augusto Lopes

Arritmias/Marcapasso

Mauricio Scanavacca

Métodos Diagnósticos Não-Invasivos

Carlos E. Rochitte

Pesquisa Básica ou Experimental

Leonardo A. M. Zornoff

Epidemiologia/Estatística

Lucia Campos Pellanda

Hipertensão Arterial

Paulo Cesar B. V. Jardim

Ergometria, Exercício e Reabilitação Cardíaca

Ricardo Stein

Primeiro Editor (1948-1953)

† Jairo Ramos

Conselho Editorial

Brasil

Aguinaldo Figueiredo de Freitas Junior (GO)

Alfredo José Mansur (SP)

Aloir Queiroz de Araújo Sobrinho (ES)

Amanda G. M. R. Sousa (SP)

Ana Clara Tude Rodrigues (SP)

André Labrunie (PR)

Andrei Sposito (SP)

Angelo A. V. de Paola (SP)

Antonio Augusto Barbosa Lopes (SP)

Antonio Carlos C. Carvalho (SP)

Antônio Carlos Palandri Chagas (SP)

Antonio Carlos Pereira Barretto (SP)

Antonio Cláudio L. Nóbrega (RJ)

Antonio de Padua Mansur (SP)

Ari Timerman (SP)

Armênio Costa Guimarães (BA)

Ayrton Pires Brandão (RJ)

Beatriz Matsubara (SP)

Brivaldo Markman Filho (PE)

Bruno Caramelli (SP)

Carisi A. Polanczyk (RS)

Carlos Eduardo Rochitte (SP)

Carlos Eduardo Suaide Silva (SP)

Carlos Vicente Serrano Júnior (SP)

Celso Amodeo (SP)

Charles Mady (SP)

Claudio Gil Soares de Araujo (RJ)

Cláudio Tinoco Mesquita (RJ)

Cleonice Carvalho C. Mota (MG)

Clerio Francisco de Azevedo Filho (RJ)

Dalton Bertolim Prêcoma (PR)

Dário C. Sobral Filho (PE)

Décio Mion Junior (SP)

Denilson Campos de Albuquerque (RJ)

Djair Brindeiro Filho (PE)

Domingo M. Braile (SP)

Edmar Atik (SP)

Emilio Hideyuki Moriguchi (RS)

Enio Buffolo (SP)

Eulógio E. Martinez Filho (SP)

Evandro Tinoco Mesquita (RJ)

Expedito E. Ribeiro da Silva (SP)

Fábio Vilas-Boas (BA)

Fernando Bacal (SP)

Flávio D. Fuchs (RS)

Francisco Antonio Helfenstein Fonseca (SP)

Gilson Soares Feitosa (BA)

Glaucia Maria M. de Oliveira (RJ)

Hans Fernando R. Dohmann (RJ)

Humberto Villacorta Junior (RJ)

Ínes Lessa (BA)

Iran Castro (RS)

Jarbas Jakson Dinkhuysen (SP)

João Pimenta (SP)

Jorge Ilha Guimarães (RS)

José Antonio Franchini Ramires (SP)

José Augusto Soares Barreto Filho (SE)

José Carlos Nicolau (SP)

José Lázaro de Andrade (SP)

José Pérciles Esteves (BA)

Leonardo A. M. Zornoff (SP)

Leopoldo Soares Piegas (SP)

Lucia Campos Pellanda (RS)

Luís Eduardo Rohde (RS)

Luís Cláudio Lemos Correia (BA)

Luiz A. Machado César (SP)

Luiz Alberto Piva e Mattos (SP)

Marcia Melo Barbosa (MG)

Marcus Vinícius Bolívar Malachias (MG)

Maria da Consolação V. Moreira (MG)

Mario S. S. de Azeredo Coutinho (SC)

Maurício I. Scanavacca (SP)

Max Grinberg (SP)

Michel Batlouni (SP)

Murilo Foppa (RS)

Nadine O. Clausell (RS)

Orlando Campos Filho (SP)

Otávio Rizzi Coelho (SP)

Otoni Moreira Gomes (MG)

Paulo Andrade Lotufo (SP)

Paulo Cesar B. V. Jardim (GO)

Paulo J. F. Tucci (SP)

Paulo R. A. Caramori (RS)

Paulo Roberto B. Évora (SP)

Paulo Roberto S. Brofman (PR)

Pedro A. Lemos (SP)

Protásio Lemos da Luz (SP)

Reinaldo B. Bestetti (SP)

Renato A. K. Kalil (RS)

Ricardo Stein (RS)

Salvador Rassi (GO)

Sandra da Silva Mattos (PE)

Sandra Fuchs (RS)

Sergio Timerman (SP)

Silvio Henrique Barberato (PR)

Tales de Carvalho (SC)

Vera D. Aiello (SP)

Walter José Gomes (SP)

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

William Azem Chalela (SP)

Wilson Mathias Junior (SP)

Exterior

Adelino F. Leite-Moreira (Portugal)

Alan Maisel (Estados Unidos)

Aldo P. Maggioni (Itália)

Ana Isabel Venâncio Oliveira Galrinho (Portugal)

Ana Maria Ferreira Neves Abreu (Portugal)

Ana Teresa Timóteo (Portugal)

Cândida Fonseca (Portugal)

Fausto Pinto (Portugal)

Hugo Grancelli (Argentina)

James de Lemos (Estados Unidos)

João A. Lima (Estados Unidos)

John G. F. Cleland (Inglaterra)

Manuel de Jesus Antunes (Portugal)

Marco Alves da Costa (Portugal)

Maria João Soares Vidigal Teixeira

Ferreira (Portugal)

Maria Pilar Tornos (Espanha)

Nuno Bettencourt (Portugal)

Pedro Brugada (Bélgica)

Peter A. McCullough (Estados Unidos)

Peter Libby (Estados Unidos)

Piero Anversa (Itália)

Roberto José Palma dos Reis (Portugal)

Sociedade Brasileira de Cardiologia

Presidente

Marcus Vinícius Bolívar Malachias

Vice-Presidente

Eduardo Nagib Gaudi

Presidente-Eleito

Oscar Pereira Dutra

Diretor Científico

Raul Dias dos Santos Filho

Diretora Financeira

Gláucia Maria Moraes Oliveira

Diretor Administrativo

Denilson Campos de Albuquerque

Diretor de Relações Governamentais

Renault Mattos Ribeiro Júnior

Diretor de Tecnologia da Informação

Osni Moreira Filho

Diretor de Comunicação

Celso Amodeo

Diretor de Pesquisa

Leandro Ioshpe Zimerman

Diretor de Qualidade Assistencial

Walter José Gomes

Diretor de Departamentos Especializados

João David de Sousa Neto

Diretor de Relacionamento com Estaduais e Regionais

José Luis Aziz

Diretor de Promoção de Saúde Cardiovascular – SBC/Funcor

Weimar Kunz Sebba Barroso de Souza

Ouvidor Geral

Lázaro Fernandes de Miranda

Editor-Chefe dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Luiz Felipe P. Moreira

Governador do Capítulo Brasil do ACC

Roberto Kalil Filho

Coordenadorias Adjuntas

Coordenador de Relações Internacionais

David de Pádua Brasil

Coordenador da Universidade Corporativa

Gilson Soares Feitosa Filho

Coordenador de Diretrizes e Normatizações

José Francisco Kerr Saraiva

Coordenador de Registros Cardiovasculares

Otávio Rizzi Coelho

Coordenador de Valorização Profissional

Carlos Japhet da Matta Albuquerque

Coordenador de Novos Projetos

Fernando Augusto Alves da Costa

Coordenadores de Educação Continuada

Marcelo Westerlund Montera e Rui Manuel dos Santos Póvoa

Conselho de Planejamento Estratégico

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

Editoria do Jornal SBC

Carlos Eduardo Suaide Silva

Presidentes das Soc. Estaduais e Regionais

SBC/AL – Pedro Ferreira de Albuquerque

SBC/AM – Marcelo Mouco Fernandes

SBC/BA – Nivaldo Menezes Filgueiras Filho

SBC/CE – Sandro Salgueiro Rodrigues

SBC/CO – Danilo Oliveira de Arruda

SBC/DF – José Roberto de Mello Barreto Filho

SBC/ES – Bruno Moulin Machado

SBC/GO – Aguinaldo Figueiredo Freitas Jr.

SBC/MA – Márcio Mesquita Barbosa

SBC/MG – José Carlos da Costa Zanon

SBC/MS – Delcio Gonçalves da Silva Junior

SBC/MT – Max Wagner de Lima

SBC/NNE – Claudine Maria Alves Feio

SBC/PA – Sônia Conde Cristino

SBC/PE – Paulo Sérgio Rodrigues Oliveira

SBC/PB – Miguel Pereira Ribeiro

SBC/PI – Wildson de Castro Gonçalves Filho

SBC/PR – Gerson Luiz Bredt Júnior

SBC/RJ (SOCERJ) – Ricardo Mourilhe Rocha

SBC/RN – Maria de Fátima Azevedo

SBC/RO (SOCERON) – João Roberto Gemelli

SBC/RS (SOCERGS) – Gustavo Glotz de Lima

SBC/SC – Maria Emilia Lueneberg

SBC/SE – Sergio Costa Tavares Filho

SBC/SP (SOCESP) – Ibraim Masciarelli Francisco Pinto

SBC/TO – Andrés Gustavo Sánchez

Presidentes dos Departamentos Especializados e Grupos de Estudos

SBC/DA – André Arpad Faludi

SBC/DCC – José Carlos Nicolau

SBC/DCC/CP – Maria Angélica Binotto

SBC/DCM – Elizabeth Regina Giunco Alexandre

SBC/DECAGE – José Maria Peixoto

SBC/DEIC – Luis Eduardo Paim Rohde

SBC/DERC – Salvador Manoel Serra

SBC/DFCVR – João Jackson Duarte

SBC/DHA – Eduardo Costa Duarte Barbosa

SBC/DIC – Samira Saady Morhy

SBCCV – Fabio Biscegli Jatene

SBHCI – Marcelo José de Carvalho Cantarelli

SOBRAC – Denise Tessariol Hachul

GAPO – Bruno Caramelli

GECC – Mauricio Wajngarten

GECESP – Daniel Jogaib Daher

GECETI – Gilson Soares Feitosa Filho

GECHOSP – Evandro Tinoco Mesquita

GECIP – Gisela Martina Bohns Meyer

GEEN – Andréa Maria Gomes Marinho Falcão

GECO – Roberto Kalil Filho

GECCABE – José Antônio Marin Neto

GECCG – Nelson Samesima

GEICPED – Estela Azeka

GEMCA – Álvaro Avezum Junior

GEMIC – Felix Jose Alvarez Ramires

GERCPM – Tales de Carvalho

GERTC – Marcello Zapparoli

GETAC – João David de Souza Neto

GEVAL – Luiz Francisco Cardoso

Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Volume 109, Nº 4, Outubro 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



Agonistas de Proteínas G e Bloqueadores da via NO/cGMP: Duas Fronteiras não Exploradas pelas Indústrias Farmacêuticas

G-Proteins Agonists and NO/cGMP Blockers: Unexplored Frontiers in the Pharmaceutical Industry

Paulo Roberto B. Evora

Departamento de Cirurgia e Anatomia - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, São Paulo, SP – Brasil

Há duas fronteiras terapêuticas ainda inexploradas sobre as quais a indústria farmacêutica deve esclarecer: 1) responder questões sobre a transdução do sinal das proteínas G para manter a liberação normal de NO e 2) bloquear a vasoplegia inflamatória resistente à ação de aminas, mediada pela superprodução de NO. É importante lembrar que dois prêmios Nobel estão envolvidos.

Proteínas G: potencial papel terapêutico

A liberação de óxido nítrico (NO) pode ocorrer por diferentes vias envolvendo proteínas G. A proteína Gi é responsável pela mediação dos efeitos inibitórios dos receptores nas vias adenilato ciclase e guanilato ciclase. Um estágio inicial da maioria das respostas mediadas por receptores é a ativação das proteínas G na membrana celular, alvo da modulação de uma variedade de eventos intracelulares. O papel das proteínas G na fisiopatologia do vasoespasmó após isquemia global e reperfusão ainda é questão de investigações. Sua participação foi documentada em um estudo comparativo do relaxamento vascular causado por estímulo com fluoreto de sódio, que produz respostas bifásicas nas artérias coronárias, humanas, bovinas e suínas, relaxamento dependente do endotélio e contração independente do endotélio. A disfunção das proteínas G no endotélio também foi indicada como responsável pela disfunção endotelial em condições de regeneração de células endoteliais após lesão, aterosclerose e vasoespasmó coronariano. A isquemia miocárdica e a reperfusão prejudicam seletivamente a liberação de NO mediada por receptor. No entanto, a capacidade de as células endoteliais produzirem NO ou gerarem relaxamento em resposta a agonistas dependentes de óxido não nítrico permanece intacta.^{1,2}

Em resumo: 1. As células endoteliais mantêm a capacidade de liberar NO com base na sua capacidade de receber o sinal de transdução através da sua membrana; 2. As proteínas G têm um papel fundamental na transdução do sinal; 3. Este paradigma é estendido a todas as doenças cardiovasculares vasotônicas que coexistem com a disfunção

plaquetária. Esses dados seriam altamente relevantes ao sugerir a pesquisa de drogas moduladoras de proteínas - G.

O "crosstalk" entre cGMP e cAMP é subestimado

Atualmente, o tratamento clínico da vasoplegia inflamatória associada à sepse ou anafilaxia é sintomática. Expande-se a volemia pela administração de fluidos e a baixa pressão arterial é gerenciada pela administração de inotrópicos positivos e vasoconstritores. No entanto, o choque circulatório é frequentemente refratário a altas concentrações de aminas.

Desde 1994, o bloqueio de guanilato ciclase pelo azul de metileno (AM) em choque distributivo tem sido objeto de estudo em nosso Laboratório de Função Endotelial e clinicamente utilizado pelo Grupo de Cirurgia Cardiovascular, ambos pertencentes à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP). Existem fortes evidências de que o AM, um inibidor da guanilato ciclase, seja uma opção terapêutica para o tratamento da síndrome vasoplégica. Com base em nossa experiência clínica e laboratorial, acumulada ao longo de 20 anos, alguns conceitos clássicos sobre o uso de AM nessa condição foram estabelecidos: 1) Os inibidores de heparina e da ECA são fatores de risco; 2) Nas doses recomendadas, o AM é considerado um medicamento seguro (a dose letal é de 40 mg/kg); 3) O AM não causa disfunção endotelial; 4) Os efeitos do AM aparecem apenas no caso de suprarregulação do óxido nítrico (NO); 5) O AM não é um vasoconstritor em si; ao bloquear o sistema GMPC, o AM "libera" o sistema AMPc por uma espécie de "conversação cruzada" (*crosstalk*), facilitando o efeito vasoconstritor da noradrenalina; 6) A dosagem mais utilizada é de 2 mg/kg de *bolus* intravenoso, seguida de infusão contínua, uma vez que a concentração plasmática diminui acentuadamente nos primeiros 40 minutos; 7) Existe uma possível "janela de oportunidade" para a eficácia do MB.³⁻⁵

Nesse contexto, surge uma questão principal: "O que podemos fazer quando o choque circulatório se torna refratário às medidas terapêuticas clássicas, incluindo administração de fluidos, inotrópicos e vasoconstritores? As respostas a esta questão estão atualmente limitadas à evidência acumulada em relação a três mecanismos vasoconstritores independentes do AMPc: 1) vasoconstrição dependente de cGMP/NO (a mais importante); 2) administração de vasopressina e; 3) vasoconstrição dependente da hiperpolarização. Por que essas alternativas terapêuticas nem sempre funcionam? "Acreditamos que existem, pelo menos, cinco aspectos relacionados a essa questão: 1) A não consideração de "diretrizes" ou de "medicina baseada em evidências" em relação às opções disponíveis de tratamentos

Palavras-chave

Proteínas de Ligação ao GTP; Células Endoteliais; Tecnologia Farmacêutica; Medicamentos de Referência.

Correspondência: Paulo Roberto B. Evora •

Rua Rui Barbosa, 367 apt.15. CEP 14015-120, Ribeirão Preto, SP – Brasil
E-mail: prbevora@gmail.com

DOI: 10.5935/abc.20170139

aceitos; 2) A falta de conhecimento dos diferentes mecanismos de vasodilatação; 3) a possibilidade de “crosstalk” entre os diferentes mecanismos de vasodilatação; 4) a atividade enzimática da guanilil ciclase solúvel (GCs) e; 5) o uso comum do AM como uma tentativa terapêutica “de resgate” ou “final”.⁶

Embora não existam estudos multicêntricos definitivos, o uso de AM atualmente, a opção única, mais segura e mais barata para o tratamento da síndrome vasoplégica na cirurgia cardíaca. Contudo, a polêmica sobre o AM atenua o problema real da disfunção endotelial vasoplégica, cujo bloqueio poderia ser alvo de outras drogas atuais além do AM.

No entanto, no âmbito de um editorial, deve-se considerar que não existe uma resposta simples às questões apresentadas acima, uma vez que existem múltiplos fatores

que influenciam no processo de decisão nos investimentos multimilionários. Mesmo considerando os benefícios clínicos reais e potenciais, é preciso considerar a situação da patente do produto e seu desenvolvimento, bem como o potencial de mercado presente e futuro. Ainda, segundo executivos da indústria farmacêutica, existe uma possível competição por financiamento que muitas vezes gera uma competição interna entre várias linhas de pesquisa.

Essas considerações seriam especulativas, mas, em nossa opinião, a indústria farmacêutica ainda nos deve explicações sobre: 1) perguntas sobre a transdução do sinal das proteínas G para manter a liberação de NO normal e; 2) bloqueio da vasoplegia inflamatória resistente a amins medida pela superprodução de NO. É importante lembrar que dois prêmios Nobel estão envolvidos (Figura 1).

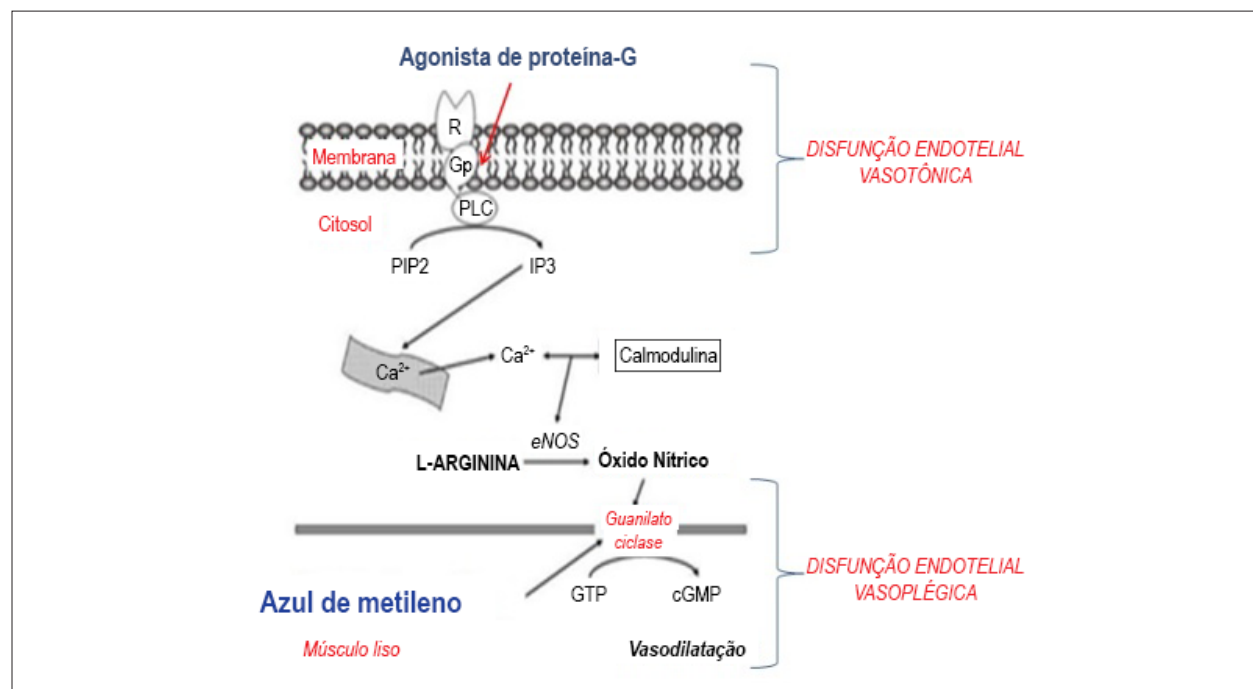


Figura 1 – A óxido nítrico sintase endotelial converte L-arginina em óxido nítrico que ativa a enzima guanilato ciclase responsável pela transformação de GTP em cGMP, que causa vasodilatação dependente do endotélio comumente associada ao choque circulatório mediado por receptores de membrana (Adaptado de Evora & Simon; *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007; 99: 306-313.)⁷

Referências

1. Evora PR, Pearson PJ, Schaff HV. Impaired endothelium-dependent relaxation after coronary reperfusion injury: evidence for G-protein dysfunction. *Ann Thorac Surg.* 1994;57(6):1550-6 PMID: 8010801
2. Evora PR, Nobre F. The role of G-proteins in the pathophysiology of the cardiovascular diseases. *Arq Bras Cardiol.* 1999;72(2):209-29. PMID: 10488580
3. Evora PR, Ribeiro PJ, Vicente WV, Reis CL, Rodrigues AJ, Menardi AC, Alves Junior L, Evora PM, Bassetto S. Methylene blue for vasoplegic syndrome treatment in heart surgery: fifteen years of questions, answers, doubts and certainties. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2009;24(3):279-88. PMID:20011872.
4. Evora PR, Alves Jr L, Ferreira CA, Menardi AC, Bassetto S, Rodrigues AJ, et al. Twenty years of vasoplegic syndrome treatment in heart surgery. *Methylene blue revised.* *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2015;30(1):84-92. Doi: 10.5935/1678-9741.20140115.
5. Evora PR, Rodrigues AJ, Vicente WV, Vicente YA, Bassetto S, Basile Filho A, et al. Is the cyclic GMP system underestimated by intensive care and emergency teams? *Med Hypotheses.* 2007;69(3):564-7. PMID: 17363182.
6. Calil I, Tineli RA, Vicente WV, Rodrigues AJ, Evora PR. The concept of crosstalk and its implications for cardiovascular function and disease. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88(1):e26-31 PMID: 17364108
7. Evora PR, Simon MR. Role of nitric oxide production in anaphylaxis and its relevance for the treatment of anaphylactic hypotension with methylene blue. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;99(4):306-13. Doi: 10.1016-1206(10)60545-5.

Impacto dos Balões de Eluição de Paclitaxel Comparados a Stents Farmacológicos de Segunda Geração para Reestenose Intra-Stent em uma População com Síndrome Coronária Aguda Primária

Impact of Paclitaxel-Eluting Balloons Compared to Second-Generation Drug-Eluting Stents for of In-Stent Restenosis in a Primarily Acute Coronary Syndrome Population

Guillaume Marquis-Gravel, Alexis Matteau, Brian J Potter, François Gobeil, Nicolas Noiseux, Louis-Mathieu Stevens, Samer Mansour

Centre Hospitalier de l'Université de Montréal

Resumo

Fundamento: O papel de balões farmacológicos (BFs) no tratamento de reestenose intra-stent (RIS) não está bem definido, particularmente em na síndrome coronária aguda (SCA).

Objetivo: Comparar desfechos clínicos do uso de BF com stents farmacológicos (SFs) de segunda geração no tratamento de RIS em uma população real com alta prevalência de SCA.

Métodos: Foi realizada uma análise retrospectiva de pacientes consecutivos com RIS tratados com um BF comparados a pacientes tratados com SF de segunda geração. O desfecho primário incluiu eventos cardiovasculares adversos importantes (morte por todas as causas, infarto do miocárdio não fatal, e revascularização da lesão alvo). As comparações foram realizadas pelo modelo proporcional de riscos de Cox ajustado e análise de Kaplan-Meier com log-rank.

Resultados: A coorte incluiu 91 pacientes tratados com BF e 89 pacientes tratados com um SF (75% com SCA). O tempo mediano de acompanhamento foi de 26 meses. Eventos cardiovasculares adversos importantes ocorreram em 33 pacientes (36%) no grupo BF, e em 17 (19%) no grupo SF (p log-rank = 0,02). Após ajuste multivariado, não houve diferença significativa entre os grupos (HR para BF = 1,45 [IC95%: 0,75-2,83]; p = 0,27). As taxas de mortalidade de 1 ano foram 11% com BF, e 3% com SF (p = 0,04; HR ajustado = 2,85 [IC95%: 0,98-8,32; p = 0,06).

Conclusão: Em uma população com alta prevalência de SCA, observou-se um aumento não significativo nas taxas de eventos cardiovasculares adversos importantes com o uso de BF comparado ao uso de SF de segunda geração para o tratamento de RIS, principalmente pelo aumento na taxa de mortalidade. É necessário um ensaio clínico controlado, randomizado, com poder estatístico adequado para confirmar esses achados. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(4):277-283)

Palavras-chave: Angioplastia com Balão; Stents Farmacológicos; Paclitaxel; Reestenose Coronária; Síndrome Coronariana Aguda.

Abstract

Background: The place of drug-eluting balloons (DEB) in the treatment of in-stent restenosis (ISR) is not well-defined, particularly in a population of all-comers with acute coronary syndromes (ACS).

Objective: Compare the clinical outcomes of DEB with second-generation drug-eluting stents (DES) for the treatment of ISR in a real-world population with a high proportion of ACS.

Methods: A retrospective analysis of consecutive patients with ISR treated with a DEB compared to patients treated with a second-generation DES was performed. The primary endpoint was a composite of major adverse cardiovascular events (MACE: all-cause death, non-fatal myocardial infarction, and target lesion revascularization). Comparisons were performed using Cox proportional hazards multivariate adjustment and Kaplan-Meier analysis with log-rank.

Results: The cohort included 91 patients treated with a DEB and 89 patients treated with a DES (74% ACS). Median follow-up was 26 months. MACE occurred in 33 patients (36%) in the DEB group, compared to 17 patients (19%) in the DES group (p log-rank = 0.02). After multivariate adjustment, there was no significant difference between the groups (HR for DEB = 1.45 [95%CI: 0.75-2.83]; p = 0.27). Mortality rates at 1 year were 11% with DEB, and 3% with DES (p = 0.04; adjusted HR = 2.85 [95%CI: 0.98-8.32]; p = 0.06).

Conclusion: In a population with a high proportion of ACS, a non-significant numerical signal towards increased rates of MACE with DEB compared to second-generation DES for the treatment of ISR was observed, mainly driven by a higher mortality rate. An adequately-powered randomized controlled trial is necessary to confirm these findings. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(4):277-283)

Keywords: Angioplasty, Balloon; Drug-Eluting Stents; Paclitaxel; Coronary Restenosis; Acute Coronary Syndrome.

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

Correspondência: Guillaume Marquis-Gravel •

5000, Bélanger. H1T1C8, Montreal

E-mail: guillaume.marquis.gravel@umontreal.ca

Artigo recebido em 12/12/2016, revisado em 30/05/2017, aceito em 30/05/2017

DOI: 10.5935/abc.20170142

Introdução

Stents farmacológicos (SFs) são considerados padrões na intervenção coronária percutânea para o tratamento de lesões de diferentes complexidades,^{1,2} indicações de revascularização,³⁻⁶ e categorias de pacientes.⁷ O tratamento com reestenose intra-stent (RIS) utilizando SFs tem melhor resultado em comparação aos stents metálicos (SMs) e angioplastia com balão.⁸⁻¹⁰ No entanto, não se sabe ao certo o impacto em longo prazo de se utilizar várias camadas de metal nas artérias coronárias.¹¹ Além disso, o uso de SFs requer terapia antiplaquetária dupla (TAPD), o que aumenta significativamente o risco de sangramento, especialmente em pacientes que requerem anticoagulação oral concomitante.¹² Finalmente, apesar de baixas taxas atuais, a trombose de stent consiste ainda em um evento adverso potencial desastroso após a implantação do SF.^{13,14}

Balões farmacológicos (BFs) são uma alternativa para a revascularização que evita o risco de trombose associado com a implantação de stent, e reduz o risco de reestenose associada com a angioplastia convencional com balão e SMs. O uso de um BF para o tratamento da RIS tem um forte padrão de custo-efetividade de um ano quando comparado ao SF, principalmente devido à redução nos custos associados à TAPD.¹⁵ Estudos anteriores sugeriram que não é necessária a liberação de medicamentos por meio de um stent para se prevenir RIS recorrente.^{16,17} Ainda, ensaios randomizados comparando balões de eluição de paclitaxel com SFs para o tratamento de RIS apresentaram resultados conflitantes em relação aos resultados angiográficos.¹⁸⁻²³ Tais estudos avaliaram resultados clínicos após o uso de SFs após RIS como um desfecho secundário, principalmente em pacientes com doença arterial coronariana estável, e utilizando principalmente SFs de primeira geração como terapia padrão para comparação. O objetivo deste estudo foi, assim, comparar o BF com o SF em termos de desfechos clínicos para o tratamento de RIS em uma população constituída majoritariamente de pacientes com síndrome coronária aguda (SCA).

Métodos

Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo, comparando pacientes consecutivos que se submeteram ao tratamento de RIS usando um balão de eluição de paclitaxel (Pantera LuxTM, Biotronik, Berlim, Alemanha) a uma amostra randomizada de pacientes tratados com SF de segunda geração, que constituiu o grupo controle (1:1) entre dezembro de 2009 e novembro de 2012 no Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), um hospital escola terciário no Canadá. A escolha de se utilizar BF ou SF foi feita a critério do cirurgião. A duração da TAPD baseou-se nas recomendações atuais para a indicação específica de revascularização. A TAPD foi prescrita por um mínimo de 3 meses após angioplastia com BF eletiva. O seguimento da angioplastia coronária foi realizado clinicamente. Os dados foram obtidos de registros médicos eletrônicos e impressos, complementados por entrevista por telefone. As angiografias coronárias foram revisadas por um único pesquisador.

O desfecho primário foi composto por uma combinação de eventos cardiovasculares adversos importantes, incluindo morte por qualquer causa, infarto do miocárdio não fatal, e

revascularização da lesão alvo no último dia de acompanhamento. Desfechos secundários incluíram trombose no dispositivo, e os componentes individuais do desfecho primário.

Os desfechos foram definidos seguindo-se as definições estabelecidas pelo *Academic Research Consortium*.²⁴ O protocolo foi aprovado pelo comitê de ética da instituição, em acordo com a Declaração de Helsinki, e foi obtida a dispensa do consentimento. O estudo foi realizado de acordo com as recomendações do STROBE.²⁵

Análises estatísticas

As variáveis contínuas foram apresentadas em mediana e intervalo interquartil (25-75%). As variáveis categóricas foram expressas em proporções. As comparações das características basais entre os grupos foram realizadas pelo teste chi-quadrado de Pearson para variáveis categóricas, e o teste de Kruskal-Wallis foi usado para as variáveis contínuas. Uma comparação não ajustada entre os grupos SF e BF foi realizada pelo teste de log-rank.

Um ano sem eventos cardiovasculares adversos importantes ou mortalidade foi comparado entre os grupos pelo teste do chi-quadrado de Pearson. A ausência de eventos cardiovasculares adversos importantes foi ilustrada por curvas de Kaplan-Meier. O modelo de regressão de Cox foi usado para avaliar o impacto do BF sobre os desfechos primários e secundários. As covariáveis incluídas no modelo multivariado basearam-se em uma combinação da seleção *stepwise backward* para identificar fatores de risco independentes para os eventos cardiovasculares adversos na coorte, e um conhecimento prévio dos preditores desses eventos (com inclusão dessas variáveis sendo ao modelo). A fim de se limitar o sobreajuste, a razão entre eventos e covariáveis foi mantida em um mínimo de 10. A partir das características basais e do procedimento, o processo de seleção *stepwise* foi usado com um critério de entrada e de permanência de 0,20 e 0,05, respectivamente. As análises de interação foram realizadas adicionando-se um termo de interação no mesmo modelo multivariado de Cox para avaliar a relação entre BF e eventos cardiovasculares adversos importantes nos seguintes subgrupos: comprimento (≥ 20 mm ou < 20 mm) e diâmetro (≥ 3 mm ou < 3 mm) de BF/SF, e indicação de revascularização (SCA ou angina estável). No grupo BF, as taxas de eventos cardiovasculares adversos importantes após tratamento de reestenose intra-SF e intra-SM foram comparadas usando o mesmo modelo multivariado como uma análise exploratória. Ao longo do estudo, um $p < 0,05$ bicaudal foi adotado como estatisticamente significativo. Análises estatísticas foram realizadas usando o SPSS[®] Statistics 20.0 (IBM[®], Armonk, NY).

Resultados

De dezembro de 2009 a novembro de 2012, os BFs foram usados em 100 pacientes, dos quais 91 (91%) possuíam dados de acompanhamento e foram incluídos nas análises. O grupo SF incluiu 89 pacientes tratados com 6 stents de liberação de zotarolimus (5 Endeavor[®] e 1 Resolute Integrity[®], Medtronic Vascular, Santa Rosa, CA, EUA) e 94 stents de everolimus (93 Xience VTM, Abbott Vascular, Santa Clara, CA, EUA; 1 Promus ElementTM, Boston Scientific, Natick, MA, EUA).

O tempo mediano de seguimento foi de 24 meses (intervalo interquartil: 15-32 meses) no grupo BF e 27 meses (intervalo interquartil: 20-33 meses) no grupo SF. As características basais de ambos os grupos estão apresentadas na Tabela 1. A SCA foi indicação de revascularização em 65 pacientes (71%) no grupo BF e em 69 pacientes (78%) no grupo SF ($p = 0,35$) (coorte total: 134 pacientes, 74%). Os dados do procedimento estão descritos na Tabela 2. Houve mais lesões focais e menos lesões oclusivas no grupo BF em comparação ao grupo SF ($p = 0,05$). Revascularização intra-SF (em comparação à revascularização intra-SM) foi mais frequente no grupo BF ($p = 0,01$). O preparo da lesão usando um balão com lâminas (*cutting balloon*) foi mais frequente no grupo BF (19% versus 2%; $p < 0,001$), e a pressão de inflação máxima foi mais alta no grupo BF (mediana: 16 atm versus 14 atm; $p = 0,03$).

O desfecho primário ocorreu em 33 pacientes (36%) no grupo BF, comparado a 17 pacientes no grupo SF (p log-rank não ajustado = 0,02). No período de um ano, eventos cardiovasculares adversos importantes ocorreram em 18 (23%) e 10 (12%) pacientes nos grupos BF e SF, respectivamente ($p = 0,06$, teste do chi-quadrado de Pearson). Ausência de eventos cardiovasculares adversos no seguimento está ilustrada na Figura 1. As covariáveis incluídas no modelo multivariado final foram idade, índice de massa corporal, diabetes, doença renal crônica grau $\geq 3^a$ (definida como *clearance* de creatinina < 60 mL/min de acordo com a fórmula Cockcroft-Gault), e SCA (versus angina estável) como indicação de revascularização. Após ajuste multivariado, não foi observada diferença nas taxas de eventos cardíacos adversos importantes entre os grupos [HR ajustado para BF = 1,45 (IC95%: 0,75-2,83); $p = 0,27$] (Figura 2). Os desfechos secundários são apresentados na Tabela 3. Dois óbitos intra-hospitalares ocorreram em cada grupo. As taxas de mortalidade em um ano foram de 11% (10 pacientes) e 3% (3 pacientes), nos grupos BF e SF, respectivamente

($p = 0,04$ chi-quadrado de Pearson). Apesar de numericamente mais alta no grupo BF, a mortalidade por todas as causas no acompanhamento (23% versus 7%) não foi significativamente diferente após o ajuste multivariado (HR ajustado = 2,85/ $p = 0,06$). Taxas de revascularização da lesão alvo de um ano foram 6% (5 pacientes) e 5% (4 pacientes), respectivamente ($p = 0,75$, chi quadrado de Pearson). No grupo BF, não houve diferença significativa entre RIS-SM e RIS-SF [HR ajustado = 0,90 (IC95%: 0.37-2.20, $p = 0,82$), em termos de eventos cardiovasculares adversos importantes.

Não houve mudança do efeito do BF sobre a ocorrência de eventos cardiovasculares adversos importantes para diâmetro BF/SF (< 3 mm versus ≥ 3 mm) ($p = 0,92$ para interação), comprimento BF/SF (< 20 mm versus ≥ 20 mm) ($p = 0,77$ para interação) ou SCA como indicação para revascularização ($p = 0,45$ para interação).

Discussão

No presente estudo, na avaliação de desfechos clínicos em uma população com SCA, observamos que a RIS tratada com balão de eluição de paclitaxel, comparada com SF de segunda geração, além de não mostrar uma diferença significativa na taxa global de eventos cardiovasculares adversos após ajuste, pode estar associada com taxa de mortalidade por todas as causas mais elevada. Este estudo foi delineado como uma análise exploratória de uma população real, e não é capaz de provar a superioridade clínica ou a não inferioridade do BF comparado ao SF para RIS. Dada a escassez de dados sobre desfechos clínicos do BF em comparação à prática atual padrão para essa indicação, nós procuramos contribuir à literatura atual fornecendo dados clínicos comparativos sobre o uso de BF e SF de segunda geração em uma situação real. Pontos fortes da análise incluem uma ampla coorte, a

Tabela 1 – Características basais

	Balão de eluição de medicamento (n = 91)	Stent de eluição de medicamento (n = 89)	Valor de p
Idade (anos)	66 (59-71)	66 (56-74)	0,89
Mulheres	21 (23%)	24 (27%)	0,55
Índice de massa corporal (kg/m ²)	28 (26-34)	27 (24-30)	0,01
Diabetes	43 (47%)	33 (39%)	0,29
Hipertensão	80 (89%)	72 (84%)	0,32
Dislipidemia	86 (97%)	81 (93%)	0,29
Infarto prévio /AIT	11 (13%)	11 (13%)	0,95
Doença renal crônica	22 (28%)	26 (33%)	0,46
CABG prévio	26 (29%)	17 (20%)	0,14
Indicação			0,37
Angina estável	26 (29%)	20 (23%)	
Angina instável	36 (40%)	37 (42%)	
NSTEMI	26 (29%)	24 (27%)	
STEMI	3 (3%)	8 (9%)	

AIT: ataque isquêmico transitório; CABG: cirurgia de bypass da artéria coronária; NSTEMI: infarto agudo do miocárdio sem supradesnívelamento do segmento ST; STEMI: infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST.

Tabela 2 – Características do procedimento

	Balão de eluição de medicamento (n = 91)	Stent de eluição de medicamento (n = 89)	Valor de p
Local de acesso			0,64
Radial	55 (60%)	59 (67%)	
Femoral	34 (37%)	28 (32%)	
Radial + femoral	1 (1%)	0 (0%)	
Braquial	1 (1%)	1 (1%)	
Região coronária			0,31
Artéria coronária esquerda	3 (3%)	4 (5%)	
Coronária esquerda descendente	28 (31%)	29 (33%)	
Artéria circunflexa	27 (30%)	16 (18%)	
Artéria coronária direita	33 (36%)	40 (45%)	
RIS-S	55 (66%)	28 (42%)	0,01
RIS Intra-CABG	10 (11%)	8 (9%)	0,66
Padrão da RIS			0,01
Focal	52 (61%)	40 (46%)	
Difusa	26 (31%)	25 (29%)	
Proliferativa	4 (5%)	4 (5%)	
Oclusiva	3 (4%)	18 (21%)	
Procedimentos adjuntos			
Aterectomia rotacional	0 (0%)	1 (1%)	0,33
Trombectomia	3 (3%)	7 (8%)	0,18
Balão com lâminas (<i>cutting balloon</i>)	17 (20%)	2 (2%)	< 0,01
Diâmetro balão/ <i>stent</i> (mm)	3.00 (3.00-3.50)	3.00 (2.75-3.50)	0,61
Comprimento balão/ <i>stent</i> (mm)	20 (20-30)	28 (18-30)	< 0,01
Pressão de inflação máxima (atm)	16 (12-19)	14 (12-16)	0,03

SF: *stent farmacológico*; RIS: *reestenose intra-stent*; CABG: *cirurgia de bypass da artéria coronária*

maioria com SCA, e uso de SF de segunda geração como comparativo, ambos refletindo uma prática clínica atual mais precisa em comparação a estudos prévios.^{18,19,21} Os resultados do presente estudo são relevantes para a otimização no cuidado do paciente, uma vez que ainda existe preocupação sobre o uso de SF para o tratamento de RIS, apesar de sua eficácia comprovada em curto prazo.

A eficácia angiográfica do BF em comparação ao SF de primeira geração foi previamente demonstrada.¹⁸⁻²¹ Contudo, o ensaio clínico randomizado RIBS IV mostrou que *stents* de everolimus estavam associados com melhores resultados angiográficos em comparação ao BF SeQuent® Please para o tratamento de RIS-SF.²² Em estudos sobre RIS-SF, os eventos clínicos foram relatados como desfechos secundários. Além disso, somente uma minoria dos pacientes apresentaram SCA nesses estudos, e nenhum deles incluiu pacientes com infarto agudo do miocárdio. No ensaio ISAR-DESIRE-3, as taxas de eventos cardiovasculares adversos importantes (23,5%) no grupo BF em um ano foram comparáveis às taxas em nossa coorte (23%).²⁰ No presente estudo, a taxa de mortalidade no grupo BF em um ano

(11%) foi maior que no estudo ensaio ISAR-DESIRE-3 (2,2%), sugerindo a possibilidade de nossa coorte haver representado uma população em maior risco. Tal hipótese é reforçada pelo aumento em quatro vezes nas taxas de SCA em nossa coorte (77%) comparada ao estudo ISAR-DESIRE-3. No estudo PEPCAD-II, diferente de nossos achados, houve uma forte tendência a baixas taxas de eventos cardiovasculares adversos importantes no grupo BF em comparação ao *stent* de paclitaxel (9% versus 22%, respectivamente; $p = 0,08$).²¹ No entanto, nesse estudo, além de o grupo BF ter sido comparado a SF de primeira geração, houve somente 5 mortes, sugerindo, mais uma vez, uma população em menor risco que a população em nosso estudo.²¹ Em estudos prévios (exceto para RIBS IV), foi utilizado SF de primeira geração como comparativo, o que pode explicar ao menos em parte, por que a inferioridade do BF indicada em nossos achados não ter sido observada em estudos anteriores.^{18,19,21,23} Pacientes com SCA podem ainda beneficiarem-se mais de SF de segunda geração que BF para o tratamento de RIS, uma vez que o meio pró-trombótico e inflamatório local e sistêmico da SCA pode não ser adequado para o uso de BF; mas essa hipótese precisa ser confirmada.

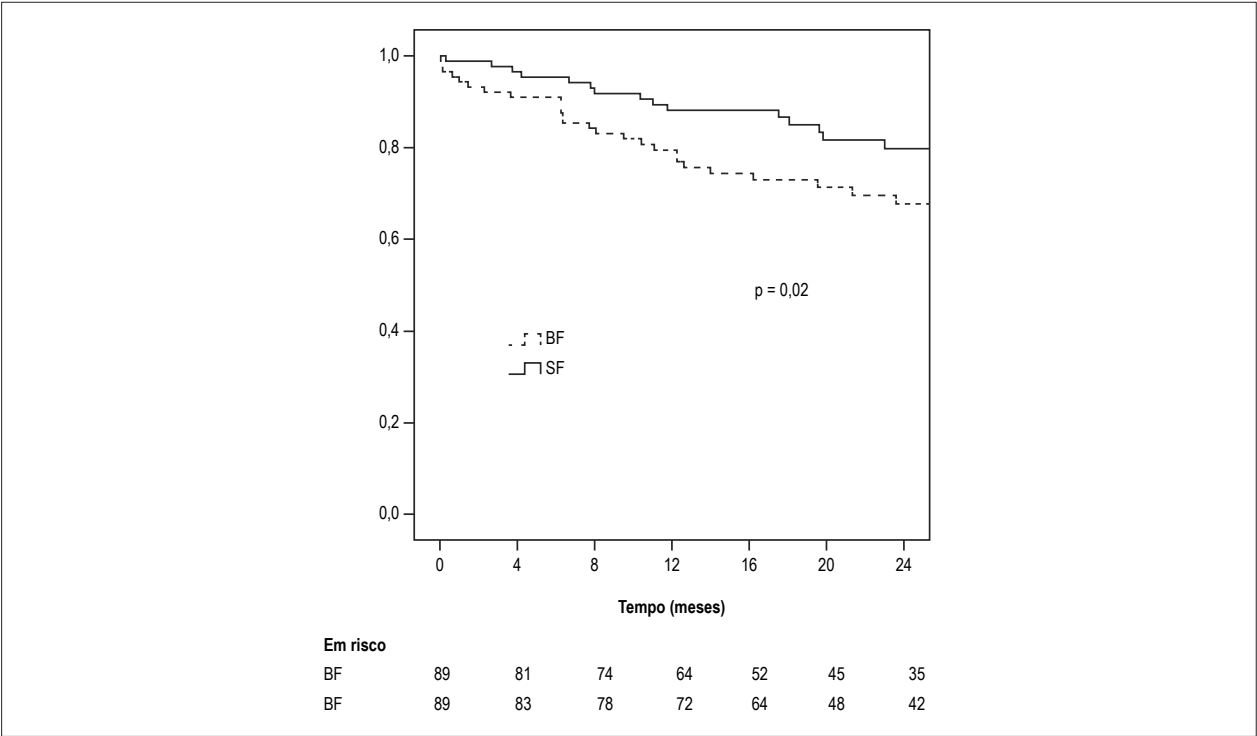


Figura 1 – Tempo livre não ajustado de eventos cardiovasculares adversos importantes. BF: balão farmacológico; SF: stent farmacológico.

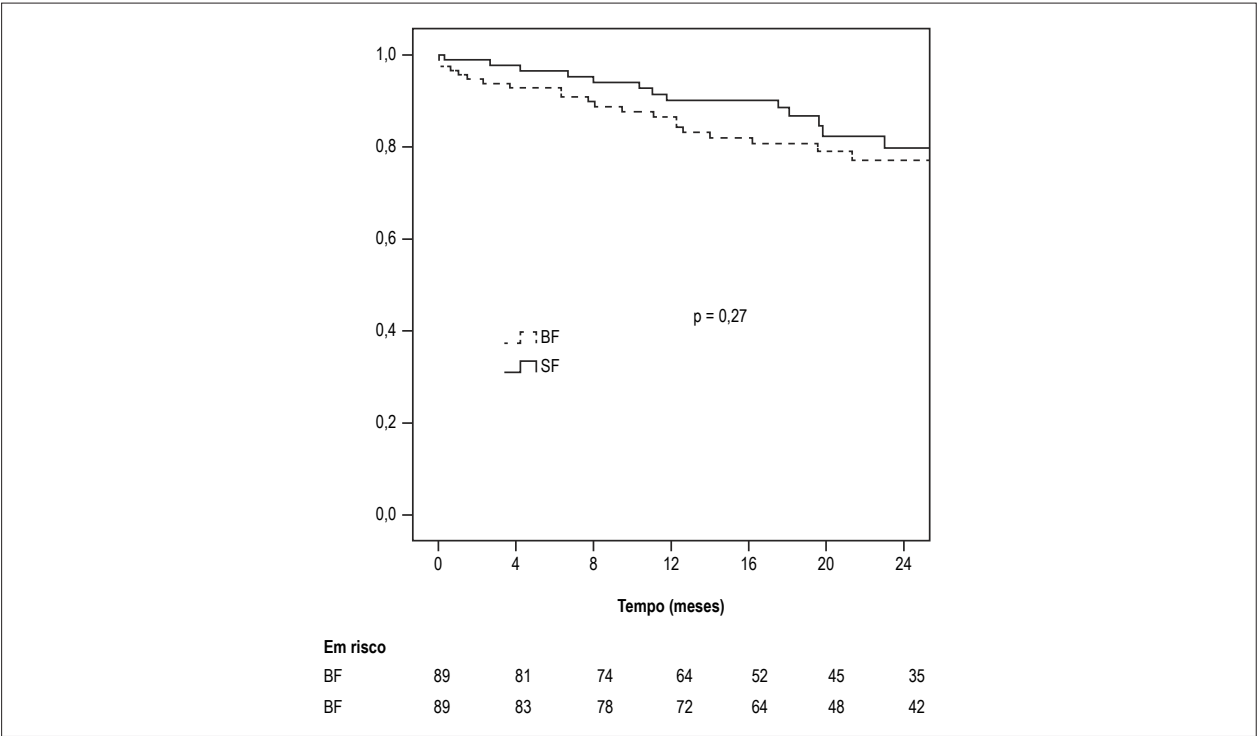


Figura 2 – Análise dos eventos cardiovasculares adversos importantes pelo modelo de riscos proporcionais de Cox ajustado. BF: balão farmacológico; SF: stent farmacológico.

Tabela 3 – Desfechos primários e secundários após tratamento com reestenose intra-stent

	Balão de eluição de medicamento (n = 91)	Stent de eluição de medicamento (n = 89)	Hazards ratio* ajustado (intervalo de confiança de 95%)	Valor de p
Eventos cardiovasculares adversos importantes [#]	36%	19%	1,45 (0,75-2,83)	0,27
Morte por todas as causas	23%	7%	2,85 (0,98-8,32)	0,06
Infarto do miocárdio não fatal	9%	6%	1,40 (0,43-4,6)	0,58
Revascularização da lesão alvo	10%	8%	1,29 (0,44-3,76)	0,64
Reestenose binária	13%	9%	1,03 (0,37-2,88)	0,95
Trombose na lesão	1%	0%	78,96 (N/A)	0,67
Revascularização por todas as causas	24%	16%	1,23 (0,57-2,63)	0,60

*Modelo de riscos proporcionais de Cox ajustado, incluindo idade, índice de massa corporal, diabetes, doença renal crônica, e síndrome coronária aguda como indicação de revascularização.

Limitações da presente análise incluem a não randomização, a realização do estudo em um único centro, e o delineamento retrospectivo. É provável a ocorrência de vieses e, enquanto que o modelo multivariado parece ter controlado os fatores de confusão conhecidos, ainda podem ter restado fatores de confusão não medidos. Além disso, o poder do modelo ainda não foi adequadamente testado para detectar diferenças em desfechos clínicos raros, como no caso de trombose em dispositivos. No entanto, o tamanho da amostra deste estudo foi similar a de estudos clínicos anteriores sobre BF no tratamento de RIS.^{16-19,21,23} Ainda, nossa análise não incluiu informações sobre a duração da TAPD após a angioplastia com RIS. Estudos futuros devem abordar a eficácia do BF na SCA, e definir a prática clínica em relação à TAPD após BF, uma vez que a duração da TAPD e seus custos e complicações associados podem ser fatores determinantes na equiplência terapêutica entre o uso de BF e SF.

Conclusão

O presente estudo mostrou que, em uma população com alta prevalência de SCA, um aumento numérico não significativo nos eventos cardiovasculares adversos importantes foi observado com o uso de BF no tratamento de RIS em comparação a SB de segunda geração. Tal resultado foi observado mediante uma tendência preocupante de maior

mortalidade com o uso de BF. É fundamental a confirmação desses resultados por meio de um ensaio clínico randomizado em uma população com SCA, com poder estatístico adequado, para esclarecer o papel do BF na cardiologia intervencionista.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Marquis-Gravel G, Matteau A, Potter BJ, Mansour S; Obtenção de dados: Marquis-Gravel G; Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Marquis-Gravel G, Matteau A, Potter BJ, Gobeil F, Noiseux N, Louis-Mathieu S, Mansour S; Análise estatística: Marquis-Gravel G, Potter BJ, Mansour S; Redação do manuscrito: Marquis-Gravel G, Mansour S.

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

- Dawkins K, Grube E, Guagliumi G, Banning AP, Zmudka K, Colombo A, et al; TAXUS VI Investigators. Clinical efficacy of polymer-based paclitaxel-eluting stents in the treatment of complex, long coronary artery lesions from a multicenter, randomized trial: support for the use of drug-eluting stents in contemporary clinical practice. *Circulation*. 2005;112(21):3306-13. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.552190.
- Schampaert E, Cohen EA, Schlüter M, Reeves F, Traboulsi M, Title LM, et al; C-SIRIUS Investigators. The Canadian study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS). *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(6):1110-5. doi: 10.1016/j.jacc.2004.01.024.
- Stone G, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, et al; TAXUS-IV Investigators. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2004;350(3):221-31. doi: 10.1056/NEJMoa032441.
- Kalesan B, Pilgrim T, Heinemann K, Räber L, Stefanini GG, Valgimigli M, et al. Comparison of drug-eluting stents with bare metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33(8):977-87. doi: 10.1093/eurheartj/ehs036.
- Spaulding C, Henry P, Teiger E, Beatt K, Bramucci E, Carrié D, et al; TYPHOON Investigators. Sirolimus-eluting versus uncoated stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;355(11):1093-104. doi: 10.1056/NEJMoa062006.

6. DeBruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z, et al; FAME 2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2012;367(11):991-1001. doi: 10.1056/NEJMoa1205361.
7. Berry C, Tardif JC, Bourassa MG. Coronary heart disease in patients with diabetes: part II: recent advances in coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(6):643-56. doi: 10.1016/j.jacc.2006.09.045.
8. Alfonso F, Perez-Vizcaino MJ, Hernandez R, Bethencourt A, Martí V, López-Minguez JR, et al; RIBS-II Investigators. A randomized comparison of sirolimus-eluting stent with balloon angioplasty on patients with in-stent restenosis: results of the Restenosis Intra-stent: Balloon Angioplasty Versus Elective Sirolimus-Eluting Stenting (RIBS-II) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(11):2152-60. doi: 10.1016/j.jacc.2005.10.078.
9. Alfonso F, Perez-Vizcaino MJ, Hernandez R, Fernandez C, Escaned J, López-Minguez JR, et al; Restenosis Intra-Stent: Balloon Angioplasty Versus Elective Stent Implantation (RIBS-I) and Restenosis Intra-Stent: Balloon Angioplasty Versus Elective Sirolimus-Eluting Stenting (RIBS-II) Investigators. Sirolimus-eluting stents versus bare-metal stents in patients with in-stent restenosis: results of a pooled analysis of two randomized studies. *Cath Cardiovasc Interv*. 2008;72(4):459-67. doi: 10.1002/ccd.21694.
10. Kastrati A, Mehilli J, vonBeckerath N, Dibra A, Hausleiter J, Pache J, et al; ISAR-DESIRE Study Investigators. Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;293(2):165-71. doi: 10.1001/jama.293.2.165.
11. Alfonso F, García J, Pérez-Vizcaino MJ, Hernando L, Hernandez R, Escaned J, et al. New stent implantation for recurrences after stenting for in-stent restenosis. Implication of a third metal layer in human coronary arteries. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(11):1036-8. doi: 10.1016/j.jacc.2009.04.082.
12. Dewilde W, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, et al; WOEST study investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2013;381(9872):1107-15. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62177-1.
13. Palmerini T, Kirtane AJ, Serruys PW, Smits PC, Kedhi E, Kereiakes D, et al. Stent thrombosis with everolimus-eluting stents: meta-analysis of comparative randomized controlled trials. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5(3):357-64. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.967083.
14. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA*. 2005;293(17):2126-30. doi: 10.1001/jama.293.17.2126.
15. Bonaventura K, Leber AW, Sohns C, Roser M, Boldt LH, Kleber FX, et al. Cost-effectiveness of paclitaxel-coated balloon angioplasty and paclitaxel-eluting stent implantation for treatment of coronary in-stent restenosis in patients with stable coronary artery disease. *Clin Res Cardiol*. 2012;101(7):573-84. doi: 10.1007/s00392-012-0428-2.
16. Scheller B, Clever YP, Kelsch B, Hehrlein C, Bocks W, Rutsch W, et al. Long-term follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5(3):323-30. doi: 10.1016/j.jcin.2012.01.008.
17. Scheller B, Hehrlein C, Bocks W, Rutsch W, Haghi D, Dietz U, et al. Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *N Engl J Med*. 2006;355(20):2113-24. doi: 10.1056/NEJMoa061254.
18. Byrne R, Neumann FJ, Mehili J, Pinieck S, Wolff B, Tiroch K, et al; ISAR-DESIRE 3 investigators. Paclitaxel-eluting balloons, paclitaxel-eluting stents, and balloon angioplasty in patients with restenosis after implantation of a drug-eluting stent (ISAR-DESIRE 3): a randomised, open-label trial. *Lancet*. 2013;381(9865):461-7. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61964-3.
19. Xu B, Gao R, Wang J, Yang Y, Chen S, Liu B, et al; PEPACAD China ISR Trial Investigators. A prospective, multicenter, randomized trial of paclitaxel-coated balloon versus paclitaxel-eluting stent for the treatment of DES in-stent restenosis: results from the PEPACAD China ISR trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;7(2):204-11. doi: 10.1016/j.jcin.2013.08.011.
20. Kufner S, Cassese S, Valeskini M, Neumann FJ, Schulz-Schüpke S, Hoppmann P, et al; ISAR-DESIRE 3 Investigators. Long-term efficacy and safety of paclitaxel-eluting balloon for the treatment of drug-eluting stent restenosis: 3-year results of a randomized controlled trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(7):877-84. doi: 10.1016/j.jcin.2015.01.031.
21. Unverdorben M, Vallbracht C, Cremers B, Heuer H, Hengstenberg C, Maikowski C, et al. Paclitaxel-coated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis. *Circulation*. 2009;119(23):2986-94. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.839282.
22. Alfonso F, Pérez-Vizcaino MJ, Cárdenas A, García del Blanco B, García-Touchard A, López-Minguez JR, et al; RIBS IV Study Investigators (under auspices of Interventional Cardiology Working Group of Spanish Society of Cardiology). A prospective randomized trial of drug-eluting balloons versus everolimus-eluting stents in patients with in-stent restenosis of drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(1):23-33. doi: 10.1016/j.jacc.2015.04.063.
23. Alfonso F, Pérez-Vizcaino MJ, Cardenas A, García Del Blanco B, Seidelberger B, Iñiguez A, et al; RIBS V Study Investigators, under the auspices of the Working Group on Interventional Cardiology of the Spanish Society of Cardiology. A randomized comparison of drug-eluting balloon versus everolimus-eluting stent in patients with bare-metal stent in-stent restenosis: the RIBS V clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(14):1378-86. doi: 10.1016/j.jacc.2013.12.006.
24. Cutlip D, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, et al; Academic Research Consortium. Clinical endpoints in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*. 2007;115(17):2344-51. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.685313.
25. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet*. 2007;370(9596):1453-7. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61602-X.

Episódios de Taquicardia Ventricular não Sustentada Predizem Futura Hospitalização em Receptores de CDI com Insuficiência Cardíaca

Non-Sustained Ventricular Tachycardia Episodes Predict Future Hospitalization in ICD Recipients with Heart Failure

Fatih Mehmet Uçar, Mustafa Adem Yilmaztepe, Gökay Taylan, Meryem Aktoz

Trakya University Hospital - Department of Cardiology, Turquia

Resumo

Fundamentos: A terapia de cardioversor-desfibrilador implantável (CDI) é bem conhecida por reduzir a mortalidade em pacientes selecionados com insuficiência cardíaca (IC).

Objetivo: Investigar se os episódios monitorados de taquicardia ventricular não sustentada (TVNS) poderiam prever futuras hospitalizações por IC em receptores de CDI com IC.

Métodos: Examinamos 104 receptores da CDI (idade média: $60 \pm 10,1$ anos, 80,8% do sexo masculino) com IC que foram encaminhados para o nosso ambulatório para acompanhamento do dispositivo. Após a interrogação do dispositivo, os pacientes foram divididos em grupos positivo e negativo de TVNS. O desfecho primário foi a taxa de hospitalização nos próximos 6 meses após a avaliação inicial do CID.

Resultados: A avaliação do dispositivo demonstrou pelo menos um episódio de TVNS monitorado em 50 dos 104 pacientes. Como esperado, não foi necessária terapia de dispositivo (choque ou anti-taquicardia) para tais episódios. Aos 6 meses, 24 pacientes foram hospitalizados por insuficiência cardíaca descompensada aguda. A taxa de hospitalização foi significativamente menor na TVNS negativa em relação ao grupo positivo (38% contra 62%; Razão de risco ajustada [RR] 0,166; IC 95%: 0,056 a 0,492; $p = 0,01$).

Conclusões: Os episódios de TVNS monitorados em gravações de CDI podem servir como preditores de hospitalizações futuras por insuficiência cardíaca em receptores CDI com IC sugerindo otimização de modalidades terapêuticas nesses pacientes, além de uma estreita supervisão no cenário clínico. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(4):284-289)

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca, Taquicardia Ventricular, Desfibriladores Implantáveis, Hospitalização.

Abstract

Background: Implantable cardioverter-defibrillator (ICD) therapy is well known to reduce mortality in selected patients with heart failure (HF).

Objective: To investigate whether monitored episodes of non-sustained ventricular tachycardia (NSVT) might predict future HF hospitalizations in ICD recipients with HF.

Methods: We examined 104 ICD recipients (mean age: 60 ± 10.1 years, 80.8 % male) with HF who were referred to our outpatient clinic for device follow-up. After device interrogation, patients were divided into NSVT positive and negative groups. The primary endpoint was the rate of hospitalization within the next 6 months after initial ICD evaluation.

Results: Device evaluation demonstrated at least one episode of monitored NSVT in 50 out of 104 patients. As expected, no device therapy (shock or anti-tachycardia) was needed for such episodes. At 6 months, 24 patients were hospitalized due to acute decompensated HF. Hospitalization rate was significantly lower in the NSVT negative as compared with positive groups (38% versus 62%; adjusted hazard ratio [HR] 0.166 ; 95% CI 0.056 to 0.492; $p = 0.01$).

Conclusions: Monitored NSVT bouts in ICD recordings may serve as a predictor of future HF hospitalizations in ICD recipients with HF suggesting optimization of therapeutic modalities in these patients along with a close supervision in the clinical setting. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(4):284-289)

Keywords: Heart Failure; Tachycardia, Ventricular; Defibrillators, Implantable; Hospitalization.

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

Correspondência: Fatih Mehmet Uçar •

Trakya University Hospital Department of Cardiology - Balcan campus Edirne/Turkey. Postal code: 22060

E-mail: dr_fmucar@hotmail.com, fmehmetucar@trakya.edu.tr

Artigo recebido em 04/10/2016, revisado em 17/07/2017, aceito em 24/07/2017

DOI: 10.5935/abc.20170141

Introdução

O cardioversor desfibrilador implantável (CDI) tem sido considerado o pilar da prevenção de morte cardíaca súbita (MCS) em pacientes com insuficiência cardíaca e reduz significativamente a mortalidade global nestes pacientes.^{1,2} Na prática clínica, a diminuição das re-hospitalizações em um dado paciente com insuficiência cardíaca serve como preditor de desfecho favorável e pode também refletir a otimização da estratégia terapêutica. Consistentemente com esta noção, foi sugerido que a terapia de CDI estava associada com menores taxas de readmissão de IC.³

A taquicardia ventricular não sustentada (TVNS) tem sido um dos desafios mais comuns em cardiologia clínica. Geralmente é definida como três ou mais batimentos consecutivos abaixo do nódulo atrioventricular com uma frequência > 120 BE / min e durando menos de 30 s.^{4,5} O CDI representa tratamento assim como opções de monitorização para TVNS. A TVNS está associada com um risco aumentado de taquiarritmia sustentada⁵ e é também um fator de risco para MSC em pacientes com disfunção ventricular esquerda e cardiomiopatia hipertrófica.⁶⁻⁸ Em outras palavras, a TVNS é um achado comum no monitoramento Holter de pacientes com insuficiência cardíaca e está associada com mau resultado.⁹ Este estudo tem como objetivo investigar o impacto potencial de episódios de TVNS na futura incidência de hospitalizações por insuficiência cardíaca entre receptores de CDI com IC.

Métodos

População do estudo e inscrição

Este estudo observacional, prospectivo foi realizado entre novembro de 2015 e maio 2016 na Clínica Cardiológica do Hospital Universitário de Trakya em Edirne, Turquia. Os registros de CID contêm dados coletados entre a avaliação do índice anterior e o dia atual. O anterior estudo de seguimento de pacientes com CDI foi realizado 6 meses antes do início do dia de estudo. A TVNS foi definida na área monitorada de CID como 4 ou mais batimentos consecutivos abaixo do nódulo atrioventricular a uma taxa > 167 batimentos por minuto e mais curto que 16 batimentos (Figura 1). Pacientes que tiveram episódios de TVNS foram definidos como grupo I e aqueles que não tiveram episódios de arritmia foram definidos como grupo II.

Pacientes com insuficiência cardíaca descompensada no momento da inscrição, fibrilação atrial ou flutter, patologia valvular primária, doença pulmonar obstrutiva crônica avançada, infecção recente, malignidade, discrasias sanguíneas, doenças autoimunes ou inflamatórias, insuficiência renal e insuficiência hepática foram excluídos do estudo. Além disso, para as arritmias ventriculares e arritmias supraventriculares discriminantes mais precisamente, apenas pacientes com CDI de dupla câmara foram selecionados e os pacientes que recebiam qualquer terapêutica com CDI (choque ou ATP) ou de TV monitorada (133-167 bpm) foram excluídos.

Foram coletados dados incluindo idade, sexo, diabetes mellitus, hipertensão e hiperlipidemia. A definição de HT foi um valor de pressão arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg

e/ou valor da pressão diastólica ≥ 90 mmHg, pelo menos, > 2 PAS medições ou estar em tratamento anti-hipertensivo.¹⁰ A definição de DM considerou um valor de açúcar no sangue ≥ 126 mg / dL (7,0 mmol / l) em jejum ou estar em tratamento antidiabético¹¹ enquanto a hiperlipidemia baseou-se na presença de colesterol no sangue de ≥ 200 mg/dL ou o nível de triglicerídeos ≥ 150 mg/dl em jejum. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética local e foi implementado em plena conformidade com a Declaração de Helsinque, em pesquisa com seres humanos. Todos os indivíduos deram seu consentimento informado para participar.

Monitoramento e coleta de dados

A interrogação do desfibrilador cardíaco implantável foi realizada no começo do estudo. Todas as zonas do ICD eram como VT (167-200 bpm) com discriminadores e VF (> 200 bpm). A TV padrão foi definida como um intervalo do ciclo de taquicardia sustentada que varia entre 300 e 360 ms. A FV foi definida quando o intervalo do ciclo era mais curto do que 300 ms. A TVNS foi definida como uma taquicardia complexa de ritmo regular, com duração de quatro ou mais batidas, maior taxa do que 167 bpm e menor que 16 batimentos. Dois eletrofisiologistas independentes cegos para o desenho do estudo realizaram interrogatórios do CDI, revisaram e classificaram os episódios de arritmia. Quando não houve consenso, um terceiro médico foi incluído, e o julgamento final foi com base na decisão da maioria.

No ato da inscrição, foi anotada uma história detalhada do paciente e da medicação. A ecocardiografia foi realizada para a avaliação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, e os resultados do controle do dispositivo foram coletados na unidade de seguimento do CDI. Visitas clínicas de acompanhamento foram agendadas a cada mês. Em cada visita de acompanhamento, o mesmo médico cego para a causa da apresentação do paciente avaliou sinais e sintomas de piora da IC por auscultação e exame de edema nas pernas e veia jugular distendida. Uma radiografia de tórax foi feita para sinais de congestão pulmonar e, quando foi suspeita descompensação cardíaca, o paciente foi admitido no hospital.

Análise estatística

As variáveis contínuas são expressas como média (desvio padrão), se a distribuição era normal e como mediana (gama interquartil), se a distribuição era anormal. A distribuição normal para as variáveis contínuas foi confirmada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis categóricas são expressas como números e percentagens. Teste χ^2 ou exato de Fisher foi realizado para comparar as variáveis categóricas. Teste t de Student não pareado ou teste de Mann-Whitney foi usado para variáveis contínuas, conforme o caso. Análise de regressão de Cox foi utilizado para avaliar a relação entre variáveis e episódios de TVNS. Os resultados da análise de Cox foram apresentados na forma de razões de risco (RR) e intervalos de confiança de 95% (IC). A análise da curva característica do receptor foi utilizada para determinar os níveis ótimos de corte dos episódios de TVNS para prever a admissão hospitalar. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando SPSS versão 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). Um valor de p de 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

Sem TV-NS		Com TV-NS	
Tratada		Tratada	
VF	0	VF	0
FVT (off)		FVT (off)	
VT	0	VT	0
		AT/AF (Monitor)	
Monitorada		Monitorada	
VT (133-167 bpm)	0	VT (133-167 bpm)	0
VT-NS (> 4 beats, > 167 bpm)	0	VT-NS (> 4 beats, > 167 bpm)	2
SVT: VT/VF Rx Withheld	0	SVT: VT/VF Rx Withheld	0
AT/AF	0	AT/AF	0

Figura 1 – Definição de TVNS positiva e negativa para registro de CDI.

Resultados

Episódios de TVNS foram observados em 50 dos 104 pacientes (48%) na avaliação inicial do CDI. A população em estudo foi dividida em dois respectivos subconjuntos de um episódio de TVNS existente (Grupo I: 54 pacientes com TVNS e Grupo II: 50 pacientes sem TVNS). As características de linha de base da população do estudo estão apresentadas na Tabela 1. As características da linha de base foram semelhantes entre os dois grupos. Os resultados dos parâmetros hematológicos e bioquímicos estão listados na Tabela 2. Os parâmetros laboratoriais também foram comparáveis entre os grupos.

Seis meses após o interrogatório inicial do CDI, 24 pacientes foram eventualmente internados por IC descompensada. A hospitalização foi significativamente menor no grupo de TVNS negativa em relação ao grupo positivo (38% versus 62%, ajustado por razão de risco [RR] 0.166, IC de 95%: 0.056-0.492; $p = 0.01$). Os pacientes foram readmitidos por IC mais frequentemente no primeiro mês em comparação com os meses seguintes. No total, 10 dos 24 pacientes hospitalizados foram admitidos no primeiro mês. Além disso, 8 destes 10 estavam no grupo II (Figura 2). Análise de curva ROC para episódios de TVNS (área sob a curva de 0.816, IC de 95% 0.650-0.812, $p < 0.001$) mostraram que um número total de ≥ 19 TVNS tinha um forte poder discriminatório para prever futura hospitalização por IC (Sensibilidade 67%, especificidade 88%) (Figura 3).

Discussão

Este estudo demonstra claramente que os episódios de TVNS monitorada nas gravações iniciais do CID parecem estar associados com descompensação e re-hospitalização por IC dentro de 6 meses após o índice de avaliação com uma taxa predominantemente mais elevada de admissões no primeiro mês comparada nos meses seguintes.

Estudos anteriores sugeriram à TVNS como um importante determinante prognóstico para eventos arritmicos.^{12,13} A TVNS e batimentos prematuros ventriculares frequentes mostraram

previamente que têm uma associação significativa com um risco aumentado de arritmia em pacientes com cardiomiopatia dilatada.¹⁴ Mais importante, a TVNS está fortemente associada com um risco aumentado de MCS no estabelecimento de cardiomiopatia hipertrófica.^{8,15} Embora a potencial associação da TVNS com outros eventos arritmicos malignos foi esclarecido até certo ponto, a relação entre insuficiência cardíaca descompensada e TVNS ainda não foi completamente elucidada.

Arritmias ventriculares são frequentemente encontradas em pacientes com IC,⁹ com uma incidência global de TVNS entre 30% e 80%.^{16,17} A TVNS também é comum nos registros de ECG ambulatorio de pacientes com IC e está associada com mau prognóstico.⁹ A TVNS foi sugerida como um preditor independente da mortalidade total em pacientes com IC.¹⁶ Além disso, se verificou que aTVNS foi preditiva de arritmias derivadas de CDI em pacientes com cardiomiopatia isquêmica ou não-isquêmica.¹⁸

Os mecanismos exatos que vinculam a TVNS com resultados adversos não estão claros. O mecanismo de esta associação pode atribuir-se à hiperativação simpática: durante um episódio de TVNS, a pressão arterial pode cair drasticamente provocando uma subsequente descarga simpática, que, pela sua vez, pode alterar a estrutura cardíaca e o desempenho a longo prazo como resultado de episódios arritmicos repetitivos, que levam finalmente a um estado de insuficiência cardíaca progressiva e descompensação cardíaca.¹⁹

Em segundo lugar, o aumento da atividade simpática é um preditor de arritmias malignas²⁰ e também um disparador de remodelação miocárdica adversa. Conseqüentemente, a TVNS pode ser considerada como uma consequência da insuficiência miocárdica progressiva associada à ativação simpática aprimorada ou a outros disparadores. Em outras palavras, uma condição primária existente ou anormalidade que se manifesta como insuficiência miocárdica progressiva pode em última instância predispor para arritmias malignas, incluindo a TVNS. Por exemplo, a tempestade elétrica é uma descoberta ameaçadora em receptores de CDI e está associada à piora de IC, levando a um risco aumentado de mortalidade cardíaca súbita e não súbita.^{21,22}

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas de base em pacientes com CDI com e sem TVNS

	Grupo I TVNS (-) (n = 54)	Grupo II TVNS (+) (n = 50)	p
Masculino, n (%)	(42) (77,7)	(42) (84,0)	0,42
Idade (anos, média $\pm$ DP)	60 $\pm$ 10,1	61 $\pm$ 10,1	0,72
Hipertensão, n (%)	25 (46)	24 (48)	0,86
Diabetes, n (%)	15 (27)	12 (24)	0,66
Dispositivo			
TRC, n (%)	11 (20)	6 (12)	0,24
CDI, n (%)	43 (80)	44 (88)	
Etiologia isquêmica, n (%)	25 (46)	30 (60)	0,16
Prevenção Secundária, n (%)	21 (38)	17 (34)	0,60
Fração de ejeção (%)	28 $\pm$ 5,1	28 $\pm$ 5,7	0,98
Inibidores da enzima conversora de angiotensina, n (%)	42 (77)	40 (80)	0,78
Espirinolactona, n (%)	29 (53)	34 (68)	0,13
Digoxina, n (%)	11 (20)	13 (26)	0,50
Diuréticos, n (%)	30 (55)	35 (70)	0,13
Betabloqueadores, n (%)	47 (87)	46 (92)	0,24
Estatina, n (%)	27 (50)	28 (56)	0,56
Amiodarona, n (%)	7 (12)	2 (4)	0,10
Ívabradine, n (%)	8 (14)	8 (16)	0,86

TVNS: taquicardia ventricular não sustentada; CDI: cardioversor-desfibrilador implantável; TRC: terapia de ressincronização cardíaca; DP: desvio padrão.

Tabela 2 – Comparação de características bioquímicas e hematológicas e hospitalização em pacientes com CDI com e sem TVNS

	Group I NSVT (-) (n = 54)	Group II NSVT (+) (n = 50)	p
Glucose, mg/dL	124 $\pm$ 70,1	114 $\pm$ 40,1	0,40
Creatinina, mg/dL	1,01 $\pm$ 0,34	0,9 $\pm$ 0,24	0,63
Sódio, mg/dL	135 $\pm$ 17,3	137 $\pm$ 3,9	0,52
Potássio, mg/dL	4,5 $\pm$ 0,53	4,5 $\pm$ 0,57	0,98
Lipoproteína de baixa densidade, mg/dL	107 $\pm$ 39,9	106 $\pm$ 36,1	0,97
Lipoproteína de alta densidade, mg/dL	40 $\pm$ 12,4	38 $\pm$ 12,8	0,57
Aspartato transaminase, mg/dL	28 (14-113)	26 (8-65)	0,53
Alanina transaminase, mg/dL	25 (5-115)	25 (3-71)	0,95
Hemoglobina, g/dL	12,9 $\pm$ 1,72	13 $\pm$ 2,04	0,82
Plaquetas, x 10 ³ /L	244 $\pm$ 90,6	235 $\pm$ 63,6	0,54
Glóbulos brancos, x 10 ⁹ /μl	8,1 $\pm$ 2,32	8,9 $\pm$ 3,02	0,14
HET, mU/L	2,1 $\pm$ 1,75	2,2 $\pm$ 2,85	0,80
T3 livre, ng/dL	2,5 $\pm$ 0,75	2,7 $\pm$ 0,81	0,31
T4 livre, ng/dL	1,1 $\pm$ 0,32	1,1 $\pm$ 0,25	0,67
Hospitalização, n (%)	5 (9)	19 (38)	0,001

TVNS: taquicardia ventricular não sustentada; CDI: cardioversor-desfibrilador implantável; HET: hormônio estimulante da tireoide.

No presente estudo, encontramos uma relação significativa entre os episódios de TVNS monitorados e as taxas de hospitalização aos 6 meses. Nosso estudo tem importantes

implicações clínicas; os marca-passos são exitosos dispositivos de detecção do ritmo e o acompanhamento da CDI serve como uma forma fácil de detectar um registro de ritmo a longo

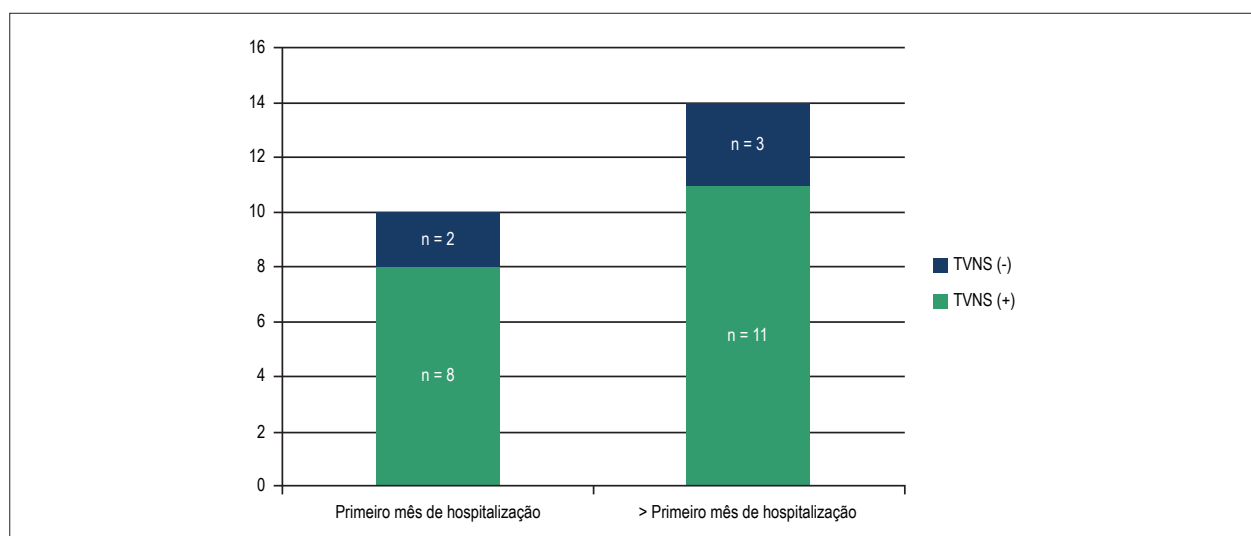


Figura 2 – Tempo para a admissão hospitalar de pacientes em estudo devido à descompensação.

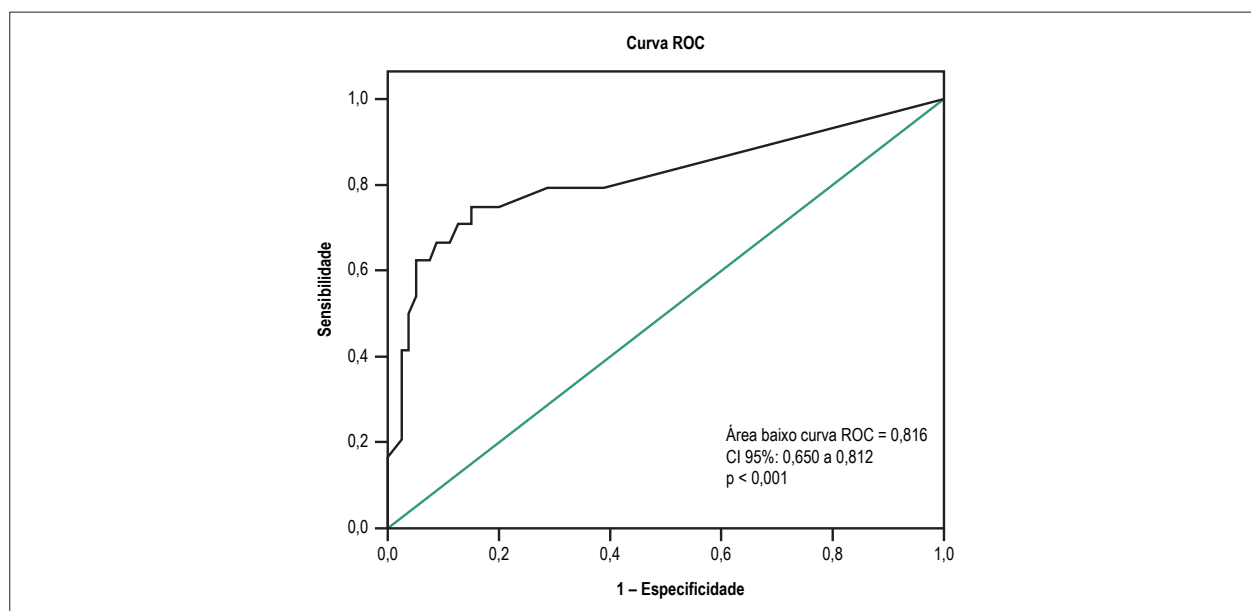


Figura 3 – Análise da Curva ROC entre hospitalização e episódios de taquicardia ventricular não sustentada.

prazo dos pacientes. A detecção da TVNS em registro de CDI de pacientes com IC pode ser uma ferramenta importante para a previsão do desenvolvimento da insuficiência cardíaca descompensada em um futuro próximo. Os índices de re-hospitalização por IC podem diminuir substancialmente por meio de monitoramento de perto e otimização da terapia médica nos pacientes.

Existem algumas limitações no presente estudo. Este foi um estudo de um único centro e um número limitado de pacientes. Devido ao tamanho da amostra e ao poder inadequado, parece muito possível que algumas associações tenham passado inadvertidas. Além disso, não se teve em conta o impacto potencial de outras arritmias, incluídos as CVP.

São necessários estudos prospectivos adicionais para corroborar o papel prognóstico dos episódios de TVNS na previsão da futura descompensação da insuficiência cardíaca.

Conclusão

Os episódios de taquicardia ventricular não sustentada podem prever a futura descompensação da insuficiência cardíaca em receptores de CDI com IC. A detecção de episódios de TVNS em registros de CDI pode significar a otimização da terapia médica, assim como uma estreita supervisão desses pacientes em um esforço para evitar futuras admissões por IC.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Uçar FM, Yilmaztepe MA; Obtenção de dados: Uçar FM, Taylan G, Aktoz M; Análise e interpretação dos dados: Uçar FM, Yilmaztepe MA, Taylan G, Aktoz M; Análise estatística: Uçar FM, Taylan G; Obtenção de financiamento: Uçar FM, Aktoz M; Redação do manuscrito: Uçar FM; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Uçar FM, Yilmaztepe MA, Aktoz M.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Referências

- Hua W, Niu H, Fan X, Ding L, Xu YZ, Wang J, et al; ICD Study Group. Preventive effectiveness of implantable cardioverter defibrillator in reducing sudden cardiac death in the Chinese population: a multicenter trial of ICD therapy versus non-ICD therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23 Suppl 1:S5-9. doi: 10.1111/j.1540-8167.2012.02435.x.
- Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter automatic defibrillator implantation trial investigators. *N Engl J Med*. 1996;335(26):1933-40. doi: 10.1056/NEJM199612263352601
- Khazanie P, Hellkamp AS, Fonarow GC, Bhatt DL, Masoudi FA, Anstrom KJ, et al. Association between comorbidities and outcomes in heart failure patients with and without an implantable cardioverter-defibrillator for primary prevention. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(8):e002061. doi: 10.1161/JAHA.115.002061.
- Buxton AE, Duc J, Berger EE, Torres V. Nonsustained ventricular tachycardia. *Cardiol Clin*. 2000;18(2):327-36. PMID: 10849876.
- Katritsis DG, Siontis GC, Camm AJ. Prognostic significance of ambulatory ecg monitoring for ventricular arrhythmias. *Prog Cardiovasc Dis*. 2013;56(2):133-42. doi: 10.1016/j.pcad.2013.07.005.
- de Sousa MR, Morillo CA, Rabelo FT, Nogueira Filho AM, Ribeiro AL. Non-sustained ventricular tachycardia as a predictor of sudden cardiac death in patients with left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2008;10(10):1007-14. doi: 10.1016/j.ejheart.2008.07.002.
- Maron BJ, Savage DD, Wolfson JK, Epstein SE. Prognostic significance of 24 hour ambulatory electrocardiographic monitoring in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a prospective study. *Am J Cardiol*. 1981 Aug;48(2):252-7. PMID: 7196685.
- Monseer L, Elliott PM, Gimeno JR, Sharma S, Penas-Lado M, McKenna WJ. Non-sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: an independent marker of sudden death risk in young patients. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(5):873-9. PMID: 12957435.
- Zipes DP, Camm AJ, Borggreffe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2006;114(10):e385-484. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.178233.
- 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. doi: 10.1001/jama.2013.284427.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33 Suppl 1:S62-9. doi: 10.2337/dc10-S062.
- Multicenter Postinfarction Research Group. Risk stratification and survival after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1983;309(6):331-6. doi: 10.1056/NEJM198308113090602.
- Mukharji J, Rude RE, Poole WK, Gustafson N, Thomas LJ Jr, Strauss HW, et al. Risk factors for sudden death after acute myocardial infarction: Two-year follow-up. *Am J Cardiol*. 1984;54(1):31-6. PMID: 6741836
- Grimm W, Christ M, Bach J, Muller HH, Maisch B. Noninvasive arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy: Results of the marburg cardiomyopathy study. *Circulation*. 2003;108(23):2883-91. doi: 10.1161/01.CIR.0000100721.52503.85.
- Gimeno JR, Tome-Esteban M, Lofiego C, Hurtado J, Pantazis A, Mist B, et al. Exercise-induced ventricular arrhythmias and risk of sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2009;30(21):2599-605. doi: 10.1093/eurheartj/ehp327.
- Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, Varini SD, Soifer S, Corrado G, et al. Nonsustained ventricular tachycardia in severe heart failure. Independent marker of increased mortality due to sudden death. Gesica-GEMA investigators. *Circulation*. 1996;94(12):3198-203. PMID: 8989129.
- Singh SN, Fisher SG, Carson PE, Fletcher RD. Prevalence and significance of nonsustained ventricular tachycardia in patients with premature ventricular contractions and heart failure treated with vasodilator therapy. Department of veterans affairs chl stat investigators. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(4):942-7. PMID: 9768715.
- Verma A, Sarak B, Kaplan AJ, Oosthuizen R, Beardsall M, Wulffhart Z, et al. Predictors of appropriate implantable cardioverter defibrillator (icd) therapy in primary prevention patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2010;33(3):320-9. doi: 10.1111/j.1540-8159.2009.02566.x
- Tripodiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, Skoularis J, Louridas G, Butler J. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(19):1747-62. doi: 10.1016/j.jacc.2009.05.015.
- Smith ML, Joglar JA, Wasmund SL, Carlson MD, Welch PJ, Hamdan MH, et al. Reflex control of sympathetic activity during simulated ventricular tachycardia in humans. *Circulation*. 1999;100(6):628-34. PMID: 10441100.
- Gatzoulis KA, Andrikopoulos GK, Apostolopoulos T, Sotiropoulos E, Zervopoulos G, Antoniou J, et al. Electrical storm is an independent predictor of adverse long-term outcome in the era of implantable defibrillator therapy. *Europace*. 2005;7(2):184-92. doi: 10.1016/j.eupc.2005.01.003.
- Izquierdo M, Ruiz-Granell R, Ferrero A, Martinez A, Sanchez-Gomez J, Bonanad C, et al. Ablation or conservative management of electrical storm due to monomorphic ventricular tachycardia: Differences in outcome. *Europace*. 2012;14(12):1734-9. doi: 10.1093/europace/eus186.

É Necessário Personalizar a Avaliação da Função Renal na Estratificação de Pacientes Submetidos à Cirurgia Cardíaca?

Do We Need to Personalize Renal Function Assessment in the Stratification of Patients Undergoing Cardiac Surgery?

Camila P. S. Arthur,¹ Omar A. V. Mejia,¹ Diogo Osternack,¹ Marcelo Arruda Nakazone,² Maxim Goncharov,¹ Luiz A. F. Lisboa,¹ Luís A. O. Dallan,¹ Pablo M. A. Pomerantzeff,¹ Fabio B. Jatene,¹ Grupo de Estudo REPLICCAR^{1,2}
 Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP),¹ São Paulo, SP;
 Hospital de Base de São José do Rio Preto,² São José do Rio Preto, SP – Brasil

Resumo

Fundamentos: Disfunção renal é preditor independente de morbimortalidade após cirurgia cardíaca. Para uma melhor avaliação da função renal, o cálculo do *clearance* de creatinina (CC) pode ser necessário.

Objetivo: Avaliar objetivamente se o CC é melhor que a creatinina sérica (CS) para prever risco nos pacientes submetidos à cirurgia cardíaca.

Métodos: Análise em 3285 pacientes do Registro Paulista de Cirurgia Cardiovascular (REPLICCAR) incluídos de forma prospectiva, consecutiva e mandatória entre novembro de 2013 e janeiro de 2015. Foram obtidos valores de CS, CC (Cockcroft-Gault) e do EuroSCORE II. Análise de associações da CS e do CC com morbimortalidade foi realizada mediante testes de calibração e discriminação. Por regressão logística múltipla, foram criados modelos multivariados independentes com CS e com CC para predição de risco de morbimortalidade após cirurgia cardíaca.

Resultados: Apesar da associação entre a CS e morbimortalidade, essa não calibrou adequadamente os grupos de risco. Houve associação entre o CC e morbimortalidade com boa calibração dos grupos de risco. Na predição do risco de mortalidade, a CS ficou descalibrada com valores $>1,35$ mg/dL ($p < 0,001$). A curva ROC revelou que o CC é superior à CS na predição de risco de morbimortalidade. No modelo multivariado sem CC, a CS foi a única preditora de morbidade, enquanto que no modelo sem a CS, o CC foi preditor de mortalidade e o único preditor de morbidade.

Conclusão: Para avaliação da função renal, o CC é superior que a CS na estratificação de risco dos pacientes submetidos a cirurgia cardíaca. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(4):290-298)

Palavras-chave: Insuficiência Renal/prevenção & controle; Revascularização Miocárdica; Mortalidade Hospitalar; Creatinina/análise; Indicadores de Morbimortalidade; Fatores de Risco.

Abstract

Background: Renal dysfunction is an independent predictor of morbidity and mortality in cardiac surgery. For a better assessment of renal function, calculation of creatinine clearance (CC) may be necessary.

Objective: To objectively evaluate whether CC is a better risk predictor than serum creatinine (SC) in patients undergoing cardiac surgery.

Methods: Analysis of 3,285 patients registered in a prospective, consecutive and mandatory manner in the Sao Paulo Registry of Cardiovascular Surgery (REPLICCAR) between November 2013 and January 2015. Values of SC, CC (Cockcroft-Gault) and EuroSCORE II were obtained. Association analysis of SC and CC with morbidity and mortality was performed by calibration and discrimination tests. Independent multivariate models with SC and CC were generated by multiple logistic regression to predict morbidity and mortality following cardiac surgery.

Results: Despite the association between SC and mortality, it did not calibrate properly the risk groups. There was an association between CC and mortality with good calibration of risk groups. In mortality risk prediction, SC was uncalibrated with values > 1.35 mg/dL ($p < 0.001$). The ROC curve showed that CC is better than SC in predicting both morbidity and mortality risk. In the multivariate model without CC, SC was the only predictor of morbidity, whereas in the model without SC, CC was not only a mortality predictor, but also the only morbidity predictor.

Conclusion: Compared with SC, CC is a better parameter of renal function in risk stratification of patients undergoing cardiac surgery. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(4):290-298)

Keywords: Renal Insufficiency/prevention & control; Myocardial Revascularization; Hospital Mortality; Creatinine/analysis; Indicators of Morbidity and Mortality; Risk Factors.

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

Correspondência: Omar A. V. Mejia •

Dr.Enéas de Carvalho Aguiar, 44, Cep:05403-900. Pinheiros, São Paulo, SP – Brasil.

E-mail: omar.mejia@incor.usp.br

Artigo recebido em 04/11/2016, revisado em 15/02/2017, aceito em 29/03/2017

DOI: 10.5935/abc.20170129

Introdução

A análise de custo-efetividade em cirurgia cardíaca mostra o impacto da prevenção de complicações e da incorporação de novas tecnologias no sistema de saúde.¹ Pacientes com disfunção renal submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica evoluem no pós-operatório com maiores taxas de complicações e mortalidade hospitalar.² Assim, uma avaliação mais fidedigna da função renal, no contexto de uma abordagem personalizada, pode trazer uma melhor otimização e alocação dos recursos que ajudem médicos e pacientes na escolha do melhor momento e tipo de tratamento.

Neste contexto, diversos estudos na literatura mostram uma correlação direta entre o grau de insuficiência renal pré-operatória e a morbimortalidade pós-cirurgia cardíaca.^{3,4} Para estimar melhor o grau de insuficiência renal, escores de risco atuais têm incluído o cálculo do *clearance* de creatinina (CC) na avaliação.⁵⁻⁷ Um deles foi o EuroSCORE II que, na tentativa de se ajustar às tendências atuais, ficou mais complexo e mostrou falhas na sua validação interna,^{8,9} o que nos leva a ficar apreensivos na escolha de escores internacionais e de modelos cada vez mais complexos.

No Brasil, modelos locais incluem unicamente o valor de creatinina sérica (CS), inclusive como variável categórica, para estimar o risco de mortalidade.^{10,11} Por isso, EuroSCORE II, recentemente validado em realidade brasileira,¹² inclui níveis de CC em seus itens de predição, na expectativa de melhorar o desempenho do antigo EuroSCORE.¹³ No entanto, falhas nos testes da calibração em nosso meio podem estar relacionadas com a imprecisão na medida de algumas das suas variáveis. Sendo assim, e diante da maior complexidade de se calcular o CC em comparação à CS para médicos e outros profissionais da saúde, a real necessidade da obtenção do CC é questionável. Infelizmente, não temos conhecimento de estudos disponíveis que avaliem o impacto do CC *versus* a CS na morbimortalidade após cirurgia cardíaca.

Diante dessa lacuna na literatura, o objetivo de nosso estudo foi avaliar objetivamente a importância do CC *versus* a CS na estratificação de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca no registro prospectivo, multicêntrico e mandatório de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca no Estado de São Paulo.¹⁴

Métodos

Amostra

Estudo transversal no Registro Paulista de Cirurgia Cardiovascular (REPLICCAR) realizado no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Todos os pacientes operados consecutivamente de forma eletiva, em urgência ou emergência, de coronária e/ou valva, em 10 hospitais do Estado de São Paulo de novembro de 2013 a janeiro 2015 foram incluídos na análise. Antes de iniciar o estudo, foi confirmada a presença do valor de CS, do CC e do EuroSCORE II em todos os pacientes. Para a significância estatística do estudo, a amostra deveria incluir no mínimo 100 eventos; com um número de 224 óbitos e 263 registros de morbidade, este estudo foi iniciado.

Critérios de inclusão e exclusão

Critérios de inclusão:

Todos os pacientes com idade ≥ 18 anos, operados de forma eletiva no período estabelecido de:

- Cirurgia valvar (troca ou plástica);
- Cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) (com ou sem a utilização de circulação extracorpórea);
- Cirurgia associada (CRM e cirurgia valvar).

Critérios de exclusão:

Foram excluídos outros tipos de cirurgia associada à cirurgia valvar e/ou CRM.

Coleta, definição e organização dos dados

No REPLICCAR, a coleta de dados dos pacientes é realizada por uma pessoa graduada e treinada para trabalhar com a alimentação do registro em cada um dos 10 centros que fazem parte do projeto. Os dados foram incorporados *on-line* no site: bdcario.incor.usp.br mediante senha e usuário personalizado, pelo preenchimento de quatro interfaces disponíveis: pré-operatório, intraoperatório, alta e avaliação em 30 dias. Um total de 68 variáveis foi coletado por paciente, e o seguimento feito por via telefônica. A completude e veracidade dos dados foram supervisionadas pela governança e administração do registro. O CC foi calculado pela equação de Crockcroft-Gault para estimação da taxa de filtração glomerular a partir do valor de CS, idade, sexo e peso corpóreo.

O valor do EuroSCORE II no registro é calculado a partir do site <http://www.euroscore.org/calc.html>. Os desfechos analisados foram mortalidade e morbidade hospitalar no período entre a cirurgia e a avaliação em 30 dias, ou do contrário, até a alta hospitalar. A morbidade incluiu: insuficiência renal aguda grave (IRAg), acidente cerebral vascular (ACV) e infarto agudo de miocárdio (IAM).

Análise estatística

As variáveis contínuas foram expressas como a média $\pm$ desvio-padrão e as variáveis categóricas, como percentagens. O teste exato de Fisher foi utilizado para as tabelas de contingência. A calibração foi calculada pelo teste de Hosmer Lemeshow, mostrando que o modelo ajusta-se de forma adequada quando $p > 0,05$. Na calibração do CC e da CS, foi analisada a diferença entre os valores esperados de mortalidade e morbidade e os valores observados por subgrupos (NLS, *nonlinear least squares* ou mínimo quadrados não lineares). Assim, um valor de NLS positivo indica que o resultado dos desfechos foi melhor que o esperado. Além do valor do NLS, foi avaliada a taxa ajustada entre os desfechos observados e esperados, também chamada de "taxa de mortalidade ajustada ao risco" (RAMQ, *risk adjusted mortality quotient*). Um valor de RAMQ inferior a 1 indica que o desempenho cirúrgico foi melhor que a média. A acurácia do CC e da CS para a mortalidade e morbidade foi avaliada a partir da área abaixo da curva ROC. Mediante análises de regressão logística múltipla, foram

Artigo Original

construídos dois modelos multivariados para óbito, um com a variável CS e outro com a variável CC, similarmente aos dois modelos multivariados para morbidade. A regressão foi realizada mediante o processo de seleção *stepwise*. Modelos com a variável dicotômica $CC < 55$ mL/min também foram testados. O valor de p menor de 5% foi considerado significativo. A análise estatística foi realizada com o auxílio do software *SPSS Statistics Desktop* versão 22.0 para Windows (IBM Corporation Armonk, New York).

Ética e Termo de Consentimento:

Este trabalho foi aprovado como subprojeto do registro online nº 9696 da Comissão de Ética para Análises de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do HCFMUSP intitulado "Estratificação de Risco Cirúrgico como Instrumento de Inovação em Programas em Cirurgia Cardíaca no Sistema Único de Saúde do Estado de São Paulo: Estudo SP-Score-SUS"

Resultados

Casuística

Dos 3.285 pacientes analisados, 224 pacientes (6,8%) morreram e 263 (7,9%) tiveram alguma morbidade. A média de idade foi de $60,47 \pm 12,3$ anos. Foram 1195 (36,3%) pacientes do sexo feminino. O índice de massa corporal médio foi de $26,7 \pm 4,5$ kg/m². Reoperações foram realizadas em 399 (12,1%) pacientes. Foram operados 1428 (43,4%) pacientes com classe funcional III-IV e 1180 (35,8%) de urgência/emergência. O valor médio da fração de ejeção foi de $58,3 \pm 11,2\%$. O valor médio de CS foi de $1,25 \pm 1,1$ mg/dL e o de CC de $72,6 \pm 29,5$ mL/min. O valor médio de EuroSCORE II foi de $2,6 \pm 4,3$. Foram realizadas 1862 (56,7%) CRMs isoladas, 1065 (32,4%) cirurgias da valva isoladas e 358 (10,9%) CRM e de valva combinadas.

Associação entre a CS e mortalidade

Houve associação entre CS e mortalidade ($p = 0,0003$). No entanto, o modelo com subgrupos de CS não se ajustou

adequadamente à mortalidade no teste de Hosmer-Lemeshow (H-L, $p < 0,0001$), Tabela 1.

Podemos observar que embora exista associação entre a mortalidade esperada pela CS e a mortalidade observada na amostra, quando os valores de CS foram $\geq 1,60$ a mortalidade esperada pela variável se fez significativamente desproporcional ($RAMQ > 2$), subestimando a mortalidade observada. Por outro lado, existe um número de pacientes similares entres os grupos (vide figura suplementar A) confirmando a desproporção da MO/ME para valores mais altos de CS.

Associação entre o CC e mortalidade

Houve associação entre CC e mortalidade ($p < 0,0001$) e o modelo com subgrupos de CC se ajustou adequadamente à mortalidade no teste de Hosmer-Lemeshow (H-L, $p = 0,277$), Tabela 2.

Podemos observar que na calibração, utilizando o CC como variável preditora dos grupos formados pelo teste de Hosmer Lemeshow, não houve diferença significativa entre a mortalidade esperada pelo CC e a mortalidade observada ($p = 0,277$). Sendo assim, existe um número de pacientes similares entres os grupos (Vide Figura Suplementar B), que confirma que o CC é um bom preditor de mortalidade.

Na análise da curva ROC (Figura 1), que mede a acurácia da variável em discriminar pacientes que morrem e sobrevivem, observou-se que, ao utilizar a creatinina sérica como variável preditora, a acurácia do modelo foi de apenas 0,65. No entanto, quando o CC foi usado como variável preditora, a acurácia do modelo para prever a mortalidade observada alcançou 0,73 ($p < 0,001$).

Associação entre CS e morbidade (ACV, IAM, IRAG):

Houve associação entre CS e morbidade ($p < 0,0001$). No entanto, o modelo com subgrupos de CS não se ajustou adequadamente à morbidade no teste de Hosmer-Lemeshow (H-L, $p < 0,0001$), Tabela 3.

Podemos observar que, embora exista associação entre a morbidade esperada pela creatinina sérica e a morbidade

Tabela 1 – Mortalidade esperada (ME) pela creatinina sérica ajustada à mortalidade observada (MO)

Creatinina sérica	Casos	%	MO	ME	RAMQ (MO/ME)
< 0,80	341	10,4	15	20,96	0,72
0,80-0,87	346	10,5	16	21,72	0,74
0,88-0,93	310	9,4	9	19,69	0,46
0,94-0,99	235	7,1	10	15,07	0,66
1,00-1,03	322	9,8	19	20,78	0,91
1,04-1,10	350	10,6	16	22,83	0,70
1,11-1,20	381	11,6	22	25,2	0,87
1,21-1,34	325	9,9	21	21,87	0,96
1,35-1,59	319	9,7	28	22,02	1,27
$\geq 1,60$	364	11,1	68	33,86	2,01
Total	3293	100,0	224	224	

RAMQ: Taxa de mortalidade ajustada ao risco.

Tabela 2 – Mortalidade esperada (ME) pelo Clearance de Creatinina ajustado a Mortalidade observada (MO)

Clearance de creatinina	Casos	%	MO	ME	RAMQ (MO/ME)
≥ 109	333	10,1	5	3,14	1,59
95-108	339	10,3	9	7,14	1,26
85-94	343	10,4	11	10,31	1,07
77-84	310	9,4	13	12,26	1,06
70-76	328	10,0	6	16,13	0,37
64-69	319	9,7	20	19,3	1,04
57-63	333	10,1	24	24,52	0,98
49-56	341	10,4	34	31,17	1,09
39-48	323	9,8	34	37,86	0,90
< 38	324	9,8	68	62,17	1,09
Total	3293	100,0	224	224	

RAMQ: Taxa de mortalidade ajustada ao risco.

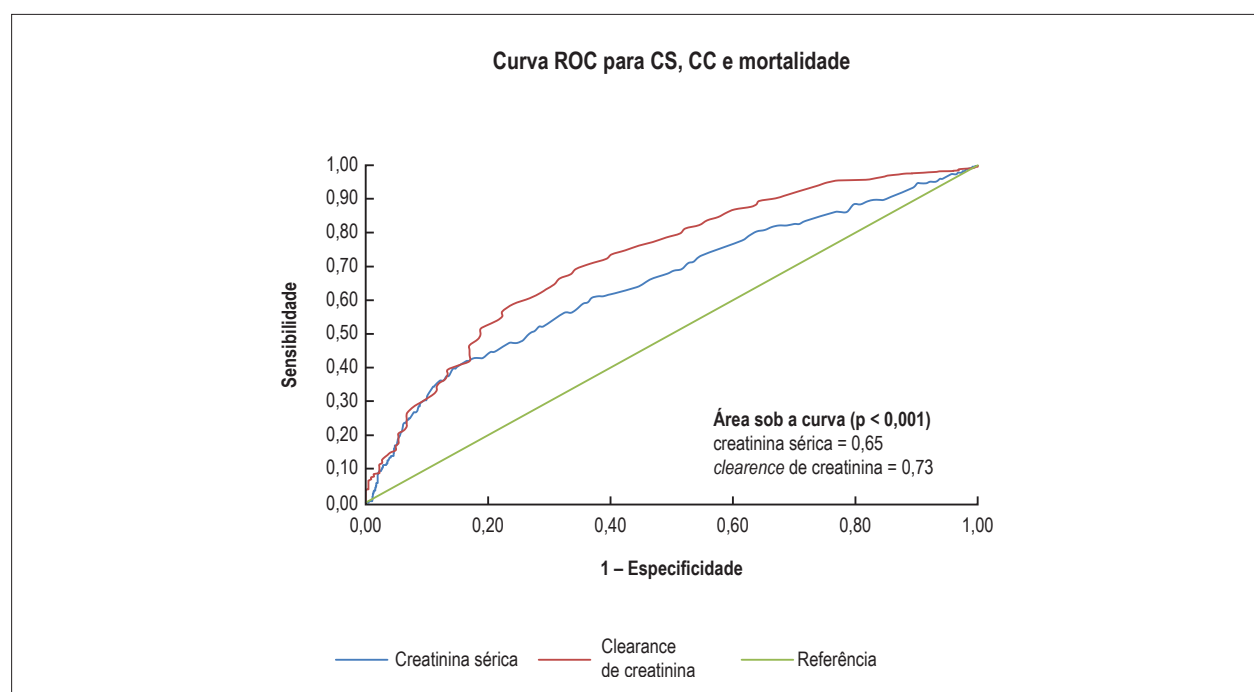


Figura 1 – Curva ROC para creatinina sérica, clearance de creatinina e mortalidade.

observada na amostra, a calibração pelo teste de Hosmer Lemeshow demonstrou diferença significativa entre a mortalidade esperada pela Creatinina Sérica e a mortalidade observada nos grupos estabelecidos.

Associação entre o CC e morbidade (ACV, IAM, IRAg)

Houve associação entre o CC e morbidade ($p < 0,0001$) e o modelo com subgrupos de CC se ajustou adequadamente à morbidade no teste de Hosmer-Lemeshow (H-L, $p < 0,346$), Tabela 4.

Além de haver associação entre a morbidade esperada pelo CC e a morbidade observada na amostra, a calibração pelo teste de Hosmer-Lemeshow demonstrou que não houve diferença significativa entre a mortalidade esperada pelo CC e a mortalidade observada nos grupos estabelecidos.

Análise da curva ROC (Figura 2) mostrou que, quando utilizamos a CS como variável preditora, a acurácia do modelo é de apenas 0,68. No entanto, quando utilizamos o CC como variável preditora, a acurácia do modelo para prever a mortalidade observada foi de 0,70 ($p < 0,001$).

Tabela 3 – Morbidade esperada pela Creatinina Sérica ajustada à morbidade observada

Grupo	Total	morbi = 1		morbi = 0	
		Observado	Esperado	Observado	Esperado
1	341	13	23,80	328	317,20
2	346	14	24,83	332	321,17
3	310	13	22,59	297	287,41
4	235	16	17,34	219	217,66
5	322	14	23,95	308	298,05
6	350	23	26,40	327	323,60
7	381	20	29,26	361	351,74
8	325	32	25,53	293	299,47
9	319	32	25,90	287	293,10
10	364	86	43,42	278	320,58

Tabela 4 – Morbidade esperada pelo *clearance* de creatinine ajustado à morbidade observada

Grupo	Total	morbi = 1		morbi = 0	
		Observado	Esperado	Observado	Esperado
1	333	7	5,30	326	327,70
2	339	12	10,68	327	328,32
3	343	16	14,52	327	328,48
4	310	18	16,47	292	293,53
5	328	19	20,86	310	307,14
6	319	17	24,08	302	294,92
7	333	21	29,56	312	303,44
8	341	39	36,18	302	304,82
9	323	41	42,06	282	280,94
10	324	74	63,30	250	260,70

Modelo multivariado para mortalidade

Na parte superior da Tabela 5, podemos observar que quando criamos um modelo multivariado para mortalidade sem o CC, aparecem como preditores independentes as variáveis idade, hematócrito, pressão da artéria pulmonar, tipo de internação e classe funcional, mas não a CS. No entanto, na parte inferior da tabela, quando criamos um modelo multivariado sem a creatinina sérica, o CC aparece no modelo, atingindo acurácia de 0,768.

Modelo multivariado para morbidade

Na parte superior da Tabela 6, podemos observar que quando criamos um modelo multivariado para morbidade sem o CC, aparecem como preditores independentes as variáveis idade, hematócrito e CS para uma acurácia de 0,68. No entanto, na parte inferior da tabela, ao criarmos um modelo multivariado sem a CS, o CC aparece no modelo e alcança uma acurácia de 0,70.

Discussão

Em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, a função renal influencia a predição de mortalidade.² Múltiplos modelos de avaliação de risco pré-operatório em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca confirmam a importância da função renal como preditor de mortalidade. Nesses modelos, IRA, necessidade de diálise e creatinina sérica, como variáveis categóricas, são consideradas como fatores de risco.

O nível de CS é influenciado por vários fatores que são independentes da taxa de filtração glomerular: secreção e reabsorção tubular, produção endógena, alimentação variável, eliminação extrarrenal, técnicas de diagnóstico laboratorial, e medicamentos utilizados.^{15,16} Uma vez que a avaliação da função renal, com base no valor de CS está associada a diversas limitações,^{16,17} e a mensuração do CC na urina é bastante demorada, foram desenvolvidas várias fórmulas para estimar a função renal a partir de creatinina sérica, peso corpóreo, idade, sexo e características étnicas. Todas estas fórmulas, no entanto, exibem algumas limitações.

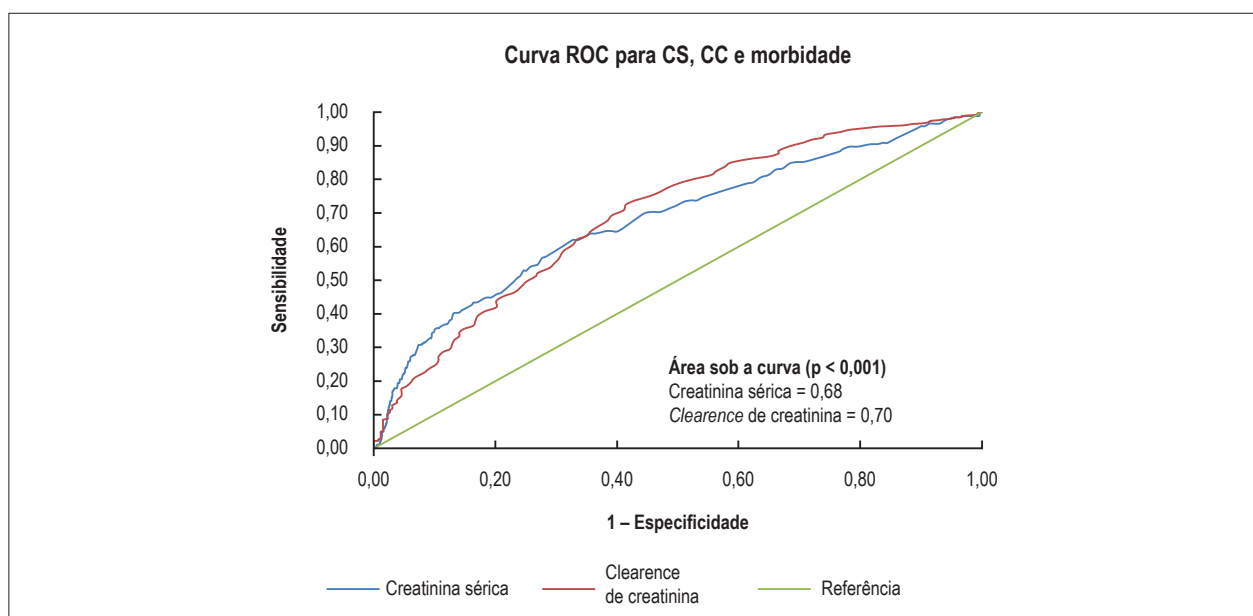


Figura 2 – Curva de ROC para creatinina sérica, clearance de creatinina e morbidade.

Tabela 5 – Modelo Multivariado para mortalidade

Modelo multivariado para mortalidade sem Clearance de creatinina:

Efeito	Estimativa de risco	Intervalo de confiança 95%	
		Limite Inferior	Limite Superior
Idade	1.047	1.028	1.066
Hematócrito	0.924	0.891	0.958
Pressão da artéria pulmonar	1.020	1.008	1.032
Urgência/Emergência	2.341	1.518	3.611
Classe funcional III /IV	2.136	1.063	4.292

Acurácia = 0,762

Modelo multivariado para mortalidade sem Creatinina sérica:

Efeito	Estimativa de risco	Intervalo de confiança 95%	
		Limite Inferior	Limite Superior
Idade	1.038	1.019	1.058
Hematócrito	0.935	0.900	0.971
Pressão da artéria pulmonar	1.018	1.006	1.030
Clearance de creatinina	0.989	0.978	0.999
Urgência/Emergência	2.163	1.393	3.358
Classe funcional III /IV	2.087	1.037	4.198

Acurácia = 0,768

Tabela 6 – Modelo multivariado de morbidade

Modelo multivariado para morbidade sem CC:

Efeito	Estimativa de risco	Intervalo de confiança 95%	
		Limite Inferior	Limite Superior
Idade	1,028	1,011	1,046
Hematócrito	0,940	0,908	0,973
Creatinina sérica	1,127	1,018	1,240

Acurácia = 0,68

Modelo multivariado para morbidade sem CS:

Efeito	Estimativa de risco	Intervalo de confiança 95%	
		Limite Inferior	Limite Superior
Creatinina sérica	0,971	0,962	0,980

Acurácia = 0,70

A forma de avaliação da função renal mais utilizada no Medicare e na lista de espera dos transplantes nos EUA,¹⁸ é a fórmula de Cockcroft-Gault. Essa fórmula não é absolutamente precisa (por exemplo, em idosos doentes) e pode superestimar ou subestimar a função renal.^{15,19} Vários estudos sobre insuficiência cardíaca e insuficiência renal mostraram uma boa correlação entre os valores de CC de acordo com a fórmula de Cockcroft-Gault e a taxa de filtração glomerular.^{20,21} Devido à sua ampla aceitação, a fórmula de Cockcroft-Gault foi escolhida para o cálculo do CC no REPLICCAR.

É importante ressaltar que a avaliação binária do CC (< 55 mL/min) foi realizada neste estudo e não mostrou diferença em relação à avaliação contínua da variável. No entanto, foi visto que em pacientes com níveis de CS $\geq 1,35$ mg/dL, a mortalidade observada começa a ser maior que a mortalidade esperada, chegando a ser duas vezes maior que em pacientes com níveis de CS $\geq 1,60$ mg/dL. Embora a CS continue sendo utilizada em nosso meio,^{22,23} mesmo como critério de classificação dos estágios de IRA,²⁴ ela deve ser cuidadosamente analisada pela sua falta de calibração na predição de mortalidade. Esses esforços devem começar pela inclusão do CC nos escores de risco locais, em que a CS é inserida ainda de forma binária.

O CC teve maior poder preditivo para mortalidade e para morbidade que a CS, avaliado pela área abaixo da curva ROC. No entanto, existe dificuldade na avaliação do desvio padrão da área da curva ROC para se identificar diferenças entre as variáveis analisadas. Para contornar este problema, foram construídos modelos multivariados por meio da regressão múltipla e, assim, foi avaliada primeiramente a influência do CC e depois da CS no relacionamento com as outras variáveis. Pela análise de regressão, no modelo para óbito, quando o CC foi excluído, a CS não conseguiu ser variável preditora independente, o que revela sua ineficiência nessa avaliação. Por outro lado, quando a CS foi excluída, o CC foi não somente variável preditora independente como o único preditor no modelo para morbidade. Esta análise local

reforça a importância do CC na avaliação pré-operatória o que também vem sendo mostrado em outros estudos brasileiros.²⁴ Portanto, assim como nos escores internacionais, em que o CC já foi incluído, modelos locais deverão seguir esta tendência.

O cálculo da morbidade e da mortalidade esperadas pelos modelos de risco, assim como a sua relação com a morbidade e mortalidade observada mediante o NLS e o RAMQ, representam ferramentas analíticas eficazes na avaliação de potenciais influências na morbimortalidade (p.ex. na detecção da doença no pré-operatório, a escolha do tipo de procedimento cirúrgico, etc.).

O CC, que é atualmente considerado pelo EuroSCORE II mesmo que de forma categorizada, já é incluído no REPLICCAR como variável contínua e, sem dúvida, deverá fazer parte dos futuros modelos de risco brasileiros. Desta forma, deve-se preferir o CC calculado pela equação de Cockcroft-Gault à CS na avaliação pré-operatória da função renal.

A única limitação evidente do estudo é o fato de não se tratar de um estudo randomizado que poderia avaliar especificamente o impacto de cada variável. Embora a metodologia aplicada neste estudo por meio de registros prospectivos seja a mais robusta para este tipo de análise, cabe ressaltar que os resultados precisam ser validados antes de serem aplicados em outros tipos de procedimentos e populações, como na população pediátrica.

Conclusão

Este estudo revela que valores de CS a partir de 1,6 subestimam o risco de morbimortalidade hospitalar nos pacientes submetidos à cirurgia de coronária e/ou valva no estado de São Paulo. Nós encorajamos o cálculo do CC para uma avaliação mais acurada e personalizada da função renal visando um melhor planejamento e otimização dos cuidados perioperatórios.²⁵

Agradecimentos

Ao Grupo de Estudo REPLICCAR:

1- Hospital das Clínicas da Universidade de Campinas (Prof. Dr. Orlando Petrucci); 2-Hospital de Base de São José de Rio Preto (Dr. Marcelo Nakazone); 3- Santa Casa de Marília (Dr. Marcos Tiveron); 4- Santa Casa de São Paulo (Dra. Valquiria Pelisser Campagnucci); 6- Beneficência Portuguesa de São Paulo (Dr. Marco Antonio Praça Oliveira); 7- Hospital São Paulo (Prof. Dr. Walter Gomes); 8- Hospital Paulo Sacramento (Dr. Roberto Rocha e Silva); 9- Hospital Pitangueiras (Dr. Roberto Rocha e Silva); 10- Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (Prof. Dr. Alfredo José Rodrigues).

Ao MS, CNPq, FAPESP e SES-SP no âmbito do Programa Pesquisa para o SUS, gestão compartilhada em saúde (PPSUS) que permitiram o desenvolvimento deste estudo.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Nakazone M, Pomerantzeff PMA, Arthur CPS; Obtenção de dados: Mejia OAV, Goncharov M, Dallan LAO, Osternack D,

Jatene FB, Arthur CPS; Análise e interpretação dos dados: Mejia OAV, Lisboa LAF, Goncharov M, Dallan LAO, Nakazone M, Pomerantzeff PMA; Análise estatística: Mejia OAV, Goncharov M; Redação do manuscrito: Arthur CPS; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Mejia OAV, Lisboa LAF, Dallan LAO, Nakazone M, Osternack D, Pomerantzeff PMA, Jatene FB.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo Ministério da Saúde, CNPq, FAPESP, Programa de Pesquisa para SUS gestão compartilhada (PPSUS).

Vinculação acadêmica

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

Referências

1. Tittinger DP, Lisboa LA, Matrangola BL, Dallan LR, Dallan LA, Trindade EM, et al. Cardiac surgery costs according to the preoperative risk in the Brazilian public health system. *Arq Bras Cardiol.* 2015;105(2):130-8. doi: 10.5935/abc.20150068
2. Barbosa RR, Cestari PF, Capeletti JT, Peres GM, Ibañez TL, da Silva PV, et al. Impact of renal failure on in-hospital outcomes after coronary artery bypass surgery. *Arq Bras Cardiol.* 2011;97(3):249-53. Epub 2011 Jun 17.
3. Fernando M, Paterson HS, Byth K, Robinson BM, Wolfenden H, Gracey D, et al. Outcomes of cardiac surgery in chronic kidney disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148(5):2167-73. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.12.064.
4. Dhanani J, Mullany DV, Fraser JF. Effect of preoperative renal function on long-term survival after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;146(1):90-5. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.06.037.
5. O'Brien SM, Shahian DM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 2- isolated valve surgery. *Ann Thorac Surg.* 2009;88(1 Suppl):S23-42. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2009.05.053.
6. Shahian DM, O'Brien SM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 1--coronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg.* 2009;88(1 Suppl):S2-22. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2009.05.053.
7. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;41(4):734-44; discussion 744-5. doi: 10.1093/ejcts/ezs043.
8. Sergeant P, Meuris B, Pettinari M. EuroSCORE II, illum qui est gravitates magni observe. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;41(4):729-31. doi: 10.1093/ejcts/ezs057
9. Collins GS, Altman DG. Design flaws in EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;43(4):871. doi: 10.1093/ejcts/ezs562
10. Mejia OA, Lisboa LA, Puig LB, Moreira LF, Dallan LA, Pomerantzeff PM, et al. InsCor: a simple and accurate method for risk assessment in heart surgery. *Arq Bras Cardiol.* 2013;100(3):246-54. PMID: 23598578
11. Cadore MP, Guaragna JCVC, Anacker JFA, Albuquerque LC, Bodanese LC, Piccoli JCE, et al. Proposição de um escore de risco cirúrgico em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2010;25(4):447-56. PMID: 21340373
12. Lisboa LAF, Mejia OAV, Moreira LFP, Dallan LAO, Pomerantzeff PMA, Dallan LRP, et al. EuroSCORE II and the importance of a local model, InsCor and the future SP-SCORE. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2014;29(1):1-8. PMID: 24896156
13. Nashef SAM, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R, the EuroSCORE study group. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardio-thorac Surg.* 1999;16(1):9-13. PMID: 10456395
14. Mejia OA, Lisboa LA, Dallan LA, Pomerantzeff PM, Trindade EM, Jatene FB, et al. Heart surgery programs innovation using surgical risk stratification at the São Paulo State Public Healthcare System: SP-SCORE-SUS study. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2013;28(2):263-9. doi: 10.5935/1678-9741.20130037.
15. Baracksky D, Jarjoura D, Cugino A, Blend D, Rutecki GW, Whittier FC. Geriatric renal function: estimating glomerular filtration in an ambulatory elderly population. *Clin Nephrol.* 1997;47(4):222-8. PMID: 9128788
16. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts *Clin Chem.* 1992;38(10):1933-53. PMID: 1394976
17. Levey AS, Perrone RD, Madias NE. Serum creatinine and renal function. *Annu Rev Med.* 1988;39:465-90. doi: 10.1146/annurev.me.39.020188.002341
18. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999;130(6): 461-70. PMID: 10075613

Artigo Original

19. Rossing P, Astrup AS, Smidt UM, Parving HH. Monitoring kidney function in diabetic nephropathy. *Diabetologia*. 1994;37(7):708-12. PMID:7958543
20. Ajayi AA. Estimation of creatinine clearance from serum creatinine: utility of the Cockcroft and Gault equation in Nigerian patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 1991; 40(4): 429-31. PMID: 2050182
21. Waller DG, Fleming JS, Ramsey B, Gray J. The accuracy of creatinine clearance with and without urine collection as a measure of glomerular filtration rate. *Postgrad Med J*. 199;67(783): 42-6. PMID: 2057426
22. Mejía OAV, Lisboa LAF, Tiveron MC, Santiago JAD, Tineli RA, Dallan LAO, et al. Coronary artery bypass grafting in acute myocardial infarction: analysis of predictors of in-hospital mortality. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2012;27(1):66-74. PMID:22729303
23. Santos CA, Oliveira MAB, Brandi AC, Botelho PHH, Brandi JCM, Santos MA, et al. Risk factors for mortality of patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2014;29(4):513-20. doi: 10.5935/1678-9741.20140073.
24. Machado MN, Nakazone MA, Maia LN. Acute kidney injury based on KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) criteria in patients with elevated baseline serum creatinine undergoing cardiac surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2014;29(3):299-307. PMID: 25372901
25. Volkmann MA, Behr PEB, Burmeister JE, Consoni PR, Kalil RAK, Prates PR, et al. Hidden renal dysfunction cause increased in-hospital mortality risk after coronary artery bypass graft surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2011;26(3):319-25. PMID:22086567

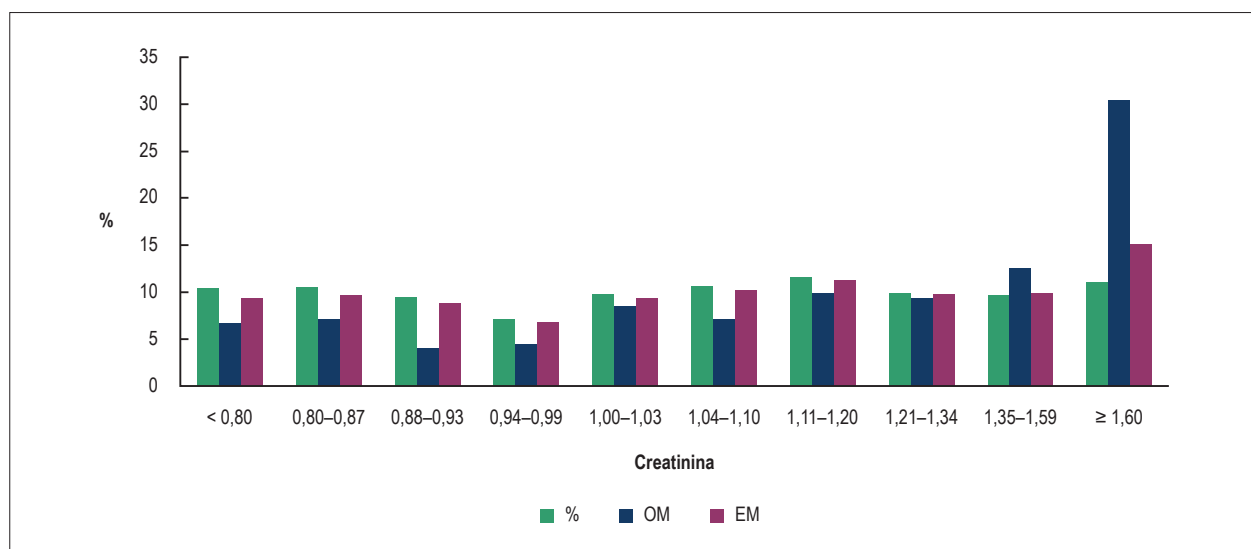


Figura Suplementar A – Porcentagem de pacientes, mortalidade observada (MO) e mortalidade esperada (ME) para os grupos de creatinina sérica.

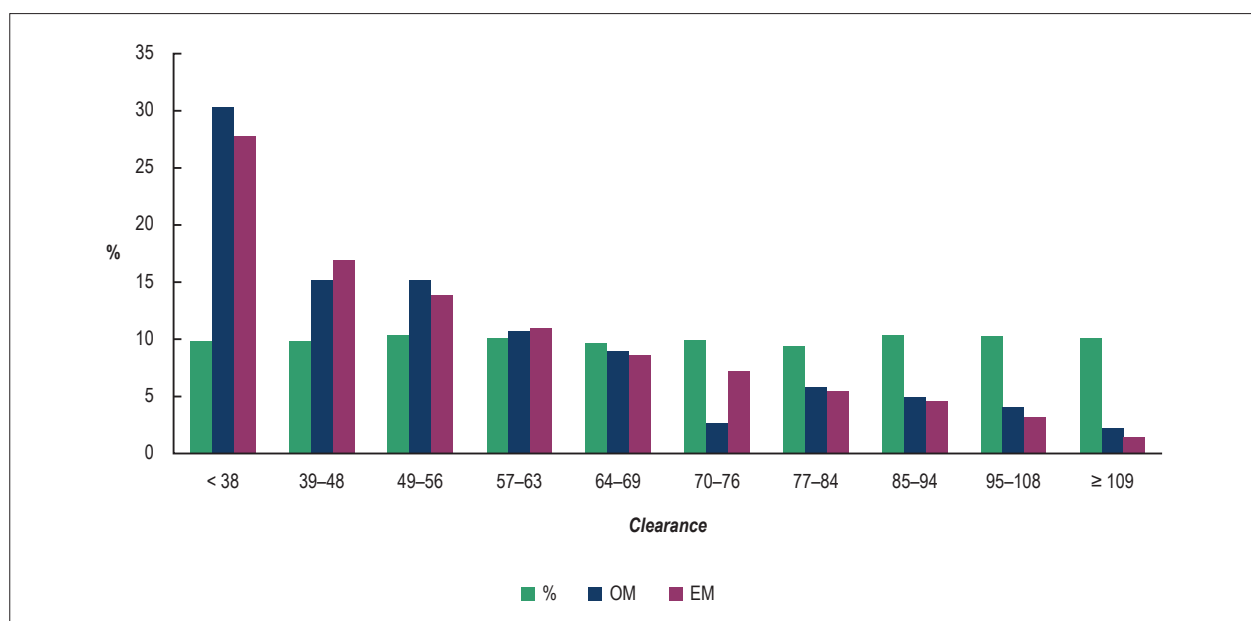


Figura Suplementar B – Porcentagem de pacientes, mortalidade observada (MO) e mortalidade esperada (ME) para grupos de CC.

Lançamento

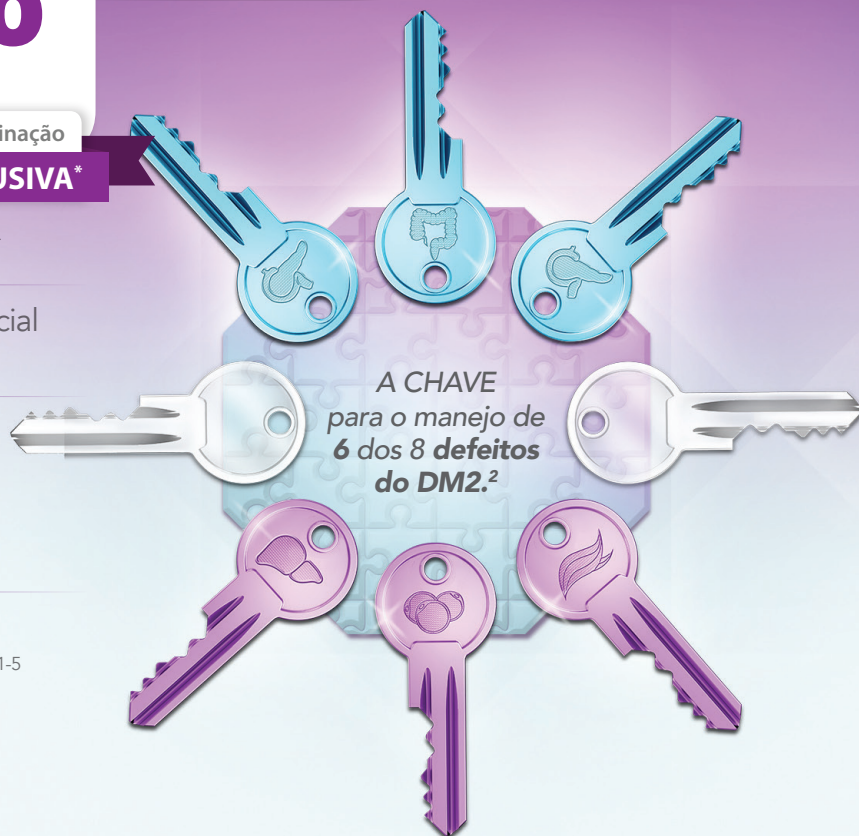
Nesina Pio*

alogliptina+pioglitazona

Combinação
EXCLUSIVA*

Agora em
combinação
com Pioglitazona¹

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



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



POSOLOGIA CÔMODA¹
1x ao dia



PREÇO ACESSÍVEL

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

**Caixas com
30 comprimidos¹**

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

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

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

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

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

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



Pré-Fragilidade Aumenta o Risco de Eventos Adversos em Idosos Submetidos à Cirurgia Cardiovascular

Pre-Frailty Increases the Risk of Adverse Events in Older Patients Undergoing Cardiovascular Surgery

Miguel K. Rodrigues,¹ Artur Marques,² Denise M. L. Lobo,³ Iracema I. K. Umeda,² Mayron F. Oliveira^{2,4}

Hospital Sirio Libanês;¹ Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia,² São Paulo, SP; Faculdade Metropolitana da Grande Fortaleza (FAMETRO),³ Fortaleza, CE; Universidade Fortaleza (UNIFOR), Centro de Ciências da Saúde,⁴ Fortaleza, CE – Brasil

Resumo

Fundamentos: A fragilidade é reconhecida como um importante preditor de eventos adversos em pacientes cirúrgicos idosos. Entretanto, os desfechos em pacientes com pré-fragilidade após a cirurgia cardiovascular ainda permanecem desconhecidos.

Objetivos: Investigar os principais desfechos (tempo de internação, tempo de ventilação mecânica, incidência de acidente vascular cerebral e óbito intra-hospitalar) após cirurgia cardiovascular em pacientes com pré-fragilidade em comparação a pacientes sem fragilidade.

Métodos: 221 pacientes acima de 65 anos de idade, com diagnóstico de infarto do miocárdio ou doença valvar foram recrutados no estudo. Os pacientes foram avaliados pela escala de fragilidade clínica (CFS, *Clinical Frailty Score*) antes da cirurgia e separados em 2 grupos: sem-fragilidade (CFS 1–3) vs. pré-fragilidade (CFS 4). Para todas as análises, foi considerada diferença significativa quando $p < 0,05$.

Resultados: Não foram observadas diferenças nos dados antropométricos e demográficos entre os grupos. Os pacientes com pré-fragilidade apresentaram maior tempo de ventilação mecânica em comparação a pacientes sem fragilidade (193 ± 37 vs. 29 ± 7 horas; $p < 0,05$); resultados similares foram observados para tempo de permanência na unidade de terapia intensiva (5 ± 1 vs. 3 ± 1 dias; $p < 0,05$) e tempo total de internação hospitalar (12 ± 5 vs. 9 ± 3 dias; $p < 0,05$). Além disso, os pacientes com pré-fragilidade apresentaram maior número de eventos adversos (acidente vascular cerebral-AVC 8,3% vs. 3,9%; óbito intra-hospitalar 21,5% vs. 7,8%; $p < 0,05$) com risco aumentado para AVC (OR: 2,139, IC 95%: 0,622–7,351, $p = 0,001$; HR: 2,763, IC 95%: 1,206–6,331, $p = 0,0001$) e morte intra-hospitalar (OR: 1,809, IC 95%: 1,286–2,546, $p = 0,001$; HR: 1,830, IC 95%: 1,476–2,269, $p = 0,0001$). Além disso, um maior número de pacientes com pré-fragilidade necessitaram de fisioterapia domiciliar que pacientes sem fragilidade (46,5% vs. 0%; $p < 0,05$).

Conclusão: Pacientes com pré-fragilidade apresentaram maior tempo de ventilação mecânica e maior tempo de internação hospitalar, com maior risco de desenvolverem eventos cardiovasculares adversos em comparação a pacientes sem fragilidade. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(4):299-306)

Palavras-chave: Envelhecimento; Cirurgia Cardiovascular; Eventos Adversos; Fragilidade.

Abstract

Background: Frailty is identified as a major predictor of adverse outcomes in older surgical patients. However, the outcomes in pre-frail patients after cardiovascular surgery remain unknown.

Objective: To investigate the main outcomes (length of stay, mechanical ventilation time, stroke and in-hospital death) in pre-frail patients in comparison with no-frail patients after cardiovascular surgery.

Methods: 221 patients over 65 years old, with established diagnosis of myocardial infarction or valve disease were enrolled. Patients were evaluated by Clinical Frailty Score (CFS) before surgery and allocated into 2 groups: no-frailty (CFS 1–3) vs. pre-frailty (CFS 4) and followed up for main outcomes. For all analysis, the statistical significance was set at 5% ($p < 0.05$).

Results: No differences were found in anthropometric and demographic data between groups ($p > 0.05$). Pre-frail patients showed a longer mechanical ventilation time (193 ± 37 vs. 29 ± 7 hours; $p < 0.05$) than no-frail patients; similar results were observed for length of stay at the intensive care unit (5 ± 1 vs. 3 ± 1 days; $p < 0.05$) and total time of hospitalization (12 ± 5 vs. 9 ± 3 days; $p < 0.05$). In addition, the pre-frail group had a higher number of adverse events (stroke 8.3% vs. 3.9%; in-hospital death 21.5% vs. 7.8%; $p < 0.05$) with an increased risk for development stroke (OR: 2.139, 95% CI: 0.622–7.351, $p = 0.001$; HR: 2.763, 95%CI: 1.206–6.331, $p = 0.0001$) and in-hospital death (OR: 1.809, 95% CI: 1.286–2.546, $p = 0.001$; HR: 1.830, 95% CI: 1.476–2.269, $p = 0.0001$). Moreover, higher number of pre-frail patients required homecare services than no-frail patients (46.5% vs. 0%; $p < 0.05$).

Conclusion: Patients with pre-frailty showed longer mechanical ventilation time and hospital stay with an increased risk for cardiovascular events compared with no-frail patients. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(4):299-306)

Keywords: Aging; Cardiovascular Surgery; Adverse Events; Fragility.

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

Correspondência: Mayron Faria Oliveira •

Av. Dr. Dante Pazzanese, 500. CEP 04012-180, Vila Mariana, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: mayronfaria@hotmail.com

Artigo recebido em 31/03/2017, revisado em 06/06/2017, aceito em 19/06/2017

DOI: 10.5935/abc.20170131

Introdução

A fragilidade é caracterizada por uma síndrome multidimensional com diminuição no status fisiológico e cognitivo,¹ e tanto a pré-fragilidade como a fragilidade foram descritas como síndromes biológicas resultantes da desregulação de várias vias metabólicas.¹⁻³

Dados recentes revelaram uma associação significativa entre pré-fragilidade e o risco de doença cardiovascular – com 25-50% mais eventos cardiovasculares em idosos frágeis que em idosos saudáveis² – independentemente de quaisquer fatores de risco cardiometabólicos. Tal fato sugere que a pré-fragilidade deve ser considerada como um potencial fator de risco modificável para doença cardiovascular na população idosa.

Nos últimos anos, tem aumentado o número de pacientes idosos submetidos à cirurgia cardiovascular, e o número de complicações decorrentes de cirurgia cardiovascular nessa população é maior que em pacientes mais jovens.^{4,5} É necessário uma avaliação pré-operatória abrangente para determinar os riscos e os benefícios da intervenção cirúrgica nessa população. No entanto, os métodos atuais de estratificação de risco possuem algumas limitações.^{6,7}

A fragilidade também tem sido reconhecida como um importante preditor de eventos adversos em pacientes idosos submetidos à cirurgias.^{4,8} Maiores escores de fragilidade elevam o risco durante o período pós-operatório, com maior tempo em ventilação mecânica, maior tempo de internação hospitalar, e maior ocorrência de complicações – acidente vascular cerebral (AVC) e morte em comparação a pacientes com menores escores de fragilidade.³ No entanto, a maioria dos estudos focaram exclusivamente em mostrar que pacientes com fragilidade são mais susceptíveis a eventos adversos que pacientes sem fragilidade após cirurgia cardiovascular,⁸ enquanto que os desfechos clínicos em pacientes em estágios precoces de fragilidade (pré-fragilidade) ainda são desconhecidos.

Portanto, nosso objetivo foi investigar os principais desfechos após cirurgia cardiovascular em pacientes pré-frágeis em comparação a pacientes não frágeis. A detecção precoce de pré-fragilidade permite uma classificação pré-operatória mais cuidadosa desses indivíduos e estimula o desenvolvimento de programas de prevenção nessa população.

Métodos

O presente estudo é do tipo prospectivo observacional. Foram recrutados, através de uma amostra de conveniência, 283 pacientes acima de 65 anos. Todos os pacientes tinham diagnóstico estabelecido de doença cardiovascular (infarto do miocárdio, insuficiência ou estenose valvar), determinado por eletrocardiograma prévio e/ou ecocardiografia, e todos tinham indicação cirúrgica revascularização do miocárdio, troca ou plastia valvar, ou cirurgia combinada). Foram excluídos pacientes com doença neurológica prévia (AVC ou distrofia muscular), disfunção cognitiva resultante de lesão prévia, escore de fragilidade ≥ 5 , procedimentos cirúrgicos não-eletivos/de emergência e pacientes que se recusaram a participar do estudo.

Vinte e quatro horas antes da cirurgia eletiva, a fragilidade de todos os pacientes foi avaliada pela escala *Clinical Frailty Score* (CFS) (Quadro 1), a qual foi aplicada por um único fisioterapeuta previamente treinado. Todos os pacientes foram capazes de ser avaliados de forma ativa, ou seja, sem auxílio de familiares/amigos. Os pacientes foram então alocados em dois grupos: sem fragilidade (CFS 1 a 3) e pré-fragilidade (CFS 4).^{9,10} O CFS é uma escala prática, eficiente e validada que quantifica a fragilidade; foi desenvolvida como um instrumento de fácil aplicação para estratificar idosos de acordo com o grau de vulnerabilidade.¹¹

Após a cirurgia cardiovascular, todos os pacientes foram admitidos na unidade de terapia intensiva (UTI). Frequência cardíaca, pressão arterial média e saturação da oxihemoglobina por oximetria de pulso (SpO₂) foram mensuradas por meio do monitor Dixtal (DX2010®). O seguimento de todos os pacientes ocorreu por 60 dias, onde foram observados quanto à alta hospitalar e à ocorrência de eventos cardiovasculares adversos importantes: AVC, infecção e óbito durante internação hospitalar, assim como o tempo de internação, tempo em ventilação mecânica, uso de vasopressores e necessidade de fisioterapia domiciliar após a alta hospitalar.

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética da instituição (número 1.048.554). Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada pelo programa SPSS (versão 20; SPSS Inc.). Os dados foram expressos em média $\pm$ desvio padrão e porcentagem, conforme apropriado. O teste Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para determinar a normalidade dos dados; o teste t não pareado e o teste χ^2 foi aplicado para avaliar diferenças nos dados categóricos.

As variáveis de sobrevida foram comparadas utilizando o teste log rank, e as curvas de sobrevida de Kaplan-Meier foram construídas. Em seguida, modelos de regressão de Cox foram usados para avaliar a relação entre fragilidade basal (dados da cirurgia) e mortalidade. O tempo de acompanhamento foi calculado em dias a partir da data da medida basal à data de ocorrência de um evento cardiovascular adverso. Foram calculados a razão de chances (*odds ratio*, OR), a razão de risco (*hazard ratio*, HR), e intervalos de confiança de 95% (IC95%). Para todas as análises, a significância estatística foi estabelecida em 5% ($p < 0,05$).

Resultados

Um total de 283 pacientes que se submeteram à cirurgia cardiovascular eletiva foram recrutados e, desses, 62 pacientes foram excluídos: 11 pacientes se recusaram a participar, 17 pacientes apresentaram CFS > 5 , 22 pacientes tiveram seus dados pós-cirúrgicos perdidos, e 12 pacientes submeteram-se a procedimentos cirúrgicos não eletivos/emergência. Assim, 221 pacientes foram incluídos no estudo – 144 com pré-fragilidade e 77 sem fragilidade.

Artigo Original

1 Em excelente forma física– Pessoas fortes, ativas, energéticas e motivadas. Estas pessoas normalmente se exercitam regularmente; estão entre os indivíduos mais em forma entre aqueles da mesma idade.

2 Bem – Pessoas sem sintomas de doença ativa, mas menos em forma que os indivíduos da categoria 1. Geralmente se exercitam ou são muito ativos ocasionalmente, p.ex. sazonalmente.

3 Bem controlados– Pessoas cujos problemas médicos estão bem controlados, mas cuja atividade física regular não vai além da caminhada de rotina.

4 Vulneráveis – Apesar de não dependerem de outros na rotina diária, geralmente suas atividades são limitadas por sintomas. Uma queixa comum é de se sentirem “lentos” e/ou cansados durante o dia.

5 Levemente frágeis – Estas pessoas têm uma lentidão mais evidente, e necessitam de ajuda para atividades da vida diária (finanças, transporte, atividades domésticas pesadas, uso de medicamentos). Tipicamente, a fragilidade leve progressivamente prejudica a realização de atividades sozinho, como fazer compras, caminhar ao ar livre, preparar as refeições e tarefas domésticas.

6 Com fragilidade moderada – As pessoas necessitam de ajuda para todas as atividades ao ar livre e domésticas. Geralmente apresentam dificuldade em subir e descer escadas, necessitam de ajuda para tomar banho e podem necessitar de alguma ajuda (orientação ou alguém em prontidão) no momento de se vestir.

7 Com fragilidade grave – Completamente dependentes para o cuidado pessoal, seja por causa física ou cognitiva. Mesmo assim, estas pessoas parecem estáveis e sem alto risco de morte (dentro de ~6 meses).

8 Com fragilidade muito grave– Completamente dependentes, aproximando-se do fim da vida. Tipicamente, não conseguem se recuperar nem de uma doença simples.

9 Doentes terminais – Próximos do fim da vida. Esta categoria aplica-se para pessoas com uma expectativa de vida < 6 meses, sem outra evidência de fragilidade.

Quadro 1 – Escala de fragilidade clínica (CFS, Clinical Frailty Scale). Adaptado de Rockwood⁹ e McDermid.¹⁰

As características basais estão apresentadas na Tabela 1. Houve uma porcentagem maior de pacientes do sexo masculino em ambos os grupos, e o índice de massa corporal foi ligeiramente maior no grupo pré-fragilidade que no grupo sem fragilidade. Nenhum paciente apresentou insuficiência cardíaca ou insuficiência renal antes da cirurgia. Além disso, não houve diferença no número de cirurgias de revascularização do miocárdio ou de troca ou plastia valvar entre os grupos (Tabela 1). Adicionalmente, o tempo de circulação extracorpórea e o tempo de anóxia durante as cirurgias foram similares entre os grupos pré-fragilidade e sem fragilidade (Tabela 1).

Não foram observadas diferenças nos valores hemodinâmicos ou nas amostras sanguíneas entre os grupos após admissão na UTI (Tabela 1). No entanto, o grupo pré-fragilidade apresentou maior número de pacientes em uso de drogas vasoativas em comparação ao grupo sem fragilidade (Tabela 2). Maior tempo em ventilação mecânica, com número maior de pacientes em ventilação prolongada, e maior tempo de permanência na UTI e de internação hospitalar foram observados no grupo pré-fragilidade em comparação ao grupo sem fragilidade. Além disso, no grupo pré-fragilidade, houve maior incidência de eventos cardiovasculares e maior número de pacientes com AVC e óbito intra-hospitalar que no grupo sem fragilidade (Tabela 2).

A análise de Kaplan-Meier mostrou que eventos adversos foram significativamente maiores em pacientes com pré-fragilidade, tanto para o desfecho AVC (Figura 1) quanto para o desfecho óbito intra-hospitalar (Figura 2). Além disso, o OR e o HR indicaram risco aumentado para AVC e óbito intra-hospitalar em pacientes com escores de fragilidade mais altos (grupo pré-fragilidade; Tabela 3).

Discussão

No presente estudo, investigamos a relação entre pré-fragilidade e eventos adversos no pós-operatório de cirurgia cardiovascular. Os novos e principais achados deste estudo foram: 1) Pacientes com pré-fragilidade apresentam mais eventos adversos (AVC e óbito intra-hospitalar) que pacientes

sem fragilidade, e 2) Pacientes com pré-fragilidade apresentam maior tempo em ventilação mecânica e de internação em comparação a pacientes sem fragilidade. Esses achados são muito relevantes, uma vez que não existem estudos prévios que demonstraram uma relação entre pré-fragilidade e eventos adversos no pós-operatório de cirurgia cardiovascular.

Nossos resultados contribuem para compreender o quanto as comorbidades e os déficits pré-operatórios adicionam valor prognóstico aos pacientes após cirurgia cardiovascular. Atualmente, mais da metade de todas as cirurgias cardiovasculares são realizadas em pacientes com idade acima de 75 anos.¹² Recente revisão sistemática¹³ mostrou que a incidência de fragilidade aumenta com a idade (65-69 anos: 4%; 70-74 anos: 7%; 75-79 anos: 9%; 80-84 anos: 16%; e acima de 85 anos: 26%), como consequência do declínio relacionado à idade em muitos sistemas fisiológicos, que em geral resulta em vulnerabilidade para mudanças repentinas na saúde causadas por pequenos eventos estressores.² Além disso, foi demonstrado que esses pacientes apresentam risco aumentado para quedas, internação prolongada e mortalidade após a cirurgia.¹⁴ Dados prévios mostraram que cada ponto aumentado no escore de fragilidade está associado com maior incidência de limitação funcional e maior risco de mortalidade em seis meses.¹⁵ Estudo prospectivo mostrou que 47% de uma coorte de 5210 pacientes acima de 65 anos de idade foram classificados como pré-frágeis (modelo fenotípico), com uma taxa de mortalidade elevada (23%) durante sete anos de acompanhamento.¹⁶ Sundermann et al.,¹⁷ relataram que pacientes com pré-fragilidade têm um desfecho intermediário entre pacientes frágeis e não frágeis. Além disso, a pré-fragilidade foi associada com um risco quatro vezes maior para se tornarem frágeis em um período de 4 anos de acompanhamento.¹⁶ Sergi et al.,¹ observaram que pacientes com pré-fragilidade apresentam mais doenças cardiovasculares em comparação a pacientes não frágeis. Contudo, a maioria dos estudos de fragilidade sobre desfechos pós-operatórios compararam somente pacientes com fragilidade versus pacientes sem fragilidade.^{1,18,19} Nesse contexto, o presente estudo expande o conhecimento a respeito de pacientes com

Tabela 1 – Características dos pacientes

	Sem fragilidade (n = 77)	Pré-fragilidade (n = 144)	p
Antropométricas/Demográficas			
Homens, n (%)	52 (67,5%)	93 (64,5%)	0,26
Idade, anos	70 ± 2	72 ± 4	0,42
Peso, kg	69,3 ± 9,8	73,4 ± 14,3	0,02
Altura, m	1,64 ± 0,09	1,63 ± 0,10	0,76
IMC, kg/m ²	25,4 ± 2,6	27,1 ± 3,9	0,001
FEVE, %	54 ± 12	55 ± 11	0,52
Euro Score	2 ± 0,5	6 ± 0,4	< 0,001
ASA	2 ± 0,3	3 ± 0,6	< 0,001
Principais comorbidades			
Hipertensão arterial sistêmica, n (%)	58 (75,3%)	120 (83,3%)	0,01
Diabetes mellitus tipo 2, n (%)	27 (35%)	56 (38,8%)	0,12
Dislipidemia, n (%)	33 (42,8%)	66 (45,8%)	0,38
Tabagismo, n (%)	14 (18,2%)	16 (11,1%)	0,09
Dados cirúrgicos			
Revascularização do miocárdio, n (%)	41 (53,2%)	83 (57,6%)	0,65
Troca ou plastia valvar, n (%)	25 (32,4%)	42 (29,2%)	0,42
Revascularização do miocárdio + troca ou plastia valvar, n (%)	11 (14,2%)	19 (13,2%)	0,71
Tempo de trombolise parcialmente ativada, s	27 ± 6	25 ± 7	0,19
Tempo de circulação extracorpórea, min	100 ± 40	90 ± 39	0,17
Tempo de anóxia, min	73 ± 26	63 ± 31	0,12
Parâmetros basais hemodinâmicos e sanguíneos			
FC, bpm	97 ± 22	93 ± 19	0,21
PAM, mmHg	98 ± 11	101 ± 14	0,43
Hemoglobina, g/dL	10,7 ± 2,1	10,8 ± 1,7	0,68
Hematócrito, %	33,2 ± 6,0	33,9 ± 8,7	0,49
Plaquetas, mm ³	143.126 ± 60.725	146.726 ± 53.742	0,64
Creatinina, mg/dL	1,16 ± 0,50	1,27 ± 0,54	0,54
PCR-us, mg/L	8,8 ± 0,8	9,0 ± 0,8	0,86
PaO ₂ , mmHg	118 ± 5	117 ± 9	0,90
PaCO ₂ , mmHg	42 ± 11	39 ± 8	0,06
HCO ₃ ⁻ , mmol/L	22 ± 2	21 ± 3	0,53
SpO ₂ , %	96 ± 4	97 ± 3	0,37

IMC: índice de massa corporal; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; ASA: Sociedade Americana de Anestesiologistas (American Society of Anesthesiologists); FC: frequência cardíaca; PAM: pressão arterial média; PCR-us: proteína C reativa ultrasensível; PaO₂: pressão arterial de oxigênio; HCO₃⁻: bicarbonato; SpO₂: saturação da oxihemoglobina por oximetria de pulso. Valores expressos em média ± desvio padrão ou frequência. Teste t de Student não pareado foi utilizado para variáveis descritas em média ± desvio padrão; teste de χ^2 foi utilizado para avaliar diferenças de frequências nas variáveis categóricas.

pré-fragilidade. Em um curto período de acompanhamento, pacientes com pré-fragilidade que se submeteram à cirurgia cardiovascular apresentaram mais eventos adversos e óbito intra-hospitalar que pacientes sem fragilidade. Assim, nosso estudo apresenta uma nova evidência de que pacientes com pré-fragilidade devem ser melhor avaliados e tratados antes da cirurgia cardiovascular.

Em nosso estudo, pacientes com pré-fragilidade submetidos à cirurgia cardiovascular apresentaram uma maior incidência de AVC. De fato, esse é um achado comum na literatura científica e está relacionado ao envelhecimento e ao período intraoperatório, apesar dos estudos prévios não terem avaliado a fragilidade ou pré-fragilidade.^{20,21} Pacientes com fragilidade submetidos à cirurgia (não cardiovascular) apresentaram

Artigo Original

Tabela 2 – Dados prospectivos observados na unidade de terapia intensiva e até a alta hospitalar no grupo sem fragilidade e no grupo pré-fragilidade

	Sem fragilidade (n = 77)	Pré-fragilidade (n = 144)	p
Tempo de permanência			
Unidade de terapia intensiva, dias	3 ± 1	5 ± 1	0,03
Tempo total de hospitalização, dias	9 ± 3	12 ± 5	<0,001
Ventilação mecânica			
Tempo em ventilação mecânica, horas	29 ± 7	193 ± 37	0,001
Tempo prolongado em ventilação mecânica, n (%)	0	21 (14,5%)	0,001
Vasopressor			
Noradrenalina, n (%)	26 (33,8%)	46 (31,9%)	0,87
Dobutamina, n (%)	8 (10,4%)	29 (20,1%)	0,03
Dopamina, n (%)	14 (18,2%)	15 (10,4%)	0,08
Nitroglicerina, n (%)	8 (10,4%)	20 (13,8%)	0,24
Eventos adversos			
Infecção, n (%)	4 (5,2%)	7 (4,8%)	0,69
Acidente vascular cerebral, n (%)	3 (3,9%)	12 (8,3%)	0,02
Óbito intra-hospitalar, n (%)	6 (7,8%)	31 (21,5%)	0,001
Cuidado domiciliar (homecare)			
Fisioterapia, n (%)	0	67 (46,5%)	< 0,001

Valores expressos em média ± desvio padrão ou frequência. Teste t de Student não pareado foi utilizado para variáveis descritas em média ± desvio padrão; teste de χ^2 foi utilizado para avaliar diferenças de frequências nas variáveis categóricas

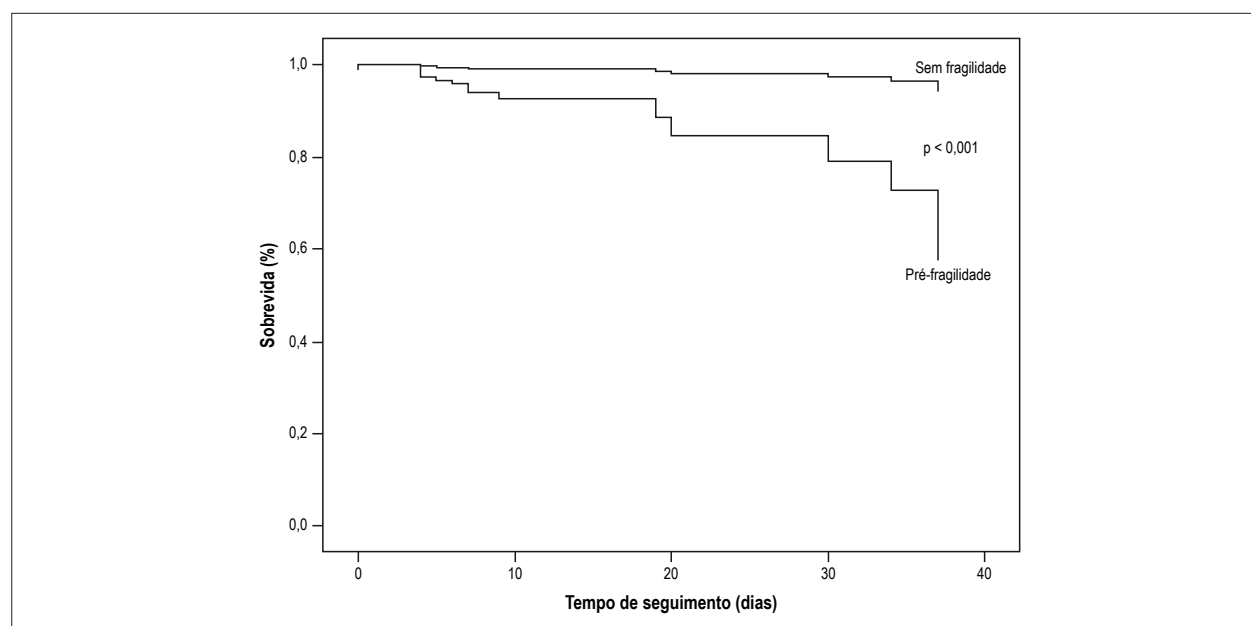


Figura 1 – Sobrevida cumulativa de acidente vascular cerebral entre os grupos de pacientes com pré-fragilidade e sem fragilidade.

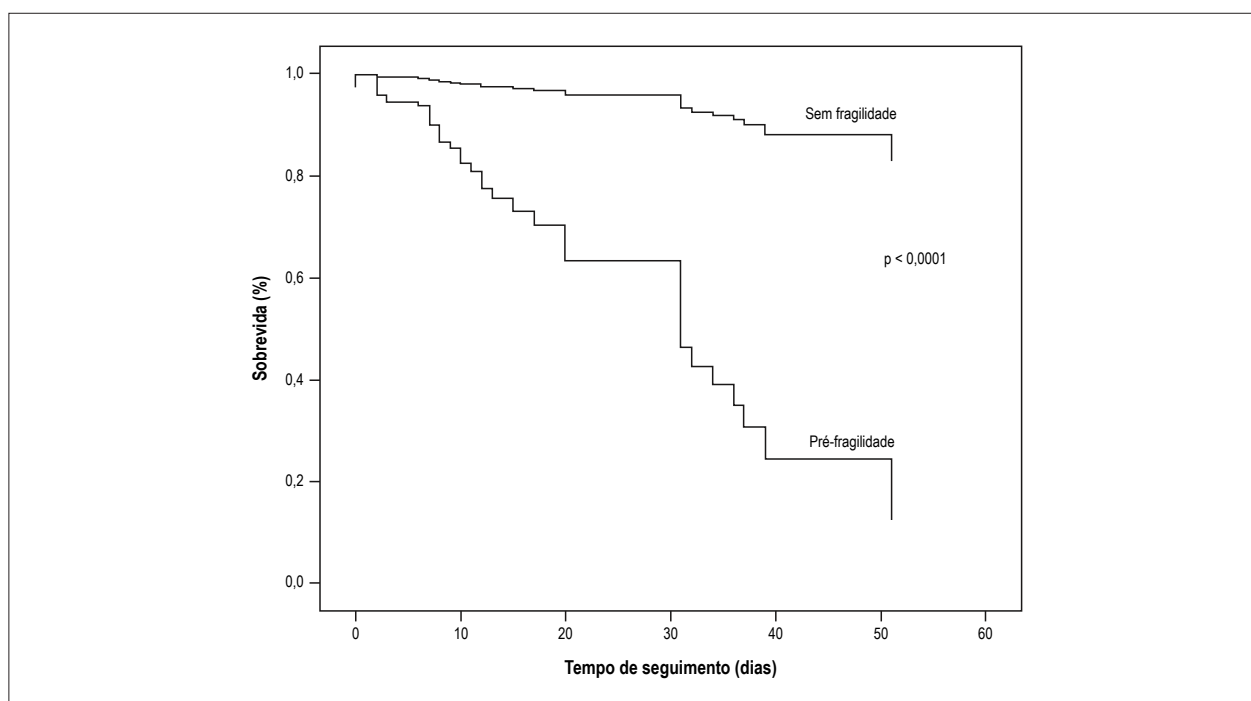


Figura 2 – Sobrevida cumulativa de morte intra-hospitalar entre os grupos de pacientes com pré-fragilidade e sem fragilidade.

Tabela 3 – Razão de chance (*Odds ratio*) e razão de risco (*hazard ratio*) para acidente vascular cerebral e óbito intra-hospitalar no grupo pré-fragilidade

	OR	IC 95%	Valor de p
AVC	2,139	0,622 – 7,351	0,001
Óbito intra-hospitalar	2,763	1,206 – 6,331	0,0001
	HR	IC 95%	Valor de p
AVC	1,809	1,286 – 2,546	0,001
Óbito intra-hospitalar	1,830	1,476 – 2,269	0,0001

AVC: acidente vascular cerebral; OR: odds ratio; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confiança.

maior dessaturação cerebral no período intraoperatório em comparação a pacientes sem fragilidade.²² Além disso, pacientes idosos com comorbidades tais como hipertensão e diabetes podem apresentar risco aumentado devido a alterações na autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral.²³ Nossos dados estão de acordo com a literatura atual, que sugere que pacientes com pré-fragilidade submetidos à cirurgia de troca valvar apresentam maior incidência de AVC em comparação a pacientes submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio. Esse fato pode ser explicado pelo maior tempo de circulação extracorpórea e de anóxia durante a cirurgia. Interessante notar que 25% dos pacientes com pré-fragilidade evoluíram com óbito durante a internação, mostrando que o estado de saúde no período pré-operatório é um importante ponto a ser avaliado e pode influenciar o prognóstico após um evento crítico. Além disso, esses pacientes têm maior probabilidade de apresentarem eventos cerebrovasculares e permanecerem em ventilação mecânica prolongada.

Nesse contexto, é muito provável que esses achados expliquem a alta incidência de AVC no grupo com pré-fragilidade em nosso estudo. Ainda, a maior porcentagem de hipertensão e diabetes observado nesse grupo pode estar relacionada à maior incidência de eventos cerebrovasculares nesses pacientes.

Já está bem estabelecido que a ventilação mecânica prolongada está relacionada com novos déficits ou com o agravamento de déficits pré-existent associados à fragilidade em pacientes graves, os quais persistem mesmo após a resolução da condição crítica,²⁴ independentemente do uso de ventilação invasiva ou não invasiva.^{15,25} Nossos pacientes com pré-fragilidade permaneceram mais tempo em ventilação mecânica. De fato, o maior tempo em ventilação mecânica pode ser uma consequência das principais complicações encontradas em nosso estudo.

Além disso, a ventilação mecânica prolongada está associada com a piora da funcionalidade, maior tempo de internação e maior incidência de óbito intra-hospitalar.²⁶ Já foi demonstrado que mais de 80% desses pacientes requerem

uma segunda hospitalização no período de 12 meses após a alta da UTI,²⁶ com alta incidência de mortalidade em seis meses.^{27,28} Além disso aqueles pacientes que sobrevivem podem ter pior capacidade funcional por quase cinco anos após a alta hospitalar.²⁹ Apesar de o seguimento dos pacientes após a alta hospitalar estar fora do escopo desse estudo, o grupo pré-fragilidade apresentou maior tempo de internação, necessidade de tratamento em clínicas ou centros especializados, incluindo fisioterapia e reabilitação após a alta hospitalar. Esses achados sugerem que esse grupo apresenta maior risco de reinternação e/ou morte em um curto período de tempo.

Implicações clínicas

A fragilidade é reconhecida como uma síndrome multidimensional caracterizada pela perda de reserva física e cognitiva que resulta em vulnerabilidade. O CFS é uma escala de fragilidade de fácil aplicação usada para estratificação de risco em idosos, que permite avaliar os desfechos relacionados à fragilidade mesmo no período pré-operatório, e pode melhorar tratamentos e intervenções, prevenir possíveis complicações, e reduzir o tempo de internação.

Nosso estudo apresenta achados clínicos importantes, uma vez que a fragilidade é uma condição reversível quando tratada com intervenções em estágios iniciais, tais como o exercício. Essas intervenções são efetivas e podem retardar a transição de pré-fragilidade à fragilidade.³⁰ O exercício antes da cirurgia cardiovascular também pode contribuir para melhor recuperação na UTI.

Além disso, nosso estudo enfatiza a necessidade de se avaliar a fragilidade antes da cirurgia cardiovascular, para melhor compreender os riscos nos pacientes idosos e orientar intervenções específicas durante o período pré-operatório que minimizem o risco de eventos adversos, mesmo em pacientes em estágios precoces de fragilidade.

Limitações do estudo

Este estudo possui algumas limitações que devem ser consideradas. Existe uma lacuna na literatura recente em relação ao melhor critério de avaliação de fragilidade. Há significativa heterogeneidade nos critérios de fragilidade utilizados em ensaios clínicos, o que torna ainda mais difícil o reconhecimento de fragilidade nos pacientes pós-cirúrgicos.³¹

O grupo pré-fragilidade possuía um número maior de pacientes que o grupo sem fragilidade. Para evitar que esse fato influenciasse nossos resultados, o poder estatístico para os principais desfechos foi calculado, resultando em um poder de 99,98% para o tempo total de internação, e 74,22% para óbito intra-hospitalar.

Um estudo recente mostrou que escores amplamente utilizados (*Acute Physiology Score and Acute Physiology and*

Chronic Health Evaluation) não foram capazes de prever maior risco de morte.³² Contudo, a fragilidade, quando associada a escalas tradicionais de risco (*ASA, Eagle e Lee*), é preditora independente de complicações no pós-operatório, tempo de internação, e necessidade de cuidado especializado em clínicas ou centros especiais após a alta hospitalar em pacientes idosos submetidos à cirurgias.⁸ Nosso estudo avaliou alguns tipos de escala de risco: CFS, ASA e EuroScore, e todas estavam aumentadas nos pacientes que apresentaram piores desfechos. Além disso, a fragilidade foi capaz de prever eventos cardiovasculares importantes no pós-operatório de cirurgia cardíaca, mesmo em pacientes em estágios iniciais de fragilidade.

Existem dois modelos de fragilidade: modelos fenotípicos e de déficits acumulados (CFS). Nós decidimos utilizar somente o CFS por esse ser prontamente acessível para aplicação a beira do leito, e de uso e de compreensão mais fáceis que outros instrumentos de avaliação de fragilidade. Além disso, o CFS foi considerado um excelente instrumento para uso na admissão de pacientes na UTI.¹⁰

Conclusão

Os pacientes com pré-fragilidade apresentaram maior tempo em ventilação mecânica, maior permanência na UTI e tempo de internação hospitalar, e maior necessidade de fisioterapia domiciliar que pacientes sem fragilidade após cirurgia cardiovascular. Além disso, a presença de pré-fragilidade no período pré-operatório foi preditor de eventos adversos (AVC ou óbito intra-hospitalar). No entanto, ainda não se sabe se o tratamento da fragilidade antes da cirurgia cardiovascular é efetivo para prevenir eventos adversos.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Rodrigues MK, Oliveira MF; obtenção de dados: Marques A, Umeda IIK, Oliveira MF; análise e interpretação dos dados: Rodrigues MK, Marques A, Lobo DML, Umeda IIK, Oliveira MF; análise estatística: Rodrigues MK, Lobo DML; redação do manuscrito: Rodrigues MK, Marques A, Lobo DML; revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Umeda IIK, Oliveira MF.

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. Sergi G, Veronese N, Fontana L, De Rui M, Bolzetta F, Zamboni S, et al. Pre-frailty and risk of cardiovascular disease in elderly men and women: the Pro.V.A. study. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65(10):976-83. doi: 10.1016/j.jacc.2014.12.040.
2. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO and Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet*. 2013; 381(9868): 752-62. PMID:23395245.
3. Afilalo J, Alexander KP, Mack MJ, Maurer MS, Green P, Allen LA, et al. Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(8): 747-62. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.070.
4. Partridge JS, Harari D, Dhesi JK. Frailty in the older surgical patient: a review. *Age Ageing*. 2012; 41(2):142-7. doi: 10.1093/ageing/afr182.
5. Kim SW, Han HS, Jung HW, Kim KI, Hwang DW, Kang SB. Multidimensional frailty score for the prediction of postoperative mortality risk. *JAMA Surg*. 2014; 149(7): 633-40. doi: 10.1001/jamasurg.2014.241.
6. Barili F, Pacini D, Capo A, Rasovic O, Grossi C, Alamanni F et al. Does EuroSCORE II perform better than its original versions? A multicentre validation study. *Eur Heart J*. 2013; 34(1): 22-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehs342
7. Nilsson J, Algotsson L, Hoglund P, Luhrs C, Brandt J. Comparison of 19 pre-operative risk stratification models in open-heart surgery. *Eur Heart J*. 2006;27(7): 867-74. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi720
8. Makary MA, Segev DL, Pronovost PJ, Syin D, Bandeen-Roche K, Patel P, et al. Frailty as a predictor of surgical outcomes in older patients. *J Am Coll Surg*. 2010; 210(6): 901-8. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2010.01.028.
9. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ*. 2005; 173(5): 489-95. DOI:10.1503/cmaj.050051
10. McDermid RC, Stelfox HT, Bagshaw SM. Frailty in the critically ill: a novel concept. *Crit Care*. 2011;15(1):301. doi: 10.1186/cc9297
11. Juma S, Taabazuing MM, Montero-Odasso M. Clinical Frailty Scale in an Acute Medicine Unit: a Simple Tool That Predicts Length of Stay. *Can Geriatr J*. 2016; 19(2):24-9. doi: 10.5770/cgj.19.196.
12. Afilalo J, Eisenberg MJ, Morin JF, Bergman H, Monette J, Noiseux N, et al. Gait speed as an incremental predictor of mortality and major morbidity in elderly patients undergoing cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56(20): 1668-76. doi: 10.5770/cgj.19.196.
13. Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude Voshaar RC. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(8):1487-92. doi: 10.1111/j.1532-5415.2012.04054.x
14. Green P, Woglom AE, Genereux P, Daneault B, Paradis JM, Schnell S, et al. The impact of frailty status on survival after transcatheter aortic valve replacement in older adults with severe aortic stenosis: a single-center experience. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5(9):974-81. doi: 10.1016/j.jcin.2012.06.011.
15. Baldwin MR, Reid MC, Westlake AA, Rowe JW, Granieri EC, Wunsch H, et al. The feasibility of measuring frailty to predict disability and mortality in older medical intensive care unit survivors. *J Crit Care*. 2014; 29(3):401-8. doi: 10.1016/j.jcrc.2013.12.019.
16. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(3):M146-56. PMID:11253156
17. Sundermann SH, Dademasch A, Seifert B, Rodriguez Cetina Bieffer H, et al. Frailty is a predictor of short- and mid-term mortality after elective cardiac surgery independently of age. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014; 18(5):580-5 doi: 10.1093/icvts/ivu006.
18. Lee DH, Buth KJ, Martin BJ, Yip AM, Hirsch GM. Frail patients are at increased risk for mortality and prolonged institutional care after cardiac surgery. *Circulation*. 2010; 121(8): 973-8.
19. Sundermann S, Dademasch A, Practorius J. Comprehensive assessment of frailty for elderly high-risk patients undergoing cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;39(1):33-7. doi: 10.1093/icvts/ivu006.
20. Pires SL, Gagliardi RJ and Gorzoni ML. [Study of the main risk factors frequencies for ischemic cerebrovascular disease in elderly patients]. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004; 62(3B): 844-51. DOI: /S0004-282X2004000500020.
21. Hedberg M, Boivie P, Engstrom KG. Early and delayed stroke after coronary surgery - an analysis of risk factors and the impact on short- and long-term survival. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011; 40(2): 379-87. doi: 10.1016/j.ejcts.2010.11.060
22. Khan SA, Chua HW, Hirubalan P, Karthekeyan RB, Kothandan H. Association between frailty, cerebral oxygenation and adverse post-operative outcomes in elderly patients undergoing non-cardiac surgery: An observational pilot study. *Indian J Anaesth*. 2016; 60(2): 102-7. doi: 10.4103/0019-5049.176278.
23. McKhann GM, Grega MA, Borowicz LM, Jr., Baumgartner WA, Selnes OA. Stroke and encephalopathy after cardiac surgery: an update. *Stroke*. 2006; 37(2): 562-71. PMID:16373636
24. Nelson JE, Cox CE, Hope AA, Carson SS. Chronic critical illness. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(4):446-54. doi: 10.1164/rccm.201002-0210CI
25. Le Maguet P, Roquilly A, Lasocki S, Asehnoune K, Carise E, Saint Martin M, et al. Prevalence and impact of frailty on mortality in elderly ICU patients: a prospective, multicenter, observational study. *Intensive Care Med*. 2014; 40(5): 674-82. doi: 10.1007/s00134-014-3253-4
26. Hill K, Dennis DM, Patman SM. Relationships between mortality, morbidity, and physical function in adults who survived a period of prolonged mechanical ventilation. *J Crit Care*. 2013; 28(4):427-32. doi: 10.1016/j.jcrc.2013.02.012.
27. Wunsch H, Guerra C, Barnato AE, Angus DC, Li G, Linde-Zwirble WT. Three-year outcomes for Medicare beneficiaries who survive intensive care. *JAMA*. 2010;303(9):849-56. doi: 10.1001/jama.2010.216.
28. Kahn JM, Benson NM, Appleby D, Carson SS, Iwashyna TJ. Long-term acute care hospital utilization after critical illness. *JAMA*. 2010;303(22):2253-9. doi: 10.1001/jama.2010.761.
29. Herridge MS, Tansey CM, Matte A, Tomlinson G, Diaz-Granados N, Cooper A, et al. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2011; 364(14):1293-304. doi: 10.1056/NEJMoa1011802.
30. Chou CH, Hwang CL, Wu YT. Effect of exercise on physical function, daily living activities, and quality of life in the frail older adults: a meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2012;93(2):237-44. doi: 10.1016/j.apmr.2011.08.042.
31. Sepehri A, Beggs T, Hassan A, Rigatto C, Shaw-Daigle C, Tangri N, et al. The impact of frailty on outcomes after cardiac surgery: a systematic review. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148(6):3110-7. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.07.087.
32. Zeng A, Song X, Dong J, Mitnitski A, Liu J, Guo Z et al. Mortality in relation to frailty in patients admitted to a specialized geriatric intensive care unit. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015; 70(12):1586-94. doi: 10.1093/gerona/glv084.

Polimorfismo da Enzima Conversora da Angiotensina (ECA D/I) em Pacientes com Insuficiência Cardíaca de Etiologia Chagásica

Angiotensin-Converting Enzyme ID Polymorphism in Patients with Heart Failure Secondary to Chagas Disease

Silene Jacinto da Silva,¹ Salvador Rassi,¹ Alexandre da Costa Pereira²

Ciências da Saúde - Faculdade de Medicina – Universidade Federal de Goiás,¹ Goiânia, GO; Instituto do Coração (Incor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP),² São Paulo, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: Alterações no gene da Enzima Conversora de Angiotensina (ECA) podem contribuir para o aumento da pressão arterial e consequentemente para o surgimento de insuficiência cardíaca (IC). O papel do polimorfismo ainda é bastante controverso, sendo necessária sua identificação em pacientes com IC de etiologia chagásica na população brasileira.

Objetivo: Determinar o polimorfismo da ECA em portadores de IC com etiologia chagásica e pacientes com doença de Chagas sem disfunção sistólica, e avaliar a relação do polimorfismo ECA com diferentes variáveis clínicas.

Métodos: Trata-se um estudo clínico comparativo com 193 participantes, destes, 103 com IC de etiologia chagásica e 90 pacientes com doença de Chagas sem disfunção sistólica, todos em atendimento ambulatorial no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás. Os alelos D e I do polimorfismo da ECA foram identificados por reação em cadeia da polimerase dos respectivos fragmentos provenientes do *intron* 16 no gene da ECA e visualizados em eletroforese.

Resultados: Dos portadores de IC, 63 % eram do gênero masculino, enquanto nos portadores de doença de Chagas sem disfunção sistólica 53,6% eram do gênero feminino ($p = 0,001$). O tempo de diagnóstico variou de 1 a 50 anos. A distribuição dos genótipos DD, DI e II foi semelhante entre os dois grupos, não apresentando significância estatística ($p = 0,692$). Nenhuma interação foi observada em relação às características clínicas e os genótipos D/I entre os grupos. A idade foi significativamente diferente entre os grupos ($p = 0,001$), e a média de idade dos pacientes com IC foi de 62,5 anos.

Conclusão: Não foram observadas diferenças na distribuição das frequências dos genótipos (Deleção/Inserção) do polimorfismo ECA entre os grupos estudados. A utilização deste biomarcador genético não se mostrou útil na tentativa de se conhecer a existência da relação do polimorfismo ECA e as manifestações clínicas da IC de etiologia chagásica. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(4):307-312)

Palavras-chave: Doença de Chagas; Polimorfismo Genético; Insuficiência Cardíaca; Cardiomiopatia Chagásica.

Abstract

Background: Changes in the angiotensin-converting enzyme (ACE) gene may contribute to the increase in blood pressure and consequently to the onset of heart failure (HF). The role of polymorphism is very controversial, and its identification in patients with HF secondary to Chagas disease in the Brazilian population is required.

Objective: To determine ACE polymorphism in patients with HF secondary to Chagas disease and patients with Chagas disease without systolic dysfunction, and to evaluate the relationship of the ACE polymorphism with different clinical variables.

Methods: This was a comparative clinical study with 193 participants, 103 of them with HF secondary to Chagas disease and 90 with Chagas disease without systolic dysfunction. All patients attended the outpatient department of the General Hospital of the Federal University of Goiás general hospital. Alleles I and D of ACE polymorphism were identified by polymerase chain reaction of the respective intron 16 fragments in the ACE gene and visualized by electrophoresis.

Results: In the group of HF patients, 63% were male, whereas 53.6% of patients with Chagas disease without systolic dysfunction were female ($p = 0,001$). The time from diagnosis varied from 1 to 50 years. Distribution of DD, ID and II genotypes was similar between the two groups, without statistical significance ($p = 0,692$). There was no difference in clinical characteristics or I/D genotypes between the groups. Age was significantly different between the groups ($p = 0,001$), and mean age of patients with HF was 62.5 years.

Conclusion: No differences were observed in the distribution of (Insertion/Deletion) genotype frequencies of ACE polymorphism between the studied groups. The use of this genetic biomarker was not useful in detecting a possible relationship between ACE polymorphism and clinical manifestations in HF secondary to Chagas disease. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(4):307-312)

Keywords: Chagas Disease; Polymorphism, Genetic; Heart Failure; Chagas Cardiomyopathy.

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

Correspondência: Silene Jacinto da Silva •

Av. João Rita Dias, Q 105 LT 06. CEP 74455-360, Jardim Leblon, Goiânia, GO – Brasil

E-mail: silenejacintoa@gmail.com

Artigo recebido em 20/04/2017, revisado em 13/06/2017, aceito em 04/07/2017

DOI: 10.5935/abc.20170137

Introdução

A doença de Chagas apresenta características endêmicas e constitui importante causa de cardiomiopatia dilatada e insuficiência cardíaca (IC) em regiões de baixas condições socioeconômicas, acarretando elevados índices de morbimortalidade. O diagnóstico e tratamento precoce são medidas importantes para a melhora da sobrevida e da qualidade de vida.¹

Na região centro-oeste, estudos²⁻⁴ mostraram que a doença de Chagas foi considerada a principal causa de IC. É a primeira causa de IC em áreas endêmicas, e a terceira causa no Brasil. A morte súbita cardíaca acomete aproximadamente 50% dos pacientes com IC secundária à doença de Chagas.⁵

A maioria dos problemas de saúde humana, incluindo a IC tem etiologia multifatorial, influenciada pelo meio ambiente, estilo de vida, e fatores genéticos. Os distúrbios multifatoriais são caracterizados por contribuições fenotípicas de vários genes que interagem uns com os outros e com os fatores ambientais. Muitos distúrbios que são manifestados no indivíduo adulto são caracterizados por herança autossômica dominante, incluindo as formas hereditárias de cardiomiopatia.⁶

O gene da enzima conversora da angiotensina (ECA) (21 kb) está localizado no cromossomo 17, braço longo (q), região 23 e se caracteriza por apresentar 24 íntrons.⁷ Predizer a resposta individual ao tratamento e os riscos potenciais de efeitos adversos aos medicamentos é uma aspiração para o tratamento da IC. Com o crescimento da biologia molecular e das informações genéticas, gradualmente há a necessidade de uma redefinição das doenças baseada nos processos bioquímicos que as compõe e não no fenótipo com que elas apresentam. O conhecimento e tratamento das doenças cardíacas, o isolamento e a caracterização dos genes envolvidos poderão não constituir uma panaceia, mas sim um ponto de partida para o tratamento individualizado.

Neste contexto, o presente estudo teve como objetivo verificar a distribuição do polimorfismo ECA (D/I) em portadores de IC de etiologia chagásica, comparar essa distribuição com a de portadores da doença de Chagas sem disfunção sistólica, e avaliar sua relação com algumas variáveis clínicas.

Aspectos éticos

O estudo foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás, número do parecer: 908.870 em 16 de Dezembro de 2014.

Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo clínico comparativo realizado em dois grupos de pacientes (grupo A e grupo B) provenientes dos Ambulatórios de Cardiologia e Ambulatório de Chagas do Hospital das Clínicas (HC/UFG). O período de admissão dos pacientes no estudo foi de fevereiro de 2014 a outubro de 2015.

Pacientes

Foram selecionados de forma consecutiva 193 pacientes. Sendo 103 pertencentes ao grupo A (portadores de IC de

etiologia chagásica) e 90 pertencentes ao grupo B (portadores de doença de Chagas sem disfunção sistólica). Todos pacientes encontravam-se em acompanhamento ambulatorial.

Crítérios de inclusão

Grupo A: Pacientes com IC sintomática (pelos critérios de Framingham) de etiologia chagásica. Grupo B: Pacientes com diagnóstico de doença de Chagas sem disfunção sistólica.

Crítérios de exclusão

Disfunção cardíaca no grupo B que levou à exclusão dos indivíduos deste estudo.

Parâmetros clínicos e laboratoriais

Todos os dados clínicos foram extraídos do prontuário médico. Para expressar o status clínico atual do paciente, foram considerados exames laboratoriais, e resultados de eletrocardiograma e ecodopplercardiograma mais recentes disponíveis.

Nos pacientes com IC, a classe funcional foi determinada de acordo com a *New York Heart Association*, de acordo com a equipe médica ambulatorial. Para os exames de ecodopplercardiograma foram analisados os seguintes parâmetros: Átrio Esquerdo (AE), Diâmetro Sistólico de Ventrículo Esquerdo (DSVE), Diâmetro Diastólico de Ventrículo Esquerdo (DDVE) e Fração de Ejeção de Ventrículo Esquerdo (FEVE).

Genotipagem

Foram coletados amostras de 8 mL de sangue e armazenados em dois tubos contendo EDTA como anticoagulante. Posteriormente, foi realizada a extração de DNA, seguido da genotipagem para o polimorfismo ECA pela Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), classificada em D/D (Deleção/Deleção), D/I (Deleção/Inserção) ou I/I (Inserção/Inserção).

O método de genotipagem foi adaptado de Lindpaintner et al.,⁸ para um volume final de 25 µL foram adicionados 1 mM de primers, 200 mM de desoxinucleotídeos trifosfatados (dATP, dCTP, dGTP, dTTP), 1,3 mM de cloreto de magnésio, 50 mM de cloreto de potássio, 0,5 unidade de Taq DNA polimerase e 20 ng de DNA. Os primers sense GCCCTGCAGGTGTCTGCAGCATGT e antisense GGATGGCTCTCCCCGCCCTGTCTC foram usados para amplificar os alelos D e I, resultando em amplicons de 319pb e 597pb respectivamente. O protocolo de amplificação do DNA constituiu-se por uma desnaturação inicial de 94°C por 5 minutos, seguido de 35 ciclos, sendo 30 segundos a 94°C, 45 segundos a 56°C, 2 minutos a 72°C, e 7 minutos a 72°C. O produto da amplificação dos alelos D e I foram submetidos à eletroforese em gel de agarose 1,5% e corados com brometo de etídio a 0,5 mg/mL por 10 minutos. Devido a amplificação preferencial do alelo D em heterozigose, as amostras com o genótipo DD foram reamplificadas com primers TGGGACCACAGCCGCGCCTACCAC e TCGGCCCTCCCACCACCATGCTAA sense e antisense respectivamente, em idênticas condições de PCR, com exceção da temperatura de anelamento à 67°C. A avaliação dos produtos de PCR em gel de agarose a 1,5% revelaram um amplicon

de 335 pb na presença de um alelo I. Os resultados foram capturados pelo sistema de vídeo-documentação Image Master VDS® (Pharmacia Biotech, EUA).

Análise estatística

A estatística descritiva foi utilizada para caracterização das variáveis – as variáveis categóricas foram descritas em percentuais, as variáveis contínuas com distribuição normal em médias $\pm$ desvios-padrão, e as variáveis contínuas de distribuição não normal em mediana e intervalos interquartis. O teste de Kolmogorov-Smirnov Z foi utilizado para identificar as variáveis contínuas com distribuição normal. Diferenças entre os grupos A e B foram calculadas utilizando o teste de qui-quadrado ou teste t de Student não pareado e, quando apropriado, o teste de Man-Whitney. A medida de associação entre as variáveis de exposição à IC foi o Odds Ratio (OR), com respectivos intervalos de 95% de confiança. Variáveis foram consideradas estatisticamente diferentes entre os grupos quando os valores de p foram menores que 0,05. Os resultados foram analisados por meio do programa estatístico SPSS, versão 18.0.

Resultados

Foi observada diferença significativa na distribuição de gêneros entre os grupos ($p = 0,023$), com 63% dos pacientes com IC do gênero masculino.

A média de idade dos pacientes com IC foi de $62,5 \pm 11,1$ anos, apresentando diferença significativa entre os grupos ($p = 0,00$). As características sociodemográficas e clínicas da amostra encontram-se na Tabela 1.

Todos os pacientes com IC estavam em tratamento medicamentoso, 73,2% era tabagista, esse hábito foi estatisticamente significativo entre os grupos ($p = 0,004$). Em relação às comorbidades associadas à IC, houve predomínio de dislipidemia (75%). A média da frequência cardíaca foi maior nos pacientes com IC ($p = 0,030$) em comparação ao grupo B.

A presença de megaesôfago foi prevalente apenas no grupo B (61,7%), com diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p = 0,017$). O tempo decorrido desde o diagnóstico da doença de Chagas foi estatisticamente diferente entre os grupos ($p = 0,001$).

Perfil genético da população estudada

A fim de estabelecer a prevalência dos genótipos para o polimorfismo ECA entre os pacientes do grupo A e grupo B, foram analisados a frequência dos genótipos DD, DI e II (Tabela 2). Não houve diferença estatisticamente significativa nas frequências observadas dos genótipos em relação às esperadas entre os grupos ($p = 0,692$).

As médias dos valores das variáveis ecocardiográficas e os genótipos não foram estatisticamente diferentes entre os grupos. Os portadores do genótipo DI apresentaram média mais elevada nos valores do DDVE quando comparado a outros genótipos.

Para as medidas repetidas de dados categóricos, não houve variação significativa na classe funcional e nos genótipos D/I ($p = 0,472$) entre os grupos. Apenas quatro pacientes encontravam-se em classe funcional IV, a classe funcional II foi predominante na amostra, presente em 86 pacientes. Destes, 52,3% eram pertencentes ao genótipo DI.

No grupo B os pacientes apresentaram megaesôfago, porém não houve diferença no número de pacientes com e sem megaesôfago. A dislipidemia foi associada como um risco aumentado em 5 vezes para os portadores de IC. Os genótipos DD, DI e II não foram considerados como um fator de risco para IC, pois sua distribuição não foi estatisticamente diferente entre os grupos.

Discussão

A literatura é repleta de resultados conflitantes, permanecendo intenso o debate sobre a existência de quais seriam os polimorfismos implicados na susceptibilidade para o desenvolvimento ou agravamento da IC. No presente estudo, foi avaliado o papel do polimorfismo genético do gene ECA (D/I) em pacientes com IC de etiologia chagásica e pacientes portadores de doença de Chagas sem disfunção sistólica. Nesta população, não se encontrou associação do polimorfismo ECA com as características sociodemográficas e clínicas.

O gênero masculino foi predominante (63%) em nossa amostra, assim como em dados presente na literatura.^{9,10} A incidência de IC aumenta com a idade, sendo mais frequente em homens.¹¹ O aumento da epidemia de IC na população masculina e idosa foi associado com maior sobrevida.¹²

Não houve diferença estatisticamente significativa na distribuição dos genótipos entre gênero masculino e feminino no grupo A, dado concordante com o estudo de Zhang et al.¹³

Dados presentes na literatura associaram o alelo D com a predisposição para HÁ.¹⁴⁻¹⁶ Estes dados contradizem os nossos achados. Os portadores de IC apresentaram valores de pressão arterial inferior ao grupo com doença de Chagas sem disfunção sistólica ($p = 0,000$), assim como nos resultados encontrados por Yang et al.,¹⁷ que investigaram os genótipos D/I em indivíduos de etnia chinesa. Não houve diferenças significativas na frequência dos alelos e genótipos entre os grupos de indivíduos em ambos os gêneros. Pacientes com IC e pressão arterial baixa tem maior risco de morte, mesmo com uso adequado de terapias farmacológicas.¹⁸

O genótipo DD foi associado de forma independente à pior evolução ecocardiográfica e o genótipo DI ao melhor perfil ecocardiográfico (aumento da fração de ejeção do VE e diminuição de diâmetros do VE).¹⁹ Nossos resultados são discordantes, pois, não foi verificada associação dos genótipos D/I com os parâmetros ecocardiográficos.

Mesmo pesquisando uma população com características diferentes, não encontramos nenhuma interação dos genótipos D/I com a IC. O mesmo achado já havia sido demonstrado em estudo²⁰ que avaliou 241 pacientes provenientes da Arábia Saudita. Após a realização da genotipagem para o polimorfismo do gene ECA não foi encontrada interação com a cardiopatia congênita.

Tabela 1 – Características sociodemográficas e clínicas da amostra

Variáveis	Grupo A		Grupo B		OR	IC95%	Valor de p
	n	%	n	%			
Gênero							
Masculino	51	63,0	30	37,0	1,96	1,09-3,52	0,023 ^a
Feminino	52	46,4	60	53,6			
Média de idade (DP)	62,5	(11,1)	51,3	(11,9)			0,000 ^b
Procedência							
Goiânia	59	54,6	49	45,4	1,12	0,64-1,98	0,692 ^a
Outras localidades	44	51,8	41	48,2			
Mediana do tempo de diagnóstico da doença de Chagas (intervalo inter-quartil)	15	(8-25)	9,5	(5-17)			0,002 ^c
Tabagismo							
Sim	30	73,2	11	26,8	2,95	1,38-6,32	0,004 ^a
Não	73	48,0	79	52,0			
Etilismo							
Sim	21	42,0	29	58,0	0,34	0,28-1,03	0,061 ^a
Não	82	57,3	61	42,7			
Mediana da FC (bpm) (intervalo inter-quartil)	65	(60-80)	65	(60-80)			0,290 ^c
Megaesôfago							
Sim	18	38,3	29	61,7	0,45	0,23-0,87	0,017 ^a
Não	85	58,2	61	41,8			
Megacólon							
Sim	9	64,3	5	35,7	1,63	0,53-5,05	0,395 ^a
Não	94	52,5	85	47,5			
Dislipidemia							
Sim	15	75,0	5	25,0	2,90	1,01-8,32	0,041 ^a
Não	88	50,9	85	49,1			
Diabetes mellitus							
Sim	6	54,5	5	45,5	1,05	0,31-3,57	0,936 ^a
Não	97	53,3	85	46,7			

DP: desvio padrão; FC: frequência cardíaca; Grupo A: pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia chagásica; Grupo B: pacientes com doença de Chagas sem disfunção sistólica; bpm: batimentos por minuto; OR: odds ratio. ^a teste do qui-quadrado; ^b teste t de Student não pareado; ^c Teste de Mann Whitney.

Tabela 2 – Polimorfismo D/I nos grupos A e B

Genótipo	Grupo A		Grupo B		Valor de p
	N	%	N	%	
DD	17	50,0	17	50,0	0,692 ^a
DI	59	56,2	46	43,8	
II	27	50,0	27	50,0	

DD: deleção/deleção; DI: deleção/inserção; II: inserção/inserção; grupo A: pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia chagásica; Grupo B: pacientes com doença de Chagas sem disfunção sistólica. ^a teste do qui-quadrado.

A IC é uma condição clínica frequente que apresenta elevado grau de morbidade e mortalidade. Ela acomete 1,5% a 2,0% da população geral, porém sua prevalência aumenta progressivamente com a idade, atingindo aproximadamente 10% dos indivíduos com mais de 65 anos de idade.²¹ Esses dados confirmam nossos resultados, em que os pacientes com IC apresentaram idade significativamente superior aos pacientes com doença de Chagas sem disfunção sistólica.

Corroborando com nossos achados, Yang et al.,²² compararam a distribuição dos genótipos D/I em uma população de 701 indivíduos de ambos os gêneros. Nenhuma diferença foi encontrada na frequência dos genótipos e alelos em homens e mulheres entre um grupo de indivíduos com idade superior a 90 anos e um grupo controle com idade inferior a 60 anos.

Na análise dos genótipos D/I e do DSVE, não foi encontrada relação entre esses parâmetros. Nossos achados são discordantes de um estudo nacional²³ em que encontraram aumento do DSVE em pacientes com o genótipo DD, associando-se com maior morbidade e mortalidade em pacientes com IC de diferentes etiologias.

Há uma possível interação do polimorfismo ECA na progressão da IC crônica.²⁴ O alelo D foi associado com a progressão da IC e maior mortalidade quando comparado com o alelo I.^{24,25} Esses dados opõem-se aos resultados encontrados neste estudo, o qual os genótipos D/I não foram associados com a gravidade da IC.

O polimorfismo ECA não foi associado com a gravidade ou progressão da IC de etiologia chagásica. Corroborando com nossos dados, estudos anteriores^{26,27} não associaram o polimorfismo da ECA com desenvolvimento da IC ou progressão da cardiomiopatia chagásica.

Em nossa análise, a distribuição dos genótipos D/I foi semelhante entre os grupos A e B. Diferenças genéticas individuais podem levar a diversos perfis de riscos e número amostral pequeno, especialmente em estudos de associação, com poder inadequado para identificar contribuições genéticas, o que pode justificar uma discordância com os resultados encontrados.

Testes de análise do DNA podem fornecer a identificação de uma ou mais variantes genéticas associadas ao risco maior de IC e, assim, contribuir para medidas preventivas de mudanças de hábitos de vida e terapias que levem em conta o seu perfil genético.

Baseando-se no potencial de aplicabilidade do marcador genético na prática clínica e dos resultados inconclusivos acerca do papel do polimorfismo da ECA como fator de risco

para o desenvolvimento da IC de etiologia chagásica, o uso desse marcador genético não foi útil para ser incorporado à prática clínica. A falta de associação entre os genótipos D/I pode indicar que o polimorfismo ECA não atua na patogênese da disfunção ventricular causada pela doença de Chagas.

Conclusão

Não houve diferença na frequência dos genótipos D/I nos pacientes portadores de IC de etiologia chagásica, quando comparados com os pacientes portadores de doença de Chagas sem disfunção sistólica. Não houve relação entre o polimorfismo ECA e as variáveis clínicas analisadas.

Limitações do estudo

O número de pacientes incluídos pode ser considerado pequeno se comparado ao valor estimado de portadores da doença existentes em nosso país. Aspectos socioeconômicos podem interagir com fatores genéticos e interferir nos desfechos da IC. Os achados neste estudo, em que apenas pacientes da rede pública foram estudados, podem impedir que os dados sejam reproduzidos em outras populações.

Serão necessários novos estudos, amplos e prospectivos com um grupo amostral maior, capazes de apontar estas e outras variáveis potencialmente relacionadas à IC de etiologia exclusivamente chagásica.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, obtenção de dados e análise estatística: Silva SJ; Análise e interpretação dos dados e redação do manuscrito: Silva SJ, Rassi S, Pereira AC; Obtenção de financiamento: Silva SJ, Pereira AC; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Rassi S, Pereira AC.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Silene Jacinto da Silva pela Universidade Federal de Goiás.

Referências

- Carvalho C, Rassi S, Bastos JMDA, Câmara SSP. Coronariopatia assintomática em chagásicos com insuficiência cardíaca: prevalência e fatores de risco. *Arq. Bras. Cardiol.* 2011;97(5):408-12. Doi: org/10.1590/50066-782X20110050000.103.
- Nogueira PR, Rassi S, Corrêa KS. Perfil epidemiológico, clínico e terapêutico da insuficiência cardíaca em hospital terciário. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(3):392-8. Doi: org/10.1590/50066-782X20100050000102.
- Silva SJ. Estudo de polimorfismos genéticos em pacientes portadores de insuficiência cardíaca. (Dissertação) Goiânia: Universidade Federal de Goiás; 2012.
- Carvalho APPF, Rassi S, Fontana KE, Correa KS, Feitosa RHF. Influência da suplementação de creatina na capacidade funcional de pacientes com Insuficiência Cardíaca. *Arq Bras Cardiol.* 2012;99(1):623-9. Doi: 10.1590/50066-782X20120050000056
- Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues D. Atualização da diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica - 2012. *Arq Bras Cardiol.* 2012;98(1Suppl1):1-33.
- Skrzynia C, Berg JS, Willis MS, Jensen BC. Genetics and heart failure: a concise guide for the clinician. *Curr Cardiol Rev.* 2015;11(1):10-7. PMID:24251456.
- Cuoco MAR, Pereira AC, Mota GFA, Krieger JE, Mansur AJ. Polimorfismo genético, terapia farmacológica e função cardíaca sequencial em pacientes com insuficiência cardíaca. *Arq. Bras. Cardiol.* 2008;90(4):274-9. PMID:18516385.
- Lindpaintner K, Pfeffer MA, Kreutz R, Stampfer MJ, Grodstein F, LaMotte F et al. A prospective evaluation of an angiotensin-converting-enzyme gene polymorphism and the risk of ischemic heart disease. *N Engl J Med.* 1995;332(11):706-11. Doi:10.1056/NEJM19950316321103.
- Margoto G, Colombo RCR, Gallani MCBJ. Características clínicas e psicossociais do paciente com insuficiência cardíaca que interna por descompensação clínica. *Rev Esc Enferm.* 2009;43(4):44-53 . PMID:19437853.
- Silva JF, Giannini DT, Mourilhe-Rocha R. Metabolic syndrome in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiovasc Sci.* 2015;28(3):206-14. Doi: 10.5935/2359-4802.20150030
- Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol.* 1993; 22(4 Suppl A):6A-13A.
- Barker WH, Mullooly JP, Getchell W. Changing incidence and survival for heart failure in a well-defined older population, 1970-1974 and 1990-1994. *Circulation.* 2006;113(6):799-805. Doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.492033
- Zhang YF, Cheng Q, Tang NL, Chu TT, Tomlinson B, Liu F, et al. Gender difference of serum angiotensin-converting enzyme (ACE) activity in DD genotype of ACE insertion/deletion polymorphism in elderly Chinese. *Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system: j renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2014;15(4):547-52. Doi: 10.1177/1470320313475906.
- Fatini C, Sticchi E, Marcucci R, Said AA, Del Pace S, Verdiani V, et al. ACE Insertion/Deletion, But Not -240A>T Polymorphism, Modulates the Severity in Heart Failure. *J Investig Med.* 2008;56(8):1004-10. Doi: 10.2310/JIM06013-3181828028.
- Schut AF, Bleumink CS, Stricker BH, Hofman A, Witteman JC, Pols HA, et al. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism and the risk of heart failure in hypertensive subjects. *Eur Heart J.* 2004;25(23):2143-8. Doi: 10.1016/j.ehj.004.08.026.
- Bahramali E, Rajabi M, Jamshidi J, Mousavi SM, Zarghami M, Manafi A, et al. Association of ACE gene D polymorphism with left ventricular hypertrophy in patients with diastolic heart failure: a case-control study. *BMJ open.* 2016;6(2):e010282.
- Yang YL, Mo YP, He YS, Yang F, Xu Y, Li CC, et al. Correlation between renin-angiotensin system gene polymorphisms and essential hypertension in the Chinese Yi ethnic group. *Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system: J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2015;16(4):975-81. Doi: 10.1177/1470320315598697.
- Gheorghiadu M, Abraham WT, Albert NM, Greenberg BH, O'Connor CM, She L, et al. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. *JAMA.* 2006;296(18):2217-26. Doi:1001/jama.296182217.
- Albuquerque FN, Brandao AA, Silva DA, Mourilhe-Rocha R, Duque GS, Gondar AF, et al. Angiotensin-converting enzyme genetic polymorphism: its impact on cardiac remodeling. *Arq Bras Cardiol.* 2014;102(1):70-9. Doi: 10.5935/abc.20130229.
- Alazhary NM, Morsy MM, Al-Harbi KM. Angiotensin-converting enzyme gene insertion deletion (ACE I/D) polymorphism in Saudi children with congenital heart disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(11):2026-30. PMID:26125265.
- Carvalho Filho E, Curiati J. Como diagnosticar e tratar a insuficiência cardíaca no idoso. *RBM. Rev Bras Med.* 2001; 58(3):14.
- Yang JK, Gong YY, Xie L, Lian SG, Yang J, Xu LY, et al. Lack of genetic association between the angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and longevity in a Han Chinese population. *Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system: J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2009;10(2):115-8. Doi: 10.1177/1470320309104873.
- Cuoco MA, Pereira AC, de Freitas HF, de Fatima Alves da Mota G, Fukushima JT, Krieger JE, et al. Angiotensin-converting enzyme gene deletion polymorphism modulation of onset of symptoms and survival rate of patients with heart failure. *Int J Cardiol.* 2005;99(1):97-103. Doi: PMID 15721506
- Huang W, Xie C, Zhou H, Yang T, Sun M. Association of the angiotensin-converting enzyme gene polymorphism with chronic heart failure in Chinese Han patients. *Eur J Heart Fail.* 2004;6(1):23-7. Doi: 10.1016/j.ejheart.2003.09.004
- Wu CK, Luo JL, Tsai CT, Huang YT, Cheng CL, Lee JK, et al. Demonstrating the pharmacogenetic effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors on long-term prognosis of diastolic heart failure. *Pharmacogenomics J.* 2010; 10(1):46-53. Doi: 10.1038/fpj.2009.39.
- Pascuzzo-Lima C, Mendible JC, Bonfante-Cabarcas R. Polimorfismo I/D del gen de la enzima de conversión de angiotensina y progresión de la miocardiopatía chagásica. *Rev Esp Cardiol.* 2009; 62(03):320-2. Doi:10.1016/S0300-8932(09)70379-3
- Silva S, Rassi S, Silva C. Ausência de associação do polimorfismo dos alelos D/I do gene da enzima conversora de angiotensina (ECA) em pacientes com insuficiência cardíaca. *RBM. Rev Bras Med.* 2015;72(4):130-5.

Pressão Arterial nas 24 horas em Obesos com Apneia Obstrutiva do Sono Moderada à Grave

Twenty-four hour Blood Pressure in Obese Patients with Moderate-to-Severe Obstructive Sleep Apnea

Claudia M. Correa,¹ Ronaldo A. Gismondi,² Ana Rosa Cunha,¹ Mario F. Neves,¹ Wille Oigman¹

Hospital Universitário Pedro Ernesto – Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ),¹ Rio de Janeiro; Universidade Federal Fluminense (UFF),² Niterói, RJ – Brasil

Resumo

Fundamentos: Obesidade, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e apneia obstrutiva do sono (AOS) estão intimamente relacionados. Até 70% dos pacientes com AOS podem ser assintomáticos e há evidências que eles apresentam alterações cardiovasculares, em especial HAS noturna.

Objetivos: O objetivo deste estudo foi avaliar o comportamento da pressão arterial nas 24 horas em indivíduos obesos assintomáticos com AOS moderada/grave comparando àqueles com AOS leve/ausente.

Métodos: Foram selecionados 86 pacientes entre 30 e 55 anos, obesos (IMC 30-39,9 kg/m²), com pressão arterial casual < 140/90 mmHg e sem comorbidades, dos quais 81 foram submetidos à avaliação clínica, medidas antropométricas, monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) e Watch-PAT. Os participantes do estudo foram divididos em dois grupos com base no índice de apneia-hipopneia (IAH): grupo 1 com IAH < 15 eventos/h e grupo 2 com IAH ≥ 15 eventos/h.

Resultados: Em comparação ao grupo 1, o grupo 2 apresentou maior circunferência de pescoço e maior relação cintura-quadril (40,5 ± 3,2 vs 38,0 ± 3,7 cm, p = 0,002, e 0,94 ± 0,05 vs 0,89 ± 0,05 cm, p = 0,001, respectivamente), maiores pressões arteriais sistólica e diastólica na MAPA-24h (122 ± 6 vs 117 ± 8 mmHg, p = 0,014, e 78 ± 6 vs 73 ± 7 mmHg, p = 0,008, respectivamente), bem como maior carga pressórica diastólica noturna (44,6 ± 25,9% vs 31,3 ± 27,3%, p = 0,041). Além disso, houve correlação positiva entre pressão arterial diastólica noturna e IAH (r = 0,43, p < 0,05).

Conclusões: Indivíduos obesos assintomáticos com AOS de moderada a grave apresentam maiores valores de PA sistólica e diastólica nas 24 horas em comparação àqueles com AOS ausente/leve, apesar da PA casual normal. Esses resultados indicam que a MAPA pode ser útil na avaliação de pacientes obesos assintomáticos com AOS de moderada à grave. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(4):313-320)

Palavras-chave: Pressão Arterial; Apneia Obstrutiva do Sono; Hipertensão; Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial.

Abstract

Background: Obesity, systemic arterial hypertension (SAH) and obstructive sleep apnea (OSA) are closely related. Up to 70% of patients with OSA may be asymptomatic, and there is evidence that these patients have cardiovascular changes, especially nocturnal SAH.

Objectives: The aim of this study was to evaluate 24-hour blood pressure behavior in asymptomatic, obese individuals with moderate-to-severe OSA and compare it with that in individuals with mild OSA or without OSA.

Methods: Eighty-six obese subjects aged between 30 and 55 years (BMI 30-39 kg/m²), with casual blood pressure < 140/90 mmHg and without comorbidities were recruited. Eighty-one patients underwent clinical and anthropometric assessment, ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), and Watch-PAT. Participants were divided into two groups, based on the apnea-hypopnea index (AHI): group 1, with AHI < 15 events/hour, and group 2 with AHI ≥ 15 events/hour.

Results: Compared with group 1, group 2 had higher neck circumference and waist-hip circumference (40.5 ± 3.2 cm vs. 38.0 ± 3.7 cm, p = 0.002, and 0.94 ± 0.05 vs. 0.89 ± 0.05, p = 0.001, respectively), higher systolic and diastolic blood pressure measured by the 24-h ABPM (122 ± 6 vs 118 ± 8 mmHg, p = 0.014, and 78 ± 6 vs 73 ± 7 mmHg, p = 0.008, respectively), and higher nocturnal diastolic pressure load (44.6 ± 25.9% vs 31.3 ± 27.3%, p = 0.041). Moreover, there was a positive correlation between nocturnal diastolic arterial pressure and AHI (r = 0.43, p < 0.05).

Conclusions: Asymptomatic obese subjects with moderate-to-severe OSA have higher systolic and diastolic blood pressure at 24 hours compared with those with absent / mild OSA, despite normal casual blood pressure between the groups. These results indicate that ABPM may be useful in the evaluation of asymptomatic obese patients with moderate-to-severe OSA. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(4):313-320)

Keywords: Blood Pressure; Sleep Apnea, Obstructive; Hypertension; Blood Pressure Monitoring, Ambulatory.

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

Correspondência: Claudia M. N. Correa •

Avenida 28 de Setembro, 77 Sala 329. CEP 20551-030, Vila Isabel, RJ – Brasil

E-mail: correa.cmn@gmail.com, claudiacorreia@iff.fiocruz.br

Artigo recebido em 02/02/2017, revisado em 05/05/2017, aceito em 15/05/2017

DOI: 10.5935/abc.20170130

Introdução

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é a forma mais comum de desordem respiratória do sono,^{1,2} caracterizada por colapsos repetitivos das vias aéreas superiores, resultando em pausas da respiração e hipóxia intermitente.² Durante esses episódios noturnos de obstrução, ocorre um aumento no tônus simpático e na liberação de substâncias vasoativas, aumentando o risco de lesão cardiovascular.³

Uma recente revisão sistemática estimou que a prevalência de AOS na população em geral está entre 9 e 38%, sendo maior em homens.⁴ No Brasil, dados do estudo de Tufik et al.,⁵ realizado na cidade de São Paulo, mostraram que a AOS foi observada em 32,8% dos participantes. No entanto, muitos pacientes com AOS são assintomáticos, conforme no clássico estudo *Sleep Health Study*, onde 70% dos pacientes com apneia leve e 9% daqueles com apneia grave foram assintomáticos.⁶

A AOS está relacionada, na maioria das vezes, à obesidade e à hipertensão arterial sistêmica (HAS).² Os pacientes obesos apresentam maior prevalência de AOS e HAS⁷ e a associação de obesidade com HAS pode causar lesões em órgão-alvo e eventos cardiovasculares.^{8,9} Estudos mostraram que pacientes com AOS apresentam menor descenso noturno da pressão arterial (PA) e hipertensão noturna.^{10,11} A maioria desses estudos recrutou indivíduos já hipertensos e com diagnóstico prévio de AOS. Um estudo prévio sugere maior prevalência de hipertensão mascarada (HM) em pacientes com AOS.⁸ Contudo, ainda é pouco conhecido o comportamento da PA nas 24 horas em indivíduos obesos com AOS e pressão arterial casual normal. O objetivo deste estudo foi avaliar o comportamento da PA nas 24 horas em indivíduos obesos assintomáticos com AOS moderada/grave comparando aqueles com AOS leve/ausente.

Métodos

População

No período de janeiro a dezembro de 2014, indivíduos acompanhados no ambulatório de clínica médica da Policlínica Piquet Carneiro, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), foram convidados a participar desse estudo. Os critérios de inclusão foram idade entre 30 e 55 anos de idade, índice de massa corporal (IMC) entre 30,0 e 39,9 kg/m², pressão arterial casual normal (PA < 140/90 mmHg) e ausência de comorbidades em acompanhamento médico regular. Critérios de exclusão foram história prévia de hipertensão arterial ou tratamento para a mesma, diabetes mellitus, doença pulmonar, doença de Parkinson, tratamento anterior com pressão positiva das vias aéreas superiores (CPAP) e diagnóstico prévio de AOS.

O comitê local em ética em pesquisa aprovou o estudo (Plataforma Brasil/CAAE: 03489612.1.0000.52590) e todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Desenho do estudo

Este foi um estudo observacional transversal. Na visita 1, os pacientes foram submetidos à avaliação clínica, tomada

de medidas antropométricas, exames laboratoriais de doença clínica e teste para diagnóstico de AOS. Na visita 2 foi realizada a monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA), com um intervalo máximo de uma semana entre as duas visitas.

Medidas antropométricas

O peso corporal foi aferido em balança digital da marca Filizola® com capacidade máxima de 180 Kg, com a paciente em pé, posicionada no centro da plataforma da balança, vestindo roupas leves e sem calçados.¹² Na mesma balança, foi verificada a estatura utilizando o antropômetro, com o paciente em posição ereta e com os calcanhares juntos. O Índice de Massa Corporal (IMC) foi então calculado, dividindo-se o peso corporal (em quilograma) pelo quadrado da altura (em metro). As circunferências foram medidas com o uso de uma fita métrica inextensível e graduada.¹³ A circunferência do pescoço (CP) foi medida ao nível da cartilagem cricóide; a circunferência da cintura (CC) foi realizada no ponto médio entre o gradil costal e a crista ilíaca ao final da fase expiratória da respiração. A circunferência do quadril foi medida ao nível dos trocanteres femorais.¹⁴ Todas as medidas foram medidas em centímetros e aproximadas para o 0,5cm mais próximo.

Pressão arterial

A pressão arterial casual foi obtida usando um dispositivo eletrônico (modelo HEM-705CP, Omron Healthcare Inc., Lake Forest, IL, EUA) e um manguito de tamanho apropriado ao tamanho do braço do paciente, de acordo com normatização das Diretrizes Brasileiras de Hipertensão.¹⁵ Antes da medida, os pacientes permaneceram sentados por 30 minutos e abstiveram-se de ingestão de café e fumo. Três leituras foram realizadas com um minuto de intervalo entre elas e a média dessas três medidas foi definida como a PA casual do paciente.

Exames de sangue

O sangue venoso foi coletado dos indivíduos em jejum de 12h para dosagem de colesterol total, colesterol-HDL, triglicerídeos e glicose. O colesterol-LDL foi calculado pela fórmula de Friedewald.

Avaliação de apneia obstrutiva do sono

O diagnóstico de AOS foi realizado com um equipamento de monitorização portátil domiciliar, o Watch-PAT, que detecta indiretamente eventos de apneia-hipopneia por identificar aumentos da atividade simpática associados com esses eventos. Após o paciente realizar esse exame, os resultados são automaticamente lidos e analisados por um programa de computador.¹⁶ O Watch-PAT possui um algoritmo que consegue diferenciar entre os estado de sono e o despertar a cada período de 30 segundos, permitindo o cálculo do índice de distúrbio respiratório (IDR) usando o tempo total de sono e não o tempo total de registro do repouso. O algoritmo para actigrafia provê uma estimativa acurada do sono e vigília em indivíduos normais e em pacientes com AOS. Este método simples para avaliação do tempo total de sono é uma ferramenta útil para quantificar acuradamente a AOS no ambiente doméstico.¹⁷

A Academia Americana de Medicina do Sono reconhece o equipamento Watch-PAT como uma alternativa válida para o diagnóstico de AOS, pois esse exame permite a edição manual ou automática da leitura bruta da pontuação obtida. Além disso, falhas técnicas são raras com o uso do sistema Watch-PAT em casa.^{13,18} O algoritmo de análise usa quatro canais para detecção de diferentes parâmetros incluindo índice de apneia-hipopneia (IAH), IDR, índice de dessaturação de oxigênio (IDO), saturação de oxigênio mínima, média e máxima e as fases do sono.¹⁶

Os pacientes do estudo foram divididos em dois grupos com base no IAH: grupo 1 com IAH < 15 eventos/h e grupo 2 com IAH ≥ 15 eventos/h. O objetivo foi separar indivíduos com AOS moderada a grave (grupo 2) daqueles sem AOS (IAH < 5 eventos/h) ou com AOS leve (IAH = 5-14 eventos/h).

Monitorização ambulatorial da pressão arterial

A MAPA-24h foi realizada com o monitor Spacelabs 90207 (Spacelabs Inc., Redmond, WA, EUA) e o manguito foi colocado no membro superior não dominante, com tamanho apropriado para a circunferência do braço. Esse monitor é validado pela Sociedade Britânica de Hipertensão Arterial e pela Sociedade Brasileira de Cardiologia.¹⁹ As leituras foram tomadas a cada 20 minutos durante o dia e cada 30 minutos no período noturno. Durante a monitorização, os indivíduos registraram seus períodos de vigília e de sono para o cálculo das médias pressóricas nesses períodos. Os pacientes foram instruídos a evitar dormir durante o dia por um período maior que uma hora. A MAPA foi considerada adequada se 70% das medidas foram obtidas com sucesso. O percentual de declínio da PA noturna para as pressões sistólica e diastólica foi calculado como a média da PA diurna menos a média da PA noturna, multiplicado por 100 e dividido pela média da PA diurna. A carga pressórica foi considerada anormal quando mais que 30% das leituras válidas de PA estavam acima dos limites normais da PA na MAPA. A HM foi definida pressão casual menor que 140/90 mmHg e a PA de 24 horas na MAPA maior que 130/80 mmHg e/ou PA vigília da MAPA maior que 135/85 mmHg e/ou PA do período de sono maior que 120/70 mmHg.¹¹

Análises estatísticas

Os dados foram analisados usando o programa estatístico para ciências sociais, o SPSS versão 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA) e os resultados expressos como média ± desvio-padrão (DP). Variáveis contínuas mostraram distribuição normal pelo teste de Kolmogorov-Smirnov e o teste *t* de Student não-pareado foi usado para comparar a média entre os grupos. Variáveis categóricas foram comparadas usando o teste do qui-quadrado (χ^2) e expressas como percentagem da frequência de distribuição. Correlações foram avaliadas pelo teste de correlação de Pearson. O tamanho amostral foi estimado a partir de estudos prévios que utilizaram a PA sistólica de 24h em populações similares.⁹ Assumindo um nível de significância de 5% e um DP de 8 mmHg, 23 pacientes em cada grupo teria o poder de 80% para detectar uma diferença de 5 mmHg na PA sistólica de 24h entre os grupos.

Resultados

Foram selecionados 86 participantes, porém três pacientes apresentaram hipertensão arterial durante a visita 1 e dois indivíduos se recusaram a realizar a MAPA. Deste modo, 81 pacientes realizaram os exames completos. A idade média dos indivíduos foi 42 ± 6 anos e o IMC médio foi de 33.8 ± 3.0 kg/m². Houve 55 indivíduos (68%) no grupo 1 e 26 indivíduos (32%) no grupo 2.

Apesar da idade média similar em ambos os grupos, o sexo masculino foi mais comum no grupo 2 (Tabela 1). O grupo 2 apresentou ainda maior CP e maior razão cintura-quadril (RCQ) quando comparado ao grupo 1 (Tabela 1), embora ambos os grupos tivessem IMC e CC similares. Houve correlações positivas e significantes do IAH com CP ($r = 0,42$, $p < 0,001$) e com RCQ ($r = 0,35$, $p = 0,001$), e da CP com PA sistólica de 24h ($r = 0,25$, $p = 0,023$) e com PA diastólica de 24h ($r = 0,22$, $p = 0,048$) (Figura 1).

As pressões arteriais sistólica e diastólica casuais foram similares entre os grupos. Contudo, o grupo 2 apresentou maiores níveis pressóricos diurno e noturno da MAPA, além de carga pressórica diastólica noturna mais alta (Tabela 2). Ainda no grupo 2, a PA diastólica noturna foi positivamente correlacionada com o IAH ($r = 0,43$, $p < 0,05$) (Figura 2) e a frequência de HM foi levemente mais alta (50% vs. 33%, $p = 0,103$) que no grupo 1 (Tabela 2).

Discussão

Os achados do presente estudo mostram que indivíduos obesos assintomáticos com AOS moderada a grave apresentaram pressão arterial de 24 horas maior que indivíduos sem AOS e/ou com AOS leve. Além disso, houve correlação entre a PA diastólica noturna e o IAH. Os principais mecanismos de elevação da PA em pacientes com AOS são atividade simpática aumentada, função comprometida do sistema renina-angiotensina, disfunção endotelial, hipoxemia e ruptura do sono normal. Esse conjunto de alterações leva ao aumento na resistência vascular periférica e uma hipertensão predominantemente diastólica.^{8,20}

Em indivíduos obesos, a prevalência de AOS é mais alta que em indivíduos não obesos.⁷ Neste estudo, o percentual de indivíduos com AOS de moderada a grave foi similar a outros relatos prévios.²¹⁻²³ No estudo Wiscosin, foi encontrado que na faixa etária de 30-60 anos, aproximadamente 9% dos homens e 4% das mulheres apresentaram IAH ≥ 15 eventos/h.²⁴ Em um estudo semelhante, aproximadamente 13% dos homens e 9% das mulheres apresentaram AOS de moderada a grave (IAH ≥ 15 eventos/h).²⁵ No presente estudo, também houve maior número de indivíduos do sexo masculino no grupo com AOS moderada a grave, em comparação com o sexo feminino.²⁶

A relação entre IMC e AOS é controversa. Dois prévios estudos não encontraram correlação entre AOS e IMC.^{27,28} Por outro lado, o *Sleep Heart Health Study*,⁶ que avaliou 6120 indivíduos de uma população não hospitalar, observou que o IMC foi um fator de risco independente para AOS

Tabela 1 – Dados Antropométricos, Laboratoriais e do WatchPAT

Variáveis	Grupo 1 (n = 55) IAH < 15 eventos/h	Grupo 2 (n = 26) IAH ≥ 15 eventos/h	Valor de p
Sexo masculino, n (%)	10 (18,2)	12 (46,2)	0,008*
Idade (anos)	41 ± 7	44 ± 6	0,170
IMC (kg/m ²)	33,8 ± 2,9	33,9 ± 3,2	0,850
Relação Cintura-quadril (cm)	0,89 ± 0,05	0,94 ± 0,05	0,001*
Circunferência Pescoço (cm)	38,0 ± 3,7	40,5 ± 3,2	0,002*
Circunferência Cintura (cm)	104,3 ± 8,3	108,5 ± 7,6	0,030
Glicose (mg/dl)	87,5 ± 11,7	91,8 ± 30,3	0,375
Colesterol Total (mg/dl)	202,7 ± 41,3	203,6 ± 39,9	0,926
Colesterol-LDL (mg/dl)	128,3 ± 35,5	127,5 ± 34,9	0,918
Colesterol -HDL (mg/dl)	50,4 ± 14,4	48,1 ± 9,5	0,453
Triglicerídeos (mg/dl)	119,7 ± 71,9	140,4 ± 83,6	0,257
IAH (eventos/h)	6,4 ± 4,1	24,4 ± 8,8	< 0,001*
IDR (eventos/h)	11,8 ± 5,1	28,6 ± 8,9	< 0,001*
IDO (eventos/h)	3,0 ± 2,4	14,5 ± 6,9	< 0,001*
Sat. média O ₂ (%)	95,8 ± 1,2	94,3 ± 1,4	< 0,001*
Sono REM (%)	24,0 ± 7,4	26,0 ± 8,2	0,249

Dados mostrados como média ± desvio-padrão; IMC: índice de massa corporal; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade; IAH: índice de apnéia-hipopnéia; IDR: índice de distúrbio respiratório; IDO: índice de dessaturação de oxigênio; Sat.: saturação; REM: fase do sono de movimento rápido dos olhos. Variáveis contínuas foram analisadas pelo teste t de Students não-pareado e as variáveis categóricas foram comparadas usando o teste do qui-quadrado (χ^2). *p < 0,05.

com uma razão de chances entre 1,55 a 1,60. No presente estudo, não encontramos associação entre IMC e AOS. O pequeno tamanho amostral e uma faixa mais estreita de IMC no critério de inclusão (excluindo IMC ≥ 40 kg/m²) podem explicar esses resultados. Além disso, a adiposidade visceral aumentada pode ser mais importante na fisiopatologia da AOS que a obesidade global.

CP e a RCQ são dois parâmetros antropométricos que poderiam ajudar a identificar indivíduos com alto risco para AOS. Em um estudo com 192 pacientes com suspeita de AOS, observou-se que a RCQ estava associada com AOS moderada a grave.²⁷ Resultados similares foram encontrados em um estudo que comparou indivíduos com diversos graus de ronco, mostrando diferença significativa na RCQ entre os grupos.²⁹

Em relação à CP, um estudo com 129 indivíduos sob investigação de AOS encontrou que a CP foi um fator de risco independente para AOS.³⁰ No presente estudo, CP e RCQ apresentaram valores significativamente maiores no grupo com AOS de moderada a grave, apesar dos valores de IMC e WC estarem semelhantes entre os grupos. Estes achados corroboram estudos prévios, sugerindo que a CP e a RCQ poderiam ser rotineiramente medidos em uma população obesa ambulatorial, como forma de ajudar a identificar pacientes com maior risco de apresentar AOS.

O atual estudo também observou que indivíduos com AOS de moderada a grave apresentaram maiores PA sistólica e diastólica na MAPA. De acordo com estudos transversais de AOS, a HAS apresenta maior prevalência em indivíduos com AOS, mesmo após controle para fatores de confundimento, como idade e obesidade.³¹ Além disso, a análise do ritmo

circadiano da PA pela MAPA pode mostrar outras informações prognósticas, tais como aumento da prevalência de HM e aumento da PA noturna. A identificação de pacientes com HM é importante na prática clínica diária, porque estudos anteriores sugerem que estes pacientes apresentam mais lesão em órgão-alvo, como microalbuminúria e hipertrofia ventricular esquerda.^{32,33} Somando-se a isso, uma metanálise que avaliou sete estudos e 11 502 pacientes relatou que aqueles que possuem HM têm duas vezes o risco de morte cardiovascular quando comparados a normotensos.³⁴ A prevalência de HM na população geral varia de 16 a 24%.³³ Contudo, em pacientes com AOS, estes valores poderiam ser bem maiores: dois estudos prévios relatam prevalência de cerca de 30% de HM em indivíduos com AOS.^{8,9} O presente trabalho demonstrou, em acordo com esses trabalhos anteriores, uma percentagem levemente mais alta de HM no grupo com AOS de moderada a grave.

Estudo prévios sugerem que exista uma relação entre AOS e hipertensão noturna. Os autores propõem que atividade adrenérgica aumentada, hipoxemia e ruptura do sono poderiam justificar hipertensão noturna nos pacientes com AOS.^{32,35} E PA noturna elevada pode estar associada com aumento dos marcadores inflamatórios, o que poderia explicar o risco aumentado de complicações cardiovasculares.³⁶

Dois estudos mostraram uma relação entre AOS e hipertensão diastólica noturna.^{37,38} No primeiro, 84% dos pacientes com AOS de leve a moderada foram “non dippers” (sem descenso noturno).¹¹ No segundo, observou-se hipertensão arterial noturna e ausência do descenso noturna da PA em pacientes com AOS, bem como uma significativa

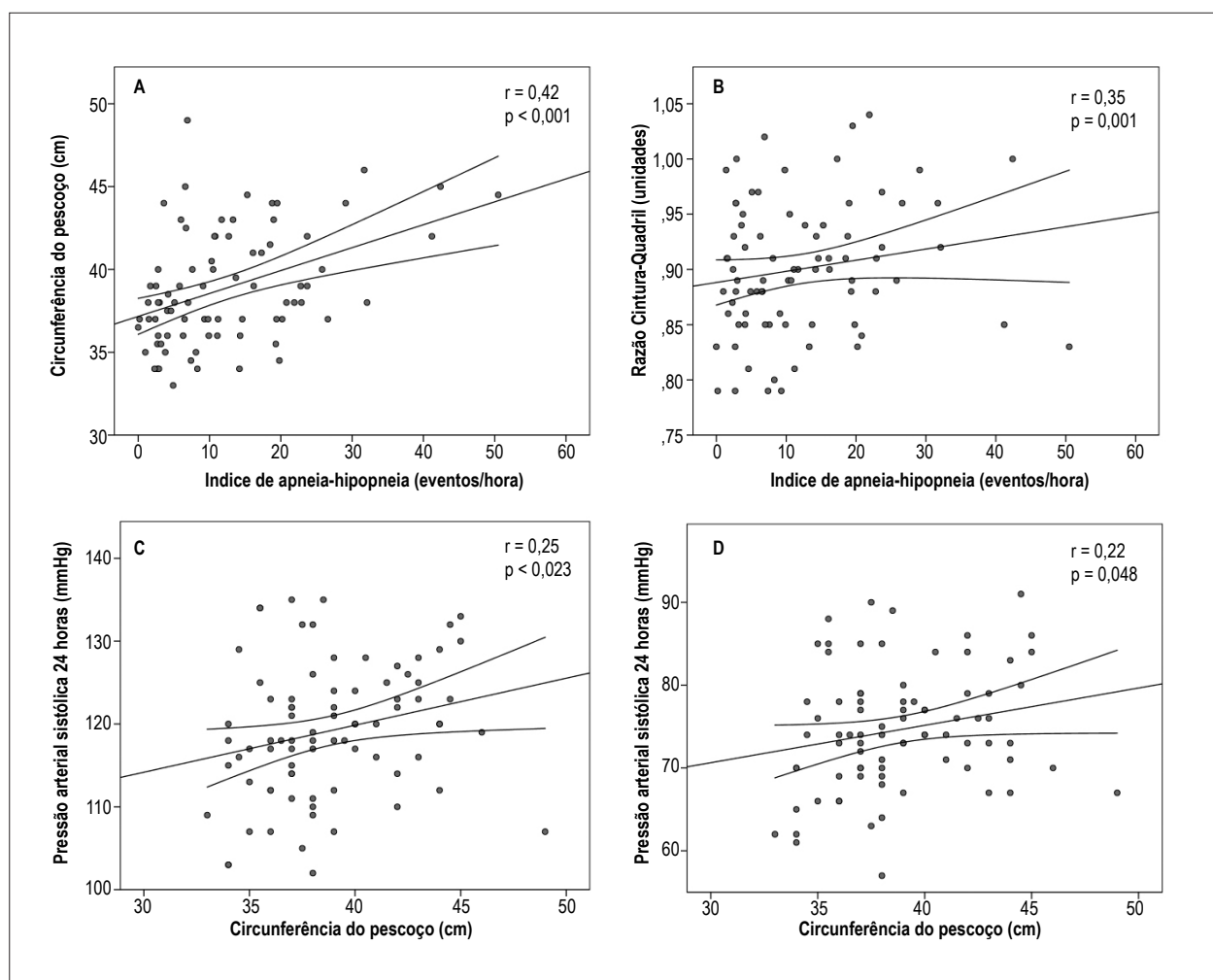


Figura 1 – Correlações positivas do índice de apneia-hipopneia com circunferência do pescoço (A) e com razão cintura-quadril (B), e da circunferência do pescoço com pressão arterial sistólica de 24h (C) e com pressão arterial diastólica de 24h (D).

correlação entre hipertensão arterial noturna, ausência de descenso noturno da PA e o IAH.³⁹ No presente estudo, houve maiores valores de PA na MAPA nos pacientes com AOS moderada a grave, bem como aumento da carga pressórica diastólica noturna. Além disso, observou-se correlação entre PA diastólica noturna e IAH. Contudo, não houve diferenças significativas no descenso noturno entre os grupos.

O presente estudo apresenta algumas limitações. A AOS foi diagnosticada por um monitor portátil e não por polissonografia, o método padrão-ouro de diagnóstico, entretanto, estudos de validação do equipamento Watch-PAT mostraram resultados similares quando comparados com a polissonografia.^{17,18,40} Outro aspecto é a presença de maior número de homens no grupo de maior IAH, o que pode ter influenciado os resultados antropométricos. Além disso, o desenho transversal deste estudo não permite concluir uma relação causal entre AOS e hipertensão arterial. Por outro lado, o uso da MAPA para leituras de PA permitiu medidas

da PA noturna, bem como o reconhecimento de HM e de hipertensão arterial noturna.

Conclusões

Indivíduos obesos assintomáticos com AOS de moderada a grave apresentam maiores valores de PA sistólica e diastólica nas 24 horas em comparação àqueles com AOS ausente/leve, apesar da PA casual normal. Esses resultados indicam que a MAPA pode ser útil na avaliação de pacientes obesos assintomáticos com AOS de moderada à grave. Estudos prospectivos são necessários para confirmar essa hipótese.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Neves MF, Oigman W; Obtenção de dados e Redação do manuscrito: Correa CM;

Tabela 2 – Resultados da pressão arterial casual e da monitorização ambulatorial da pressão arterial em 24h

Variáveis	Grupo 1 (n = 55) IAH < 15 eventos/h	Grupo 2 (n = 26) IAH ≥ 15 eventos/h	Valor de p
PAS casual (mmHg)	121,4 ± 8,1	123,6 ± 7,7	0,321
PAD casual (mmHg)	77,6 ± 7,6	79,1 ± 6,8	0,393
PAS- 24h (mmHg)	117,6 ± 8,5	122,3 ± 6,2	0,014*
PAD- 24h (mmHg)	73,1 ± 7,3	77,7 ± 6,2	0,008*
PAS vigília (mmHg)	120,5 ± 8,5	125,7 ± 6,1	0,007*
PAD vigília (mmHg)	76,1 ± 7,6	81,3 ± 5,7	0,003*
PAS sono (mmHg)	110,6 ± 9,9	115,3 ± 7,7	0,036*
PAD sono (mmHg)	65,9 ± 8,4	70,4 ± 7,7	0,025*
Descenso PAS, n (%)	19 (76)	6 (24)	0,297
Carga PAS diurna (%)	12,6 ± 16,7	16,8 ± 18,8	0,305
Carga PAD diurna (%)	21,6 ± 24,6	32,2 ± 24,7	0,074
Carga PAS noturna (%)	22,8 ± 26,7	29,1 ± 26,2	0,322
Carga PAD noturna (%)	31,3 ± 27,3	44,6 ± 25,9	0,041*
Hipertensão Noturna, n(%)	17 (30,9)	16 (61,5)	0,009*
Hipertensão Mascarada, n(%)	18 (33)	13 (50,0)	0,103

Dados mostrados como média ± DP; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica. Variáveis contínuas foram analisadas pelo teste t de Student não-pareado e as variáveis categóricas foram comparadas usando o teste do qui-quadrado (χ^2). *p < 0,05.

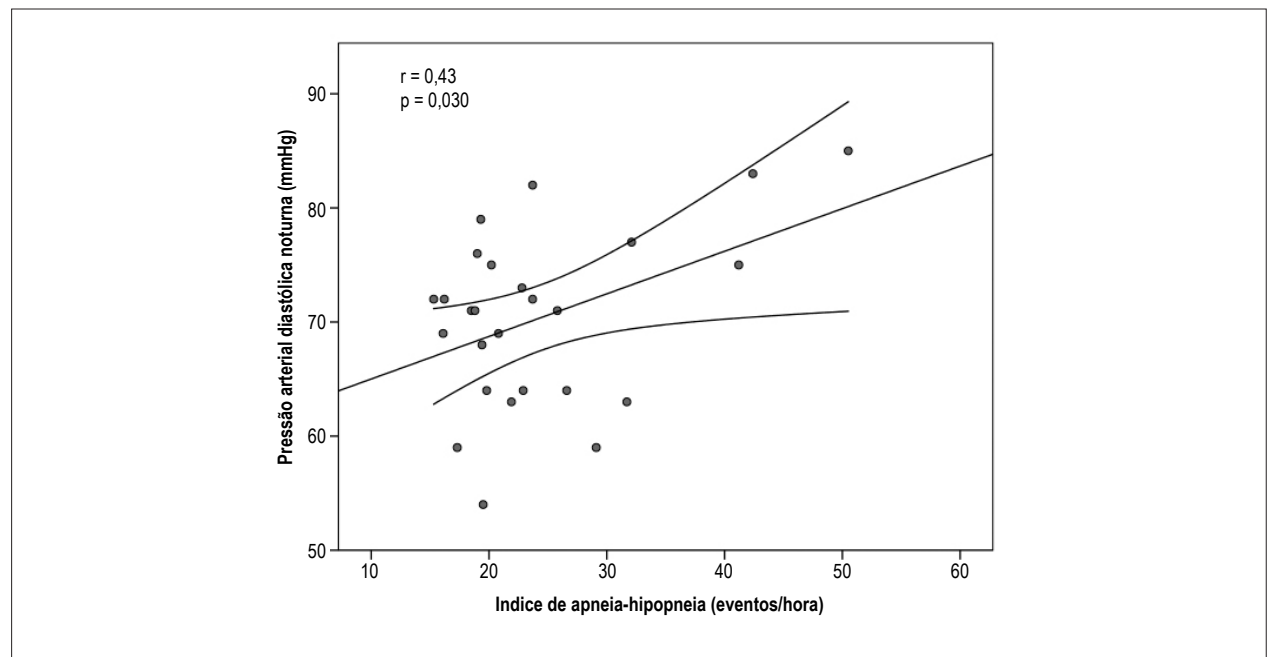


Figura 2 – Correlação positiva entre índice de apneia-hipopneia e pressão arterial diastólica noturna no grupo de indivíduos obesos com apneia obstrutiva do sono moderada à grave.

Análise e interpretação dos dados, Análise estatística e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Correa CM, Gismondi RA, Cunha AR, Neves MF, Oigman W.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Referências

1. Young T, Palta M, Dempsey J, Peppard PE, Nieto FJ, Hla KM. Burden of sleep apnea: rationale, design, and major findings of the Wisconsin Sleep Cohort study. *WMJ*. 2009;108(5):246-9.
2. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(8):686-717. doi: 10.1016/j.jacc.2008.05.002
3. Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(5):613-8. doi: 10.1164/rccm.200503-340OC.
4. Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Campbell BE, Matheson MC, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: a systematic review. *Sleep Med Rev*. 2016 Jul 18. [Epub ahead of print]. doi: 10.1016/j.smrv.2016.07.002.
5. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med*. 2010;11(5):441-6. doi: 10.1016/j.sleep.2009.10.005.
6. Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, et al; Sleep Heart Health Study Research Group. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med*. 2002;162:893-900.
7. Young T, Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol* (1985). 2005;99(4):1592-9.
8. Baguet JP, Levy P, Barone-Rochette G, Tamisier R, Pierre H, Peeters M, et al. Masked hypertension in obstructive sleep apnea syndrome. *J Hypertens*. 2008;26(5):885-92. doi: 10.1097/HJH.0b013e3282f55049.
9. Drager LF, Diegues-Silva L, Diniz PM, Bortolotto LA, Pedrosa RP, Couto RB, et al. Obstructive sleep apnea, masked hypertension, and arterial stiffness in men. *Am J Hypertens*. 2010;23:249-54. doi: 10.1038/ajh.2009.246.
10. Young T, Peppard P, Palta M, Hla KM, Finn L, Morgan B, et al. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med*. 1997;157(15):1746-52.
11. Loredi JS, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Sleep quality and blood pressure dipping in obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens*. 2001;14(9 Pt 1):887-92.
12. World Health Organization. (WHO). Report of a WHO consultation on obesity: defining the problem of overweight and obesity. Geneva; 1997.
13. White DP. Monitoring peripheral arterial tone (PAT) to diagnose sleep apnea in the home. *J Clin Sleep Med*. 2008;4(1):73.
14. World Health Organization. (WHO). Physical status: the use and interpretation of anthropometry: report of a WHO Expert Committee. Geneva; 1995. (WHO technical report series 1995;854:1-452).
15. 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.
16. Yalamanchali S, Farajian V, Hamilton C, Pott TR, Samuelson CG, Friedman M. Diagnosis of obstructive sleep apnea by peripheral arterial tonometry: meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;139(12):1343-50. doi: 10.1001/jamaoto.2013.5338.
17. Hedner J, Pillar G, Pittman SD, Zou D, Grote L, White DP. A novel adaptive wrist actigraphy algorithm for sleep-wake assessment in sleep apnea patients. *Sleep*. 2004;27(8):1560-6.
18. Garg N, Rolle AJ, Lee TA, Prasad B. Home-based diagnosis of obstructive sleep apnea in an urban population. *J Clin Sleep Med*. 2014;10(8):879-85. doi: 10.5664/jcsm.3960.
19. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2014;32(7):1359-66. doi: 10.1097/HJH.0000000000000221.
20. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Cooley RL, Dyken ME, Somers VK. Sympathetic activity in obese subjects with and without obstructive sleep apnea. *Circulation*. 1998;98(8):772-6.
21. Lopez PP, Stefan B, Schulman CI, Byers PM. Prevalence of sleep apnea in morbidly obese patients who presented for weight loss surgery evaluation: more evidence for routine screening for obstructive sleep apnea before weight loss surgery. *Am Surg*. 2008;74(9):834-8.
22. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*. 2000;342(19):1378-84. doi: 10.1056/NEJM200005113421901.
23. Nicosia C, Vigna L, Monsellato S, Patrini L, Consonni D, Bertazzi PA, et al. [Prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in a group of obese workers]. *G Ital Med Lav Ergon*. 2012;34(3 Suppl):385-7.
24. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993;328(17):1230-5. doi: 10.1056/NEJM199304293281704.
25. Peppard PE, Young T, Barnett JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 2013;177(9):1006-14. doi: 10.1093/aje/kws342.
26. Franklin KA, Lindberg E. Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population—a review on the epidemiology of sleep apnea. *J Thorac Dis*. 2015;7(8):1311-22. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.06.11.
27. Martinez-Rivera C, Abad J, Fiz JA, Rios J, Morera J. Usefulness of truncal obesity indices as predictive factors for obstructive sleep apnea syndrome. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16(1):113-8. doi: 10.1038/oby.2007.20.
28. O'Keefe T, Patterson EJ. Evidence supporting routine polysomnography before bariatric surgery. *Obes Surg*. 2004;14(1):23-6. doi: 10.1381/096089204772787248.
29. Teculescu D, Benamghar L, Hannhart B, Michaely JP. Habitual loud snoring: a study of prevalence and associations in 850 middle-aged French males. *Respiration*. 2006;73(1):68-72. doi: 10.1159/000088355.
30. Cowan DC, Allardice G, Macfarlane D, Ramsay D, Ambler H, Banham S, et al. Predicting sleep disordered breathing in outpatients with suspected OSA. *BMJ Open*. 2014;4(4):e004519. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004519.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Claudia M. Correa pela Universidade Estadual do Rio de Janeiro.

31. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ*. 2000;320(7233):479-82.
32. Kotsis V, Stabouli S, Toumanidis S, Papamichael C, Lekakis J, Germanidis G, et al. Target organ damage in "white coat hypertension" and "masked hypertension". *Am J Hypertens*. 2008;21(4):393-9. doi: 10.1038/ajh.2008.15.
33. Hanninen MR, Niiranen TJ, Puukka PJ, Kesaniemi YA, Kahonen M, Jula AM. Target organ damage and masked hypertension in the general population: the Finn-Home study. *J Hypertens*. 2013;31(6):1136-43. doi: 10.1097/HJH.0b013e32835fa5dc.
34. Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2007;25(11):2193-8. doi: 10.1097/HJH.0b013e3282ef6185.
35. Steinhurst AP, Goncalves SC, Oliveira AT, Massierer D, Gus M, Fuchs SC, et al. Influence of sleep apnea severity on blood pressure variability of patients with hypertension. *Sleep Breath*. 2014;18(2):397-401. doi: 10.1007/s11325-013-0899-z.
36. Sarinc Ulasli S, Sariaydin M, Gunay E, Halici B, Celik S, Koyuncu T, et al. Effects of nondipping pattern on systemic inflammation in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2015;19(4):1185-90. doi: 10.1007/s11325-015-1135-9.
37. Sekizuka H, Kida K, Akashi YJ, Yoneyama K, Osada N, Omiya K, et al. Relationship between sleep apnea syndrome and sleep blood pressure in patients without hypertension. *J Cardiol*. 2010;55(1):92-8. doi: 10.1016/j.jjcc.2009.10.002.
38. Wright JT Jr, Redline S, Taylor AL, Aylor J, Clark K, O'Malia B, et al. Relationship between 24-H blood pressure and sleep disordered breathing in a normotensive community sample. *Am J Hypertens*. 2001;14(8 Pt 1):743-8.
39. Onen SH, Lesourd B, Ouchchane L, Lin JS, Dubray C, Gooneratne NS, et al. Occult nighttime hypertension in daytime normotensive older patients with obstructive sleep apnea. *J Am Med Dir Assoc*. 2012;13(8):752-6. doi: 10.1016/j.jamda.2012.07.003.
40. Zou D, Grote L, Peker Y, Lindblad U, Hedner J. Validation a portable monitoring device for sleep apnea diagnosis in a population based cohort using synchronized home polysomnography. *Sleep* 2006;29(3):367-74.

Causas e Preditores de Mortalidade Intra-Hospitalar em Pacientes que Internam com ou por Insuficiência Cardíaca em Hospital Terciário no Brasil

Causes and Predictors of In-Hospital Mortality in Patients Admitted with or for Heart Failure at a Tertiary Hospital in Brazil

André Wajner,^{1,3} Priscila Zuchinali,^{2,3} Virgílio Olsen,^{2,3} Carisi A. Polanczyk,^{2,3} Luis Eduardo Rohde^{2,3}

Hospital Nossa Senhora da Conceição;¹ Hospital de Clínicas de Porto Alegre;² Porto Alegre, Programa de Pós Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da FAMED/UFRGS;³ RS – Brasil

Resumo

Fundamento: Apesar da insuficiência cardíaca (IC) apresentar elevada morbimortalidade, são escassos os estudos na América Latina sobre causas e preditores de mortalidade intra-hospitalar. Desconhece-se, também, a evolução de pacientes com IC compensada hospitalizados por outros motivos.

Objetivo: Identificar causas e preditores de mortalidade intra-hospitalar em pacientes que internam por IC aguda descompensada (ICAD), comparativamente aqueles que possuem IC e internam por outras condições (ICND).

Métodos: Coorte histórica de pacientes internados em um hospital público terciário no Brasil com diagnóstico de IC identificados pelo escore de comorbidade de Charlson (ECCharlson).

Resultados: Foram avaliados 2056 pacientes que internaram entre janeiro de 2009 e dezembro de 2010 (51% homens; idade mediana de 71 anos; tempo de permanência de 15 dias). Ocorreram 17,6% de óbitos durante a internação, dos quais 58,4% por causa não cardiovascular (63,6% ICND versus 47,4% ICAD, $p = 0,004$). As causas infecciosas foram responsáveis pela maior parte dos óbitos e apenas 21,6% das mortes foram atribuídas à IC. Os preditores independentes de mortalidade intra-hospitalar foram semelhantes entre os grupos e incluíram: idade, tempo de permanência, potássio elevado, comorbidades clínicas e ECCharlson. A insuficiência renal foi o preditor de maior relevância em ambos grupos.

Conclusão: Pacientes internados com IC apresentam elevada mortalidade intra-hospitalar, independentemente do motivo primário de internação. Poucos óbitos são diretamente atribuídos à IC; Idade, alteração na função renal e níveis séricos de potássio, tempo de permanência, comorbidades e ECCharlson foram preditores independentes de morte intra-hospitalar em hospital terciário brasileiro. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(4):321-330)

Palavras-chave: Doenças Cardiovasculares; Insuficiência Cardíaca; Mortalidade Hospitalar; Envelhecimento da População; Hospitais Públicos.

Abstract

Background: Although heart failure (HF) has high morbidity and mortality, studies in Latin America on causes and predictors of in-hospital mortality are scarce. We also do not know the evolution of patients with compensated HF hospitalized for other reasons.

Objective: To identify causes and predictors of in-hospital mortality in patients hospitalized for acute decompensated HF (ADHF), compared to those with HF and admitted to the hospital for non-HF related causes (NDHF).

Methods: Historical cohort of patients hospitalized in a public tertiary hospital in Brazil with a diagnosis of HF identified by the Charlson Comorbidity Index (CCI).

Results: A total of 2056 patients hospitalized between January 2009 and December 2010 (51% men, median age of 71 years, length of stay of 15 days) were evaluated. There were 17.6% of deaths during hospitalization, of which 58.4% were non-cardiovascular (63.6% NDHF vs 47.4% ADHF, $p = 0.004$). Infectious causes were responsible for most of the deaths and only 21.6% of the deaths were attributed to HF. The independent predictors of in-hospital mortality were similar between the groups and included: age, length of stay, elevated potassium, clinical comorbidities, and CCI. Renal insufficiency was the most relevant predictor in both groups.

Conclusion: Patients hospitalized with HF have high in-hospital mortality, regardless of the primary reason for hospitalization. Few deaths are directly attributed to HF; Age, renal function and levels of serum potassium, length of stay, comorbid burden and CCI were independent predictors of in-hospital death in a Brazilian tertiary hospital. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(4):321-330)

Keywords: Cardiovascular Diseases; Heart Failure; Hospital Mortality; Demographic Aging; Hospitals, Public.

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

Correspondência: André Wajner •

Rua Prof Freitas Cabral, 305/502. CEP 90690-130, Porto Alegre, RS – Brasil

E-mail: awajner@gmail.com

Artigo recebido em 17/01/2017, revisado em 21/03/2017, aceito em 03/04/2017

DOI: 10.5935/abc.20170136

Introdução

Apesar do declínio de inúmeras doenças cardiovasculares, observa-se estabilidade ou aumento da prevalência da insuficiência cardíaca (IC) no mundo e no Brasil, o que provavelmente decorre do envelhecimento populacional associado a um aumento de sobrevivência em pacientes com doenças cardiovasculares.¹ Apesar do grande progresso no seu tratamento, a IC permanece como uma das principais causas de hospitalização em vários países, estando associada a elevadas taxas de morbimortalidade e de custos.² Mesmo com a otimização da terapia, estima-se uma mortalidade de 40% em 4 anos,³ com redução da qualidade de vida e do prognóstico quando comparada, por exemplo, com diversas neoplasias.²

Estudos observacionais em vários países têm demonstrado que, após uma hospitalização por descompensação da IC, ocorrem mudanças significativas na história natural da síndrome, implicando elevado risco de readmissão e morte.⁴⁻⁶ Esses dados já foram parcialmente reproduzidos em estudos no Brasil e são observados nas estatísticas do sistema público brasileiro.^{2,7} A recente publicação dos resultados iniciais do Registro BREATHE, que incluiu 52 centros do Brasil, demonstra claramente o grande impacto da síndrome, com mortalidade intra-hospitalar de 12,6%.⁸

Apesar da importância do Registro BREATHE para o Brasil, a maioria das coortes existentes sobre IC aguda descompensada foram realizadas nos Estados Unidos ou na Europa, incluindo pacientes com um perfil clínico, etiológico, social e econômico diferente dos dos pacientes brasileiros.⁹ Além disso, um aspecto pouco explorado no cenário de pacientes hospitalizados refere-se à evolução hospitalar e extra-hospitalar de pacientes internados por IC descompensada comparada ao prognóstico de pacientes internados por outras causas, mas que apresentam diagnóstico prévio de IC. É plausível especular que a presença de IC, mesmo esta não sendo a causa primária da internação, implique prognóstico reservado. Nesse contexto, ainda permanece de grande valia reconhecer preditores prognósticos, visando identificar pacientes que necessitam monitoramento e tratamento mais intensivos.¹⁰ O objetivo do presente estudo é identificar os preditores e causas de mortalidade intra-hospitalar em pacientes internados por IC aguda descompensada em comparação àqueles que possuem IC e internam por outras condições em hospital terciário público brasileiro.

Métodos

Local, delineamento e pacientes

Este estudo foi realizado em um hospital público de nível terciário de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil, com aproximadamente 850 leitos. Trata-se de estudo de coorte prospectivo, no qual foram incluídos pacientes adultos (≥ 18 anos) que internaram em qualquer enfermaria ou unidade de tratamento intensivo (UTI) deste hospital e que tenham sido identificados como portadores de IC assinalada pelo médico assistente no escore de comorbidade de Charlson, ou simplesmente escore de Charlson, via prontuário eletrônico. Foram excluídos da análise pacientes pediátricos (idade < 18 anos), com permanência apenas no setor de emergência (sem internar na enfermaria ou na UTI), com evasão hospitalar ou nota de alta informatizada indisponível.

No referido hospital, o escore de Charlson é preenchido pelo médico assistente no prontuário eletrônico de forma compulsória no momento da internação e na alta hospitalar. A falta de preenchimento impede a continuidade de procedimentos diagnósticos e terapêuticos ou a alta hospitalar. Embora tenha sido desenvolvido para prever risco em pacientes admitidos para procedimentos cirúrgicos eletivos, o escore de Charlson tem sido descrito como excelente ferramenta de uso hospitalar para predição clínica de mortalidade intra-hospitalar.¹¹ Trata-se de um escore composto de várias comorbidades que é amplamente utilizado para classificar a gravidade dos pacientes, sendo possível comparar-se a carga de doenças de pacientes de diferentes serviços médicos e hospitalares. As comorbidades que compõem o escore de Charlson são: infarto agudo do miocárdio (IAM), insuficiência cardíaca congestiva, doença vascular periférica e da aorta, doença cerebrovascular, demência, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), doença do tecido conjuntivo, doença ulcerosa, hepatopatia, diabetes, doença renal moderada a grave (creatinina $> 3,0$ mg/dL), hemiplegia, linfoma/mieloma, leucemia/policitemia vera, tumor, AIDS e câncer metastático.¹²

Logística e coleta de dados

Para fins de análise, pacientes que apresentaram múltiplas internações tiveram considerada apenas sua última hospitalização, para que fossem englobados todos os óbitos intra-hospitalares da amostra, evitando que pacientes mais graves e com múltiplas reinternações tivessem suas características analisadas múltiplas vezes e buscando preservar a independência dos dados. A coleta de dados foi realizada por médicos residentes de clínica médica previamente treinados através da revisão padronizada de prontuários eletrônicos, sendo criado um protocolo de coleta informatizado e totalmente integrado ao prontuário eletrônico do hospital. Houve a verificação de 10% da amostra por outros dois pesquisadores do estudo, médicos preceptores do Serviço de Medicina Interna, para aferição da confiabilidade dos dados coletados. Os pacientes foram selecionados através de um sistema informatizado que permitiu a identificação automática de todos aqueles que preenchiam os critérios de inclusão. As causas de morte intra-hospitalar foram estratificadas em morte cardiovascular (por IC, síndrome coronariana aguda, acidente vascular encefálico ou outras mortes cardiovasculares) e morte não cardiovascular (por infecção, neoplasia, origem respiratória ou outra morte não cardiovascular). Quando os coletadores não conseguiam identificar a causa de mortalidade, o caso era avaliado por dois pesquisadores experientes. Caso esses não conseguissem identificar a causa do óbito, esta era definida como "morte por causa indefinida".

Foram incluídos na coleta de dados as seguintes variáveis e instrumentos: idade; sexo; raça; procedência (Porto Alegre, Região Metropolitana de Porto Alegre e interior); equipe em que o paciente esteve internado (Cardiologia, Medicina Interna e Outras); tempo de permanência hospitalar; causa da internação; escore de Charlson; valores laboratoriais (ureia, sódio, creatinina e potássio) nas primeiras 24 horas de hospitalização; dados ecocardiográficos de até 1 ano antes da internação: fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE); hipertrofia ventricular esquerda; presença de hipocinesia difusa ou alterações segmentares de contratilidade e lesões

Artigo Original

valvares; prescrição de drogas cardiovasculares na alta hospitalar; orientações não farmacológicas na alta hospitalar; encaminhamento ambulatorial; internação em UTI, óbito intra-hospitalar; motivo do óbito intra-hospitalar; visita à emergência e reinternação em até 30 dias após a hospitalização.

A amostra foi separada em dois grupos: pacientes que tinham IC e que internaram por outro motivo que não fosse IC aguda descompensada (ICND) e pacientes que tiveram como motivo da internação a IC aguda descompensada (ICAD). Este último grupo era composto por pacientes que apresentaram como diagnóstico principal, definido pelo médico assistente, um dos Códigos de Doença Internacional (CID) apresentados no anexo 1. De acordo com Steinberg et al.,¹³ estratificamos os pacientes em três subgrupos de FEVE: FEVE preservada ($\geq 50\%$), FEVE limítrofe (40-49%) ou FEVE reduzida ($< 40\%$).

Análise dos dados

Variáveis contínuas foram expressas como média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil (IIQ 25%-75%) conforme normalidade dos dados analisadas através do teste de Shapiro-Wilk. Variáveis categóricas foram expressas como frequência e percentuais. Análises univariadas foram realizadas pelo teste *t* de Student não pareado, teste de Mann-Whitney, teste de Poisson e teste de qui-quadrado. Para as análises multivariadas foi realizada a Regressão de Poisson com estimativa de variâncias robustas pela metodologia *stepwise*, calculando-se as razões de incidência e os intervalos de confiança de 95%. A partir dos dados coletados dos pacientes foram realizadas análises univariadas de variáveis contínuas e categóricas dentro de cada um dos dois grupos pré-definidos (ICAD e ICND). As variáveis que na análise univariada apresentaram um valor de $p < 0,20$ foram selecionadas para a análise multivariada, a fim de identificar os preditores de mortalidade intra-hospitalar. Um valor de *p* bicaudal de 5% foi considerado estatisticamente significativo. Devido ao potencial efeito de multicolinearidade, foram utilizados dois modelos de análise estatística, um com escore de Charlson e ureia (modelo 1), mas sem os itens que compõem o escore de Charlson (comorbidades e idade) e o outro sem o escore de Charlson e ureia (modelo 2). A acurácia dos dois métodos foi semelhante. Os dados coletados no sistema informatizado customizado para a pesquisa foram exportados para uma planilha de Microsoft Excel versão 18 (Microsoft Inc., Redmond, EUA) e as análises estatísticas foram conduzidas pelo *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)* Basic versão 19.0 (SPSS Inc., Chicago, USA).

O projeto de pesquisa foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da instituição do autor correspondente. Não houve fontes de financiamento do estudo.

Resultados

Pacientes

Foram incluídos todos os pacientes que internaram no HNSC no período de 1º de janeiro de 2009 a 31 de dezembro de 2010 e tiveram IC congestiva como uma das doenças preenchidas no escore de Charlson (de preenchimento compulsório na internação do paciente), somando um total de 2056 pacientes e 2666 internações. As características dos pacientes da amostra

estão listadas na tabela 1. Na população estudada, a distribuição entre os sexos foi homogênea, a idade mediana dos pacientes foi de 71 anos, e a maioria dos pacientes era procedente da Grande Porto Alegre (59,3%) e internou principalmente nas equipes de Cardiologia (37,8%) e de Medicina Interna (29%). A mediana do tempo de permanência no hospital foi de 15 dias (IIQ 25-75%: 10 – 23) e do escore de Charlson foi de 5 (IIQ 25-75%: 4 – 7). Apenas 590 pacientes (28,7%) internaram por IC aguda descompensada. Observamos em toda nossa amostra que 43,1% dos pacientes tinham FEVE reduzida, 18,9% FEVE limítrofe e 38% FEVE preservada. Quando analisamos, no entanto, os dois subgrupos de pacientes, constatamos que os pacientes que internaram por ICAD tinham maior prevalência de FEVE reduzida em comparação aos pacientes que internavam por outros motivos (58% X 36,3% respectivamente), prevalências similares de FEVE limítrofe (17,4% X 19,6% respectivamente) e menor porcentagem de FEVE preservada (24,6% X 44,1% respectivamente).

Causas de morte

Durante a admissão índice, 361 (17,6%) pacientes foram a óbito, sendo 19% de mortalidade no grupo de pacientes que internou por ICAD e 17% de mortalidade no grupo de pacientes com ICND. A tabela 2 ilustra as causas de óbitos estratificada pelos dois grupos de análise. Constatou-se que aproximadamente 60% dos casos de mortalidade foi atribuído a causas não cardiovasculares na população estudada, sendo maior no grupo de pacientes com ICND (63,6% versus 47,4%, $p = 0,004$). Das mortes de origem não cardiovascular, a causa mais comum em ambos os grupos foi relacionada a infecção, perfazendo um terço das mortes totais no grupo ICAD e aproximadamente metade de todos os óbitos no grupo ICND. Por outro lado, a morte por causa cardiovascular foi mais prevalente no grupo ICAD (42,1% versus 28,7%, $p = 0,016$). De forma interessante, em ambos os grupos, mortes atribuídas à insuficiência cardíaca ocorreram em apenas 21,6% dos óbitos na população estudada, sendo mais frequente naqueles pacientes com ICAD.

Análise univariada e multivariada no grupo ICND

A tabela 3 descreve características clínicas que se associaram a mortalidade intra-hospitalar no grupo de pacientes com ICND. Foram preditores de mortalidade: idade, tempo de permanência, escore de Charlson, níveis séricos de potássio e ureia, e presença de comorbidades clínicas. Internação em equipe de Cardiologia teve pequeno efeito protetor. Na análise multivariada, foram preditores independentes de risco: idade, tempo de permanência, presença de doença renal e demência (Tabela 4). Quando incluído na análise (modelo 1), o escore de Charlson foi também importante preditor de risco de mortalidade intra-hospitalar, sendo a doença renal moderada-grave a comorbidade de maior magnitude.

Análise univariada e multivariada no grupo ICAD

A tabela 5 descreve características clínicas que se associaram com mortalidade intra-hospitalar no grupo de pacientes com ICAD. Foram preditores de mortalidade: idade; tempo de

Tabela 1 – Características basais dos pacientes com ICAD e com ICND

	Todos (n = 2056)	ICAD (n = 590)	ICND (n = 1466)	Valor de p
Idade (anos)	71 (61 – 79)	70 (60 – 79)	71 (61 – 80)	0,11
Sexo masculino	1041 (51%)	301 (51%)	740 (50%)	0,81
Raça branca	1736 (84%)	490 (83%)	1246 (85%)	0,25
Tempo de permanência (dias)	15 (10 – 23)	13 (9 – 20)	16 (10 – 24)	< 0,001
Fração de ejeção de VE (%)	44 (36 – 59)	38 (31 – 49)	47 (40 – 64)	< 0,001
Escore de Charlson	5 (4 – 7)	5 (4 – 7)	6 (4 – 7)	< 0,001
Internação em UTI	362 (18%)	88 (15%)	274 (19%)	0,041
Doença cerebrovascular	361 (18%)	65 (11%)	296 (20%)	< 0,001
IAM prévio	503 (24,5%)	114 (19%)	389 (26,5%)	0,001
Diabetes mellitus	646 (31%)	171 (29%)	475 (32%)	0,13
Doença renal*	287 (14%)	81 (14%)	206 (14%)	0,83
Doença vascular periférica	307 (15%)	60 (10%)	247 (17%)	< 0,001
Neoplasia	49 (2 %)	6 (1%)	43 (3 %)	< 0,01
DPOC	472 (23%)	106 (18%)	366 (25%)	0,001
Demência	174 (8,5%)	41 (7%)	133 (9%)	0,12
Doença hepática	86 (4%)	29 (5%)	57 (4%)	0,33
Ureia (mg/dL)†	56 (42 – 78)	55 (42 – 79)	56 (42 – 78)	0,41
Creatinina (mg/dL)†	1,21 (0,94 – 1,59)	1,20 (0,98 – 1,56)	1,21 (0,92 – 1,60)	0,74
Sódio (mg/dL)†	138 (136 – 140)	139 (136 – 141)	138 (136 – 140)	< 0,001
Potássio (mEq/L)†	4,4 (4,0 – 4,8)	4,3 (4,0 – 4,8)	4,4 (4,1 – 4,8)	0,02

Dados expressos em número absoluto e percentual, exceto se indicado. Valores contínuos expressos como mediana e intervalo interquartil; Foram utilizados para análise estatística teste t de Student, teste de Mann-Whitney ou teste de qui-quadrado conforme indicação. ICAD: insuficiência cardíaca agudamente descompensada; ICND: internações de pacientes com insuficiência cardíaca por outros motivos; VE: ventrículo esquerdo; UTI: unidade de tratamento intensivo; IAM: infarto agudo do miocárdico; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; * Definida por creatinina > 3,0 mg/dL; † Valores laboratoriais nas primeiras 24 horas da admissão.

Tabela 2 – Causas de óbitos intra-hospitalar nos grupos de pacientes com ICAD e com ICND

	Todos (n = 361)	ICAD (n = 114)	ICND (n = 247)	Valor de p
Óbito por causa cardiovascular	119 (33%)	48 (42,1%)	71 (28,7%)	0,016
Insuficiência cardíaca	78 (21,6%)	39 (34,2%)	39 (15,8%)	< 0,001
Síndrome coronariana aguda	17 (4,7%)	4 (3,5%)	13 (5,3%)	0,60
Acidente vascular encefálico	9 (2,5%)	3 (2,6%)	6 (2,4%)	1,000
Outros	15 (4,2%)	2 (1,8%)	13 (5,3%)	0,16
Óbito por causa não cardíaca	211 (58,4%)	54 (47,4%)	157 (63,6%)	0,004
Infecção	159 (44%)	38 (33,3%)	121 (49,0%)	0,006
Neoplasia	6 (1,7%)	1 (0,9%)	5 (2%)	0,67
Causa respiratória	18 (5%)	7 (6,1%)	11 (4,5%)	0,60
Outras causas	28 (7,8%)	8 (7,0%)	20 (8,1%)	0,83
Morte por causa indefinida	31 (8,6%)	12 (10,5%)	19 (7,7%)	0,42

Foi utilizado para análise estatística o teste de qui-quadrado. ICAD: insuficiência cardíaca agudamente descompensada; ICND: internações de pacientes com insuficiência cardíaca por outros motivos.

permanência; escore de Charlson; níveis séricos de sódio, potássio, ureia e creatinina; e presença de comorbidades clínicas que compõe o escore de Charlson. Internação em equipe de Cardiologia teve pequeno efeito protetor. Na análise multivariada, foram preditores independentes de risco: idade, alterações nos níveis de ureia e potássio, presença

de doença renal, demência, IAM e neoplasia (Tabela 6). Quando incluído na análise (modelo 1), o escore de Charlson foi também preditor de risco de mortalidade intra-hospitalar, sendo a doença renal moderada-grave a comorbidade de maior relevância, uma vez que o número de pacientes com neoplasia foi muito pequeno (n = 6).

Artigo Original

Tabela 3 – Análise univariada dos preditores de mortalidade no grupo ICND

Preditores	RR (IC 95%)	Valor de p
Idade	1,028 (1,019 – 1,038)	< 0,0001
Tempo de permanência	1,007 (1,004 – 1,010)	< 0,0001
Escore de Charlson	1,185 (1,147 – 1,223)	< 0,0001
Creatinina	1,006 (0,974 – 1,040)	0,709
Potássio	1,209 (1,049 – 1,393)	0,009
Ureia	1,004 (1,002 – 1,005)	< 0,0001
Fração de ejeção de VE	0,993 (0,985 – 1,003)	0,126
Internação em equipe de Cardiologia	0,909 (0,868 – 0,952)	< 0,001
Fração de ejeção VE ≤ 40%	1,157 (0,904 – 1,480)	0,248
Neoplasia sólida	1,835 (1,148 – 2,932)	0,011
Demência	2,412 (1,860 – 3,128)	< 0,001
Doença cerebrovascular	1,820 (1,437 – 2,304)	< 0,001
Doença renal	2,610 (2,076 – 3,282)	< 0,001
Doença vascular periférica e da aorta	1,218 (0,920 – 1,614)	0,169
Doença hepática	1,482 (0,926 – 2,371)	0,101

Foi utilizado para análise estatística teste de Poisson. ICND: internações de pacientes com insuficiência cardíaca por outros motivos; RR: risco relativo; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; VE: ventrículo esquerdo.

Tabela 4 – Análise multivariada dos preditores de mortalidade no grupo ICND

Preditores	Modelo 1* (incluindo ECCharlson)		Modelo 2† (excluindo ECCharlson)	
	RR (IC 95%)	Valor de p	RR (IC 95%)	Valor de p
Idade	NA	NA	1,003 (1,002 – 1,005)	< 0,001
Tempo de permanência	1,002 (1,000 – 1,003)	0,036	1,002 (1,000 – 1,003)	0,018
Escore de Charlson	1,030 (1,019 – 1,041)	< 0,0001	NA	NA
Internação em equipe de Cardiologia	0,994 (0,949 – 1,040)	0,780	0,999 (0,959 – 1,043)	0,988
Ureia	1,000 (1,000 – 1,001)	0,113	NA	NA
Potássio	1,011 (0,980 – 1,043)	0,482	1,012 (0,981 – 1,045)	0,445
Neoplasia	NA	NA	1,111 (0,923 – 1,338)	0,267
Doença cerebrovascular	NA	NA	1,056 (0,995 – 1,121)	0,071
Doença vascular periférica e da aorta	NA	NA	1,060 (0,984 – 1,141)	0,126
Doença renal	NA	NA	1,206 (1,115 – 1,304)	< 0,001
Demência	NA	NA	1,176 (1,078 – 1,283)	< 0,001
Fração de Ejeção VE ≤ 40%	1,028 (0,984 – 1,075)	0,219	1,032 (0,989 – 1,077)	0,151

ECCharlson: escore de comorbidade de Charlson; RR: risco relativo; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; NA: não se aplica; VE: ventrículo esquerdo; *Resultado após a retirada de neoplasia sólida, doença cerebrovascular, doença renal, doença vascular periférica e da aorta, demência, doença hepática, doença neo-hematológica, doença pulmonar, infarto agudo do miocárdio e idade por potencial efeito de multicolinearidade com ECCharlson; † Resultado após a retirada do ECCharlson e ureia devido ao potencial efeito de multicolinearidade com as comorbidades acima.

Discussão

A insuficiência cardíaca tem sido alvo de extensas pesquisas com relação à mortalidade e qualidade do atendimento intra-hospitalar. A maior parte das evidências avalia os pacientes portadores de IC que internam por descompensação aguda, identificados pelo diagnóstico principal de alta.⁹ No entanto, a literatura demonstra que a maioria dos pacientes

com IC interna por outras causas.¹⁴⁻¹⁸ Enquanto medidas de qualidade do cuidado com IC são reportadas apenas nos pacientes internados por IC, algumas medidas parecem ser benéficas para todos os pacientes com IC, independentemente da causa de internação.^{9,19,20} Neste estudo identificamos que a mortalidade intra-hospitalar foi extremamente elevada em ambos os grupos; sendo um percentual pequeno dessas

Tabela 5 – Análise univariada dos preditores de mortalidade no grupo ICAD

Preditores	RR (IC 95%)	Valor de p
Idade	1,025 (1,01 – 1,04)	< 0,001
Tempo de permanência	1,006 (1,001 – 1,011)	0,012
Escore de Charlson	1,280 (1,215 – 1,348)	< 0,0001
Potássio	1,470 (1,235 – 1,751)	< 0,0001
Ureia	1,010 (1,007 – 1,012)	< 0,0001
Creatinina	1,168 (1,047 – 1,302)	0,005
Sódio	0,955 (0,867 – 0,999)	0,048
Fração de ejeção VE ≤ 40%	0,999 (0,712 – 1,402)	0,996
Internação em equipe de Cardiologia	0,931 (0,872 – 0,994)	0,033
Neoplasia	4,488 (3,021 – 6,668)	< 0,0001
Demência	2,693 (1,847 – 3,925)	< 0,0001
Doença cerebrovascular	2,400 (1,685 – 3,418)	< 0,0001
Doença renal	3,687 (2,732 – 4,976)	< 0,0001
Doença vascular periférica e da aorta	2,369 (1,648 – 3,404)	< 0,0001
Doença hepática	1,667 (0,943 – 2,946)	0,079
IAM	1,786 (1,264 – 2,522)	0,001
DPOC	1,550 (1,075 – 2,234)	0,019

Foi utilizado para análise estatística teste de Poisson. ICAD: insuficiência aguda cardíaca compensada; RR: risco relativo; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; VE: ventrículo esquerdo; IAM: infarto agudo do miocárdio; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica.

Tabela 6 – Análise multivariada dos preditores de mortalidade no grupo de pacientes internados por IC aguda

Preditores	Modelo 1* (incluindo ECCharlson)		Modelo 2† (excluindo ECCharlson)	
	RR (IC 95%)	Valor de p	RR (IC 95%)	Valor de p
Idade	NA	NA	1,002 (1,000 – 1,004)	0,004
Tempo de permanência	0,996 (0,99 – 1,001)	0,99	0,999 (0,99 – 1,003)	0,821
Escore de Charlson	1,034 (1,02 – 1,05)	< 0,0001	NA	NA
Ureia	1,001 (1,000 – 1,002)	0,014	NA	NA
Sódio	0,998 (0,992 – 1,005)	0,595	0,996 (0,990 – 1,002)	0,238
Potássio	1,042 (1,006 – 1,079)	0,021	1,036 (1,003 – 1,070)	0,032
Internação em equipe de Cardiologia	0,966 (0,912 – 1,023)	0,243	0,969 (0,92 – 1,02)	0,266
Doença renal	NA	NA	1,22 (1,12 – 1,33)	< 0,001
Demência	NA	NA	1,152 (1,03 – 1,29)	0,014
Neoplasia	NA	NA	1,373 (1,01 – 1,87)	0,044
Doença cerebrovascular	NA	NA	1,051 (0,96 – 1,15)	0,291
Doença vascular periférica e da aorta	NA	NA	1,074 (0,97 – 1,18)	0,143
IAM	NA	NA	1,081 (1,01 – 1,16)	0,021
DPOC	NA	NA	1,022 (0,95 – 1,10)	0,552

ECCharlson: escore de comorbidade de Charlson; RR: risco relativo; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; NA: não se aplica; IAM: infarto agudo do miocárdio; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica. * Resultado após a retirada de neoplasia sólida, doença cerebrovascular, doença renal, doença vascular periférica e da aorta, demência, doença hepática, doença neo-hematológica, doença pulmonar, IAM, creatinina e idade por potencial efeito de multicolinearidade com ECCharlson; † Resultado após a retirada do ECCharlson, ureia e creatinina devido ao potencial efeito de multicolinearidade com as comorbidades e exames acima.

Artigo Original

mortes diretamente atribuído a IC, e que (1) idade, (2) função renal e potássio (3), tempo de permanência e (4) carga de comorbidades foram preditores independentes de risco de morte dentro do hospital.

Ao comparar-se os pacientes com ICND com os pacientes que internam por ICAD, observamos que os primeiros apresentam mais comorbidades, com mediana do Charlson e FEVE maiores, achados semelhantes aos da literatura científica.^{14,15} Verificamos um tempo de internação bastante prolongado quando comparado com hospitais dos EUA²¹ e do próprio Brasil,⁵ sendo o grupo ICND o que apresenta maior mediana (16 dias *versus* 13 dias), o que já foi descrito em outros artigos.^{16,17,19} Dentre os resultados encontrados, merece destaque a associação entre maior tempo de internação e maior mortalidade no grupo ICND, resultado também já reproduzido em outros cenários.^{19,21,22} Uma das possíveis explicações para os dados acima é que a necessidade de hospitalização por causas não relacionadas à IC delimita pacientes com maior carga e gravidade de doenças, gerando maior complexidade do cuidado. Outra questão importante é que a exacerbação de comorbidades tais como DPOC e insuficiência renal crônica pode contribuir diretamente para piorar a gravidade da IC e comprometer tratamentos e desfechos subsequentes.¹⁵

Com relação à mortalidade, a taxa de óbito hospitalar de toda a amostra foi de 17,6%, considerando-se a última internação dos pacientes no período estudado. Esse valor é muito superior aos encontrados em outros países em períodos mais prolongados e inclusive em outros hospitais brasileiros.^{2,5-8,19} Apesar de ter havido 19% mortes no grupo ICAD e 17% no grupo ICND, essa diferença não foi estatisticamente significativa. Blecker et al.¹⁸ demonstram que houve taxa de mortalidade semelhante em 1 ano de seguimento para ICAD e ICND (25,6% *versus* 26,2%, respectivamente; $p = 0,76$). Acreditamos que as diferenças encontradas entre a nossa coorte e o cenário internacional possam ter sido influenciadas pela organização do sistema de saúde brasileiro, por características clínicas dos pacientes e por aspectos culturais relacionados ao cuidado no final da vida. Assim, seria precipitado atribuir esse resultado exclusivamente às idiosincrasias do sistema de saúde e a variações no manejo da doença.

A análise das causas de óbito no ambiente hospitalar demonstrou que cerca de 60% dos casos de mortalidade foram atribuídos a causas não cardiovasculares, com maior porcentagem no grupo de pacientes com ICND. Mortes atribuídas à IC ocorreram em apenas 21,6% da amostra, sendo mais frequentes nos pacientes com ICAD. Ressalta-se que, mesmo no grupo com ICAD, quase metade dos pacientes morreram por causas não cardíacas, sendo 33% por causas infecciosas, número muito semelhante aos dos óbitos causados pela IC. Poucos estudos relataram as causas de óbitos intra-hospitalares em pacientes com IC. Em estudo com 18 instituições na Tailândia com pacientes que internaram por ICAD (Thai ADHERE),²³ houve 5,5% de óbitos intra-hospitalares (29% por infecção, 27% por IC e 13% por síndrome coronariana aguda). Por fim, um sub-estudo do programa CHARM¹⁵ avaliou a taxa de mortalidade de acordo com o diagnóstico primário de internação e observou que AVC, IC e IAM foram as causas mais relevantes de óbito em

pacientes que internaram por condições cardiovasculares. Entre o grupo que não internou por doença cardiovascular, a taxa de morte foi maior por câncer, doença pulmonar e doença renal. Não encontramos pesquisas que estudassem as causas de óbitos intra-hospitalares no grupo ICND.

Com relação aos preditores de mortalidade intra-hospitalar, a doença renal moderada-grave (creatinina $> 3,0$ mg/dL) foi o principal preditor de mortalidade nos dois grupos e a elevação de ureia sérica nas primeiras 24 horas de internação apenas no grupo ICAD, como demonstrado em outros estudos.^{6,21,24,25} Em pesquisa norte-americana (ADHERE) com quase 120 mil pacientes, observou-se elevada prevalência de insuficiência renal em pacientes com ICAD, com grande impacto desta na mortalidade intra-hospitalar.²⁵ Elevação de potássio na internação hospitalar também foi um preditor independente no grupo ICAD, sendo utilizado em um escore composto (APACHE-HF) que conseguiu predizer de forma adequada eventos adversos em internação de pacientes com ICAD.²⁶ Em coorte com 122.630 pacientes provenientes do *Medicare*, as comorbidades mais relacionadas com óbitos em pacientes com IC foram DPOC, insuficiência renal crônica e insuficiência renal aguda.²⁷ A demência também foi relevante preditor independente de mortalidade nos dois grupos da nossa amostra, fato também descrito em uma coorte de 282 idosos.^{15,28} Em nossos pacientes, a idade, assim como em pesquisas prévias,^{6,10,29,30} também demonstrou ser um marcador de risco. A real magnitude da presença de neoplasia na predição de risco de morte intra-hospitalar deve ser melhor estudada em outras coortes, uma vez que, no nosso estudo, sua amostra apresentou poder estatístico muito baixo ($n = 6$ no grupo ICAD).

Apesar de não ter sido originalmente desenvolvido e testado para descrever um *mix* de pacientes clínicos, o escore de Charlson tem sido amplamente empregado para descrever e ajustar populações de paciente internados.^{31,32} No nosso estudo, a cada incremento de um ponto no escore, houve aumento do risco de morte em 3% nos dois grupos. Cabe ressaltar que, apesar dos nossos pacientes serem mais idosos que a maioria dos indivíduos pesquisados, esta condição não justifica a maior carga de doença da nossa amostra em comparação à literatura científica. Da mesma forma, em uma coorte realizada no Canadá com cerca de 38 mil pacientes internados pela primeira vez por IC aguda, o escore de Charlson demonstrou ser um bom preditor de mortalidade em 30 dias e em 1 ano, com valores respectivamente de 9,3% e 26,%, com escore de Charlson de zero e 18,8% e 50,6% com escore ≥ 3 .³³ Observamos também, assim como neste estudo canadense,³³ que IAM prévio também foi preditor de risco de morte nos pacientes com ICAD.

Apesar de termos pacientes com características diferentes das observadas na literatura internacional, constatamos que a maioria dos preditores de mortalidade intra-hospitalar encontrados na nossa amostra, que representa o mundo real hospitalar público brasileiro, é muito semelhante aos dos estudos previamente publicados. Além disso, apesar de termos avaliado populações distintas, os preditores de mortalidade intra-hospitalar encontrados nos dois grupos foram muito semelhantes.

Hospitalização por descompensação da IC é uma importante variável relacionada à mortalidade, embora represente menos de um terço das causas totais de internação.^{15,34} Os poucos estudos que compararam populações com IC demonstraram que pacientes portadores de ICND não recebem os cuidados

que sabidamente alteram o prognóstico da doença.^{14,16,17} Um estudo no qual foram avaliadas 4345 internações de pacientes com IC (39,6% ICAD), constatou que pacientes com ICND tinham taxa 10% menor de prescrição de inibidores da enzima de conversão da angiotensina e de bloqueadores do receptor de angiotensina na alta hospitalar em indivíduos com FEVE reduzida e taxa 7% menor de avaliação da FEVE.¹⁹ Em nossa amostra, identificamos que uma porção substancial da morbimortalidade hospitalar foi relacionada a pacientes internados por causas secundárias, apresentando causas e preditores de óbito de relevância similar aos pacientes com ICAD. Até o presente momento há, na maioria dos centros hospitalares, um foco prioritário em manejar a IC, o que pode desviar a atenção para o tratamento das outras doenças que afetam de forma importante os desfechos subsequentes.³⁵ Sugere-se que a realização do tratamento comprovadamente efetivo para IC possa melhorar a sobrevida destes pacientes, independentemente da causa da hospitalização.^{14,16,17,36} Nesse contexto, negligenciar inadvertidamente outras comorbidades em pacientes com IC pode representar uma perda de oportunidade para reduzir as admissões hospitalares, melhorar o cuidado da IC e diminuir os custos globais com essa patologia.³⁷

Os achados desta pesquisa devem ser avaliados mediante algumas limitações do desenho do nosso estudo. Primeiramente, nós analisamos a última internação hospitalar do paciente em um seguimento de 2 anos, o que pode ter gerado uma superestimativa da mortalidade intra-hospitalar. Entretanto, como o objetivo principal do estudo foi identificar causas e preditores de mortalidade, essa metodologia propiciou ter todos os óbitos da amostra. Segundo, os dados de um hospital terciário brasileiro não são representativos de todo o país, podendo haver limitação na sua generalização. Por fim, cabe ressaltar que, como analisamos dados secundários de prontuário de forma retrospectiva, talvez haja falha de registro médico com relação à causa principal de internação. Por outro lado, todos esses dados necessitam preenchimento eletrônico compulsório pelo médico assistente tanto na admissão como na alta hospitalar.

Conclusão

Pacientes internados com IC representam um grupo de alto risco, com elevada mortalidade intra-hospitalar,

independentemente do motivo primário de internação em hospital terciário brasileiro. Poucas foram as mortes atribuídas à IC e, nos dois grupos, prevaleceram as mortes por causas não cardiovasculares, principalmente atribuídas a infecções. Identificamos que uma porção substancial da morbimortalidade hospitalar dos pacientes com IC foi associada a internações por causas secundárias, sendo que pacientes internados por outros motivos apresentaram preditores de óbito de relevância similar à dos pacientes com ICAD. Observamos que idade, alteração nos valores de ureia e de potássio, tempo de permanência e carga de comorbidades foram preditores de risco de mortalidade hospitalar. Essas observações devem chamar a atenção para oportunidades de melhoria da qualidade assistencial e diminuição de custos associados ao cuidado com IC, independentemente da causa da internação hospitalar, enfatizando-se a necessidade de um manejo mais abrangente tanto da IC propriamente dita quanto das comorbidades associadas a ela nos pacientes com essa patologia.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Wajner A, Polanczyk CA, Rohde LE; Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados, Análise estatística e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Wajner A, Zuchinali P, Olsen V, Polanczyk CA, Rohde LE; Redação do manuscrito: Wajner A, Olsen V, Polanczyk CA, Rohde LE.

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 Programa de Pós-Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares de André Wajner pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Referências

1. McDonagh TA, Blue L, Clark AL, Dahlstrom U, Ekman I, Lainscak M, et al; European Society of Cardiology Heart Failure Association Committee on Patient Care. European Society of Cardiology Heart Failure Association Standards for delivering heart failure care. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(3):235-41.
2. Barretto AC, Del Carlo CH, Cardoso JN, Morgado PC, Munhoz RT, Eid MO, et al. Hospital readmissions and death from heart failure--rates still alarming. *Arq Bras Cardiol*. 2008;91(5):335-41.
3. Roccaforte R, Demers C, Baldassarre F, Teo KK, Yusuf S. Effectiveness of comprehensive disease management programmes in improving clinical outcomes in heart failure patients. A meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2005;7(7):1133-44. Erratum in: *Eur J Heart Fail*. 2006;8(2):223-4.
4. Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, Cowie MR, Force TL, Hu S, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Heart Failure*. 2014;1(1):4-25.
5. Rohde LE, Clausell N, Ribeiro JP, Goldraich L, Netto R, William Dec G, et al. Health outcomes in decompensated congestive heart failure: a comparison of tertiary hospitals in Brazil and United States. *Int J Cardiol*. 2005;102(1):71-7.
6. Kawashiro N, Kasanuki H, Ogawa H, Matsuda N, Hagiwara N; Heart Institute of Japan--Department of Cardiology. Clinical characteristics and outcome of hospitalized patients with congestive heart failure: results of the HIJC-HF registry. *Circ J*. 2008;72(12):2015-20.

Artigo Original

7. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. DATASUS-SUS. [Acesso em 2016 dez 12]. Disponível em: <http://www.tabnet.datasus.gov.br>
8. Albuquerque DC, Neto JD, Bacal F, Rohde LE, Bernardes-Pereira S, Berwanger O, et al; Investigadores Estudo BREATHE. I Brazilian Registry of Heart Failure - Clinical aspects, care quality and hospitalization outcomes. *Arq Bras Cardiol*. 2015;104(6):433-42.
9. Bonow RO, Ganiats TG, Beam CT, Blake K, Casey DE Jr, Goodlin SJ, et al; American College of Cardiology Foundation.; American Heart Association Task Force on Performance Measures.; American Medical Association-Physician Consortium for Performance Improvement. ACCF/AHA/AMA-PCPI 2011 performance measures for adults with heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Performance Measures and the American Medical Association-Physician Consortium for Performance Improvement. *Circulation*. 2012;125(19):2382-401.
10. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, Yusuf S, McMurray JJ, Swedberg KB, et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2006;27(1):65-75.
11. Polanczyk CA, Rohde LE, Philbin EA, Di Salvo TG. A new casemix adjustment index for hospital mortality among patients with congestive heart failure. *Med Care*. 1998;36(10):1489-99.
12. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
13. Steinberg BA, Zhao X, Heidenreich PA, Peterson ED, Bhatt DL, Cannon CP, et al; Get With the Guidelines Scientific Advisory Committee and Investigators. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation*. 2012;126(1):65-75.
14. Blecker S, Agarwal SK, Chang PP, Rosamond WD, Casey DE, Kucharska-Newton A, et al. Quality of care for heart failure patients hospitalized for any cause. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(2):123-30.
15. Desai AS, Claggett B, Pfeffer MA, Bello N, Finn PV, Granger CB, et al. Influence of hospitalization for cardiovascular versus noncardiovascular reasons on subsequent mortality in patients with chronic heart failure across the spectrum of ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2014;7(6):895-902.
16. Erez A, Klempfner R, Goldenberg I, Elis A. Short and long term survival following hospitalization with a primary versus non-primary diagnosis of acute heart failure. *Eur J Intern Med*. 2015;26(6):420-4.
17. Dunlay SM, Redfield MM, Weston SA, Therneau TM, Hall Long K, Shah ND, et al. Hospitalizations after heart failure diagnosis a community perspective. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(18):1695-702.
18. Blecker S, Paul M, Taksler G, Ogedegbe G, Katz S. Heart failure-associated hospitalizations in the United States. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(12):1259-67.
19. Muzzarelli S, Leibundgut G, Maeder MT, Rickli H, Handschin R, Gutmann M, et al; TIME-CHF Investigators. Predictors of early readmission or death in elderly patients with heart failure. *Am Heart J*. 2010;160(2):308-14.
20. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009;119(14):1977-2016.
21. Peterson PN, Rumsfeld JS, Liang L, Albert NM, Hernandez AF, Peterson ED, et al; American Heart Association Get With the Guidelines-Heart Failure Program. A validated risk score for in-hospital mortality in patients with heart failure from the American Heart Association get with the guidelines program. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3(1):25-32.
22. Reynolds K, Butler MG, Kimes TM, Rosales AG, Chan W, Nichols GA. Relation of acute heart failure hospital length of stay to subsequent readmission and all-cause mortality. *Am J Cardiol*. 2015;116(3):400-5.
23. Laothavorn P, Hengrussamee K, Kanjanavanit R, Moleerergpoom W, Laorakpongse D, Pachirat O, et al. Thai acute decompensated heart failure registry (Thai ADHERE). *CVD Prev Control*. 2010;5(3):89-95.
24. Vigder C, Ben Israel Y, Meisel SR, Kaykov E, Gottlieb S, Shotan A. Management and 1 year outcome of oldest-old hospitalized heart failure patients: a subacute geriatric hospital survey. *Isr Med Assoc J*. 2010;12(8):483-8.
25. Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, Mathur VS, Wigneswaran JR, Wynne J, et al; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database. *J Card Fail*. 2007;13(6):422-30.
26. Okazaki H, Shirakabe A, Hata N, Yamamoto M, Kobayashi N, Shinada T, et al. New scoring system (APACHE-HF) for predicting adverse outcomes in patients with acute heart failure: evaluation of the APACHE II and Modified APACHE II scoring systems. *J Cardiol*. 2014;64(6):441-9.
27. Braunstein JB, Anderson GF, Gerstenblith G, Weller W, Niefeld M, Herbert R, et al. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(7):1226-33.
28. Huynh BC, Rovner A, Rich MW. Long-term survival in elderly patients hospitalized for heart failure: 14-year follow-up from a prospective randomized trial. *Arch Intern Med*. 2006;166(17):1892-8.
29. Carrasco-Sanchez FJ, Paez-Rubio MI, Garcia-Moreno JM, Vazquez-Garcia I, Araujo-Sanabria J, Pujo-de la Llave E. [Predictive variables for mortality in elderly patients hospitalized due to heart failure with preserved ejection fraction]. *Med Clin (Barc)*. 2013;141(10):423-9.
30. Mahjoub H, Rusinaru D, Souliere V, Durier C, Peltier M, Tribouilloy C. Long-term survival in patients older than 80 years hospitalised for heart failure. A 5-year prospective study. *Eur J Heart Fail*. 2008;10(1):78-84.
31. Testa G, Cacciatore F, Galizia G, Della-Morte D, Mazzella F, Russo S, et al. Charlson Comorbidity Index does not predict long-term mortality in elderly subjects with chronic heart failure. *Age Ageing*. 2009;38(6):734-40.
32. Oudejans I, Mosterd A, Zuijthoff NP, Hoes AW. Comorbidity drives mortality in newly diagnosed heart failure: a study among geriatric outpatients. *J Card Fail*. 2012;18(1):47-52.
33. Jong P, Vowinckel E, Liu PP, Gong Y, Tu JV. Prognosis and determinants of survival in patients newly hospitalized for heart failure: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2002;162(15):1689-94.
34. Setoguchi S, Stevenson LW, Schneeweiss S. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. *Am Heart J*. 2007;154(2):260-6.
35. Dahlstrom U. Frequent non-cardiac comorbidities in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2005;7(3):309-16.
36. Angermann CE, Stork S, Gelbrich G, Faller H, Jahns R, Frantz S, et al. Mode of action and effects of standardized collaborative disease management on mortality and morbidity in patients with systolic heart failure: the Interdisciplinary Network for Heart Failure (INH) study. *Circ Heart Fail*. 2012;5(1):25-35.
37. Brown AM, Cleland JG. Influence of concomitant disease on patterns of hospitalization in patients with heart failure discharged from Scottish hospitals in 1995. *Eur Heart J*. 1998;19(7):1063-9.

Anexo 1 – Códigos de Doença Internacional (CID) para identificar casos de insuficiência cardíaca

Código	Descrição
I11.0	Doença cardíaca hipertensiva com insuficiência cardíaca (congestiva)
I13.0	Doença cardíaca e renal hipertensiva com insuficiência cardíaca (congestiva)
I13.2	Doença cardíaca e renal hipertensiva com insuficiência cardíaca (congestiva) e insuficiência renal
I42.0	Cardiomiopatia dilatada
I42.6	Cardiomiopatia alcoólica
I42.8	Outras cardiomiopatias
I42.9	Cardiomiopatia não especificada
I50.0	Insuficiência cardíaca congestiva
I.50.9	Insuficiência cardíaca não especificada
J.81	Edema pulmonar, não especificado de outra forma

Implante de Marca-Passo Epicárdico por Acesso Minimamente Invasivo em Neonatos com Bloqueio Atrioventricular Congênito

Minimally Invasive Epicardial Pacemaker Implantation in Neonates with Congenital Heart Block

Roberto Costa,¹ Katia Regina da Silva,¹ Martino Martinelli Filho,¹ Roger Carrillo²

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,¹ São Paulo, SP – Brasil;
University of Miami - Miller School of Medicine,² Miami - USA

Resumo

Fundamento: Há poucos estudos caracterizando os desfechos cirúrgicos após implante de marca-passo em neonatos com bloqueio atrioventricular total congênito (BAVTC).

Objetivos: Este estudo procurou avaliar os resultados a longo prazo de uma abordagem epicárdica minimamente invasiva com utilização de acesso subxifoide para implante de marca-passo em neonatos.

Métodos: Entre julho de 2002 a fevereiro de 2015, 16 neonatos consecutivos foram submetidos a implante de marca-passo epicárdico devido a BAVTC. Entre eles, 12 (75,0%) apresentavam defeitos cardíacos congênitos associados ao BAVTC. Os pacientes tinham uma média de idade de $4,5 \pm 5,3$ dias e nove (56,3%) eram do sexo feminino. Cabo-eletrodo bipolar revestido com esteroide foi implantado em todos os pacientes através de uma abordagem subxifoide minimamente invasiva e fixado na superfície ventricular diafragmática. O gerador de pulsos foi alojado em uma posição epigástrica submuscular.

Resultados: Todos os procedimentos foram realizados com sucesso, sem complicações intraoperatórias ou mortes. O tempo médio de duração das operações foi de $90,2 \pm 16,8$ minutos. Após seguimento médio de $4,1 \pm 3,9$ anos e máximo de 12,2 anos, não foram observadas complicações de loja do gerador de pulsos, aumento crônico do limiar de comando, fratura de cabo-eletrodo ou outros problemas relacionados ao sistema de estimulação cardíaca. Três crianças foram submetidas à troca do gerador de pulsos por depleção normal de bateria aos 4,0, 7,2 e 9,0 anos de idade, sem necessidade de troca do cabo-eletrodo ventricular. Houve duas mortes aos 12 e 325 dias após o implante do marca-passo devido a sangramento decorrente do uso de trombolítico e insuficiência cardíaca refratária progressiva, respectivamente.

Conclusões: O implante de marca-passo epicárdico através de abordagem subxifoide em neonatos com BAVTC com alojamento epigástrico do gerador de pulsos é tecnicamente viável e associado a excelentes desfechos cirúrgicos e longevidade do cabo-eletrodo de estimulação. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(4):331-339)

Palavras-chave: Cardiopatias Congênitas; Neonatos; Marca-Passo Artificial; Bloqueio Atrioventricular.

Abstract

Background: Few studies have characterized the surgical outcomes following epicardial pacemaker implantation in neonates with congenital complete atrioventricular block (CCAVB).

Objective: This study sought to assess the long-term outcomes of a minimally invasive epicardial approach using a subxiphoid access for pacemaker implantation in neonates.

Methods: Between July 2002 and February 2015, 16 consecutive neonates underwent epicardial pacemaker implantation due to CCAVB. Among these, 12 (75.0%) had congenital heart defects associated with CCAVB. The patients had a mean age of 4.7 ± 5.3 days and nine (56.3%) were female. Bipolar steroid-eluting epicardial leads were implanted in all patients through a minimally invasive subxiphoid approach and fixed on the diaphragmatic ventricular surface. The pulse generator was placed in an epigastric submuscular position.

Results: All procedures were successful, with no perioperative complications or early deaths. Mean operating time was 90.2 ± 16.8 minutes. None of the patients displayed pacing or sensing dysfunction, and all parameters remained stable throughout the follow-up period of 4.1 ± 3.9 years. Three children underwent pulse generator replacement due to normal battery depletion at 4.0, 7.2, and 9.0 years of age without the need of ventricular lead replacement. There were two deaths at 12 and 325 days after pacemaker implantation due to bleeding from thrombolytic use and progressive refractory heart failure, respectively.

Conclusion: Epicardial pacemaker implantation through a subxiphoid approach in neonates with CCAVB is technically feasible and associated with excellent surgical outcomes and pacing lead longevity. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(4):331-339)

Keywords: Heart Defects, Congenital; Infants, Newborns; Pacemaker, Artificial; Atrioventricular Block.

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

Correspondência: Roberto Costa •

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, CEP: 05403-900, Cerqueira César, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: rcosta@incor.usp.br

Artigo recebido em 04/12/2016, revisado em 12/04/2017, aceito em 12/04/2017

DOI: 10.5935/abc.20170126

Introdução

O implante de marca-passo definitivo em neonatos com bloqueio atrioventricular total congênito (BAVTC) é tecnicamente desafiador devido ao pequeno tamanho dos pacientes, presença concomitante de defeitos cardíacos estruturais e rápido crescimento da criança. Isto resulta em altas taxas de complicações, incluindo fratura de cabo-eletrodo e disfunção nas propriedades de estimulação e sensibilidade.¹⁻⁷ Felizmente, o número de crianças que necessitam de implante de marca-passo definitivo no primeiro mês de vida é extremamente baixo.¹⁻³ Esta é uma razão pela qual os resultados cirúrgicos neste subgrupo de pacientes permanecem pouco conhecidos.

Vários fatores específicos da idade podem contribuir para a ocorrência de complicações relacionadas ao marca-passo em pacientes pediátricos. Primeiro, os geradores de pulso e os eletrodos são desenhados primariamente para adultos. Segundo, o tamanho reduzido dos vasos e defeitos intracardíacos associados tornam o implante transvenoso difícil ou impossível. Terceiro, há uma desproporção significativa entre o tamanho do dispositivo permanente e o tamanho do corpo da criança. Além disso, os efeitos do crescimento nos eletrodos e na junção eletrodo-miocárdio resultam em uma alta incidência de bloqueio de saída e fraturas de cabo-eletrodo.¹⁻¹⁶

A decisão sobre a melhor abordagem cirúrgica para implante de marca-passo em neonatos requer uma avaliação criteriosa e uma equipe cirúrgica altamente experiente, visto que, ainda não dispomos de diretrizes baseadas em evidências para este subgrupo de pacientes.^{1-9,15-20} O objetivo deste estudo foi avaliar os resultados a longo prazo de uma abordagem epicárdica minimamente invasiva com utilização de acesso subxifoide para implante de marca-passo nesta população de pacientes.

Métodos

Pacientes

Entre julho de 2002 e fevereiro de 2015, um total de 16 neonatos consecutivos foram submetidos a implante de marca-passo epicárdico em um centro de referência cardiovascular (São Paulo, Brasil). O Comitê de Ética Institucional da instituição aprovou o presente estudo. O implante do dispositivo foi realizado através de uma incisão subxifoide minimamente invasiva.

Dentre os 16 pacientes incluídos no estudo, nove (56,3%) eram do sexo feminino. A média de idade dos pacientes foi de $4,7 \pm 5,3$ dias (variação, 1 a 23 dias). Indicações para a estimulação cardíaca incluíram sinais de baixo débito cardíaco em quatro (25%), frequência cardíaca < 55 batimentos/minuto em três (18,7%) e ambas as condições em nove (56,3%) pacientes. Forame oval patente ou persistência do canal arterial foram detectados em 12 (75,0%) crianças e defeitos do septo atrial foram detectados em quatro (25,0%) delas. Em quatro (25,0%) neonatos, os defeitos congênitos cardíacos não haviam sido detectados antes do implante do marca-passo. Uma criança apresentava regurgitação tricúspide moderada a severa e outra apresentava estenose pulmonar. As características basais dos pacientes estão resumidas na Tabela 1.

O BAVTC foi diagnosticado antes do nascimento em 15 (93,8%) pacientes e após o nascimento em um deles. A ecocardiografia fetal, realizada em 15 (93,8%) casos, confirmou o diagnóstico de BAVTC e também detectou defeitos estruturais cardíacos em dois (12,5%) fetos. Dexametasona ou agentes beta-simpaticomiméticos foram administradas à mãe em seis (37,5%) casos devido a sinais de disfunção miocárdica fetal e/ou hidropisia fetal.

Oito crianças nasceram pré-termo (32-37 semanas de idade gestacional). A cesariana foi realizada em todos os casos, exceto em um caso no qual não houve diagnóstico prévio de BAVTC. A idade gestacional, peso e frequência cardíaca ao nascimento estão descritos na Tabela 1.

O diagnóstico clínico de doença autoimune esteve presente em 12 (75,0%) mães (Tabela 1). Dentre elas, oito (50,0%) apresentavam lúpus eritematoso sistêmico e quatro (25,0%) apresentavam síndrome de Sjögren. Lúpus eritematoso neonatal foi diagnosticado em duas crianças. Aumento dos níveis de anticorpos anti-Ro/SSA e anti-La/SSB foram detectados em 10 (62,5%) mães, enquanto que em quatro (25,0%) delas, esse teste não foi realizado.

Nenhum dos neonatos foi submetido à estimulação temporária. Em dois neonatos, o marca-passo foi colocado imediatamente após o nascimento devido a sinais de baixo débito cardíaco e bradicardia grave. Os demais de casos foram monitorados na unidade de cuidados intensivos neonatal. Nos casos em que se detectavam sinais clínicos de insuficiência cardíaca ou quando a frequência cardíaca era menor do que 55 bpm, era realizada a infusão de dopamina, com o objetivo de postergar ao máximo momento do implante de marca-passo.

Técnica cirúrgica

Todos os procedimentos foram realizados com os pacientes sob anestesia geral. Uma incisão longitudinal de 3 cm era realizada na inserção do processo xifoide e estendida inferiormente em direção ao umbigo. Após ressecção do processo xifoide, era realizada pericardiotomia em T invertido.

Eletrodos epicárdicos bipolares revestidos com esteroide (CapSure Epi 4968-35; Medtronic Inc., Minnesota, EUA) foram implantados em todos os neonatos. Cada um dos dois polos do cabo-eletrodo era afixado no epicárdio visceral com suturas de polipropileno 5-0. Um dos polos era posicionado na parede diafragmática do ventrículo direito. O outro polo era implantado na parede anterior do ventrículo direito ou na parede inferior do ventrículo esquerdo.

As medidas do limiar de estimulação, da impedância e da captação dos potenciais elétricos espontâneos foram obtidas para ambas as configurações unipolar e bipolar. Uma vez alcançados os parâmetros satisfatórios de estimulação e sensibilidade, o eletrodo ventricular era conectado ao gerador de pulsos (VVIR) e o qual era alojado em posição mediana do epigástrico, no plano submuscular (Figura 1). O excesso de eletrodo era cuidadosamente acomodado sob o gerador de pulsos para manter a trajetória retilínea e evitar excesso no saco pericárdico ou no espaço retroesternal. O gerador de pulsos era fixado ao músculo reto-abdominal esquerdo com pontos transfixantes de fio inabsorvível de Poliéster 3-0. Não foi realizada drenagem da cavidade pericárdica. Ao término do procedimento, a radiografia de tórax era utilizada para confirmar a posição adequada do cabo-eletrodo.

Tabela 1 – Características basais dos neonatos com bloqueio atrioventricular total congênito submetidos a implante de marca-passo epicárdico

Pcte	Sexo	Diagnóstico fetal	IG ao nascimento	Peso ao nascimento (g)	Frequência cardíaca ao nascimento (bpm)	Defeito cardíaco	Idade (dias) ao implante do MP	Autoanticorpos + / lúpus materno	Indicação de MP
1	F	S	36	2630	40	N	4	S	Bradicardia
2	F	S	38	3046	50	FOP, PCA	3	S	Bradicardia, IC
3	F	S	36	1950	48	FOP, PCA, EP	2	N	Bradicardia
4	M	S	37	3895	50	N	2	S	IC
5	M	S	32	2680	42	N	1	S	Bradicardia, IC
6	F	S	37	2720	45	CIA, PCA	9	S	Bradicardia, IC
7	M	N	38	2700	40	FOP, PCA	23	N	Bradicardia, IC
8	F	S	38	2655	42	N	2	S	Bradicardia, IC
9	M	S	39	3200	50	FOP, PCA	3	N	Bradicardia, IC
10	F	S	36	2780	56	FOP, PCA	1	S	Bradicardia, IC
11	F	S	37	2340	42	CIA, PCA	5	S	IC
12	F	S	38	3340	40	FOP, PCA	2	S	Bradicardia, IC
13	M	S	38	3060	70	FOP, PCA	4	S	IC
14	M	S	38	2360	64	FOP, CIA	4	N	IC
15	M	S	39	3500	49	FOP, PCA	4	S	Bradicardia
16	F	S	37	2600	50	CIA, PCA	6	S	Bradicardia, IC

Bpm: batimentos por minuto; CIA: comunicação interatrial; EP: estenose pulmonar; F: feminino; FOP: forame oval patente; g: gramas; IC: insuficiência cardíaca; IG: idade gestacional (em semanas); M: masculino; MP: marca-passo; N: Não/ausência; PCA: persistência do canal arterial; Pcte: paciente; S: Sim/presença.

Acompanhamento dos pacientes

Todos os pacientes foram acompanhados por uma equipe de cardiologia pediátrica e um especialista em estimulação cardíaca. Durante o seguimento, foi realizada avaliação clínica de todos os pacientes, incluindo avaliação cuidadosa de sinais e sintomas relacionados à insuficiência cardíaca. Pacientes com defeitos cardíacos congênitos também foram avaliados quanto ao tempo ideal para a correção cirúrgica.

Seguimento clínico e visitas para interrogação do dispositivo foram conduzidos a cada 6 meses. Além disso, era realizado contato telefônico periodicamente e os registros médicos eram monitorados regularmente.

A programação do marca-passo foi realizada de acordo com as características clínicas individuais de cada paciente e a energia de estimulação era ajustada para permitir uma margem de segurança ideal com relação ao limiar de estimulação ventricular. No início do período de seguimento, o marca-passo era programado a 110 a 120 batimentos por minuto e esta frequência cardíaca mínima era progressivamente reduzida no período crônico, de acordo com as características individuais e a fase da infância.

Coleta de dados e variáveis de desfecho

Os dados do estudo foram coletados e gerenciados pelo programa Research Electronic Data Capture (REDCap), hospedado no servidor da nossa instituição.^{21,22}

Os desfechos avaliados no estudo incluíram (1) complicações intraoperatórias e pós-operatórias imediatas, ou complicações durante o período de seguimento clínico e (2) mortalidade

por qualquer causa. As variáveis quantitativas foram descritas como média e desvio padrão e as variáveis qualitativas como frequências absolutas e relativas.

Resultados

Todos os procedimentos foram bem-sucedidos, sem deslocamento perioperatório do cabo-eletrodo, sangramento, arritmias, ou óbito precoce. A média de duração das cirurgias foi de $90,2 \pm 16,8$ minutos (variação, 65 a 120 minutos; mediana, 89 minutos). Quatro pacientes apresentaram instabilidade hemodinâmica, a qual foi tratada com uma diminuição da frequência de estimulação e infusão endovenosa de epinefrina (0,01 µg/kg/min).

O cátodo do eletrodo ventricular foi implantado na parede inferior do ventrículo esquerdo e na parede diafragmática do ventrículo direito em 10 (62,5%) e seis (37,5%) neonatos, respectivamente. O ânodo foi implantado no diafragma ou na parede anterior do ventrículo direito em 13 (81,3%) e três (18,8%) pacientes, respectivamente. Um neonato foi submetido a fechamento cirúrgico concomitante de canal arterial persistente por uma incisão independente (toracotomia pósterio-lateral extrapleural). Excelentes limiares de estimulação e sensibilidade intraoperatórios foram obtidos em todos os pacientes, conforme descrito na Tabela 2.

O gerador de pulsos Microny II SR (St Jude Medical, Califórnia, EUA) foi utilizado em quase todos os pacientes. Em apenas um caso, o gerador de pulsos Altrua S601 SSIR (Boston Scientific, Minnesota, EUA) foi escolhido devido à indisponibilidade do dispositivo Microny.

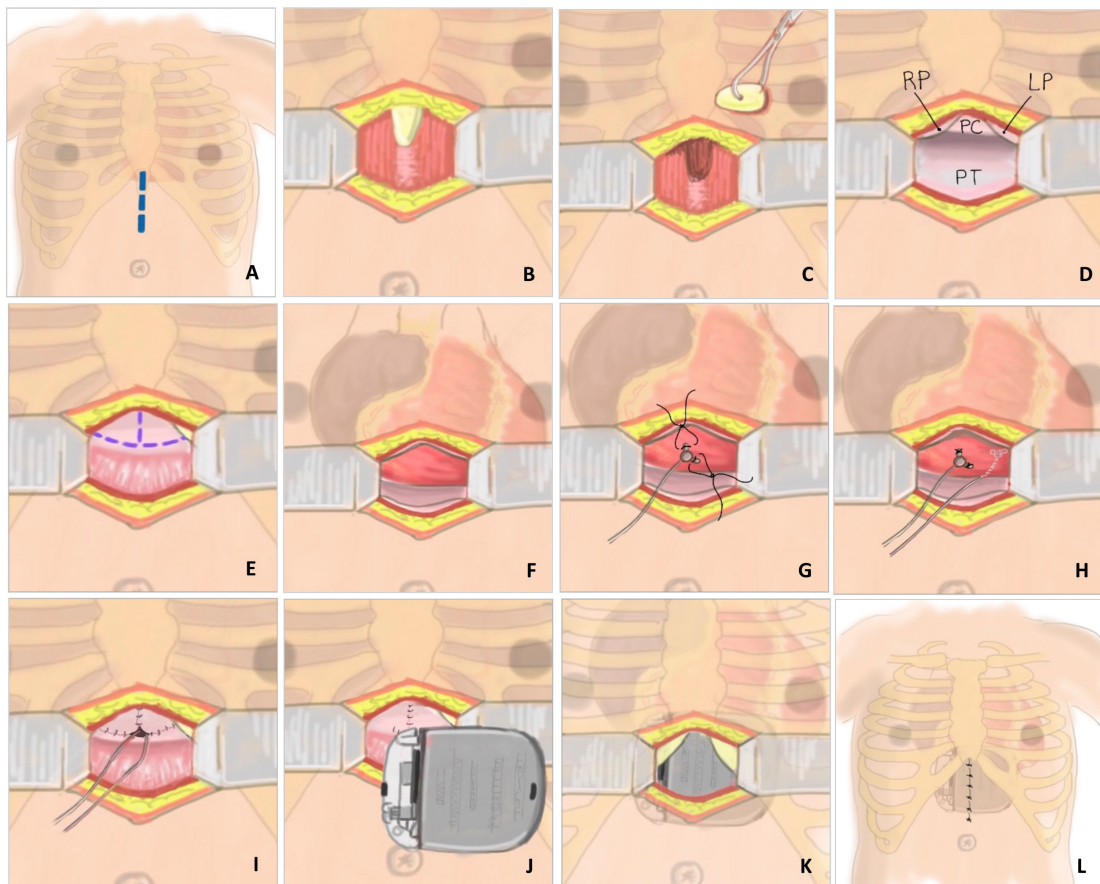


Figura 1 – Implante epicárdico de marca-passo em neonatos através de abordagem subxifoide. A: Incisão na linha média na pele, tecido subcutâneo e aponeurose do músculo reto abdominal; B: Visualização do processo xifoide, que ocupa aproximadamente a metade superior da incisão; C: Ressecção do processo xifoide; D: Saco pericárdico fechado (PC), entre a pleura direita (RP), pleura esquerda (LP) e o peritônio parietal (PT); E: Incisão de pericardiostomia em T invertido; F: Visualização do coração após abertura do saco pericárdico e tração no sentido caudal; G: Eletrodo ventricular bipolar revestido com esteroide é fixado diretamente no epicárdio com duas suturas de polipropileno 5-0; H: Posição dos dois polos do eletrodo: cátodo posicionado na parede diafragmática do ventrículo direito; ânodo implantado na parede anterior do ventrículo direito ou na parede inferior do ventrículo esquerdo; I: Saco pericárdico já fechado com o eletrodo bipolar exteriorizado em uma trajetória retilínea em direção ao epigástrico; J: Loja epigástrica submuscular para o gerador de pulsos; K: Gerador de pulsos posicionado dentro da loja epigástrica submuscular e conectado ao eletrodo ventricular bipolar; L: Aspecto final da operação.

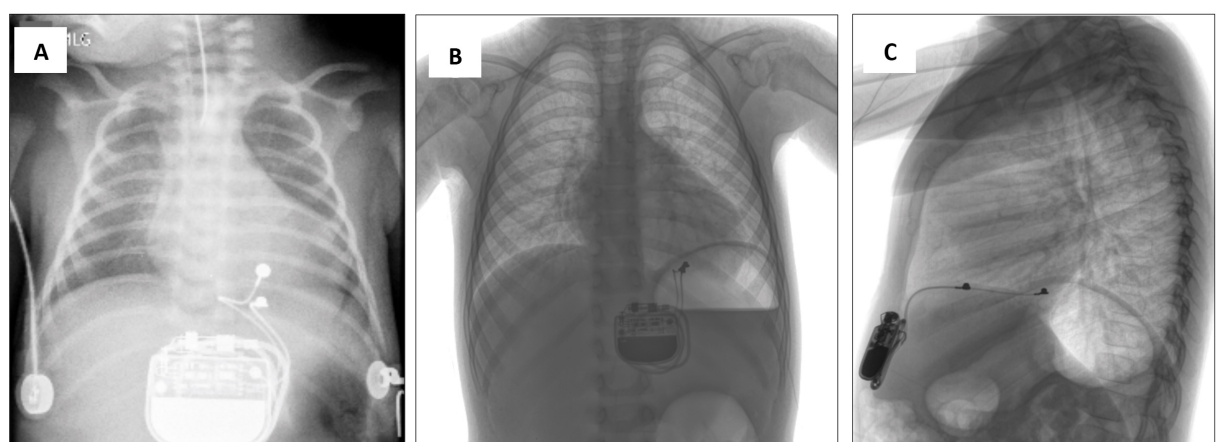


Figura 2 – Projeções radiográficas de tórax exibindo a aparência radiológica do implante de marca-passo epicárdico imediatamente após o procedimento (A) e 3 anos mais tarde em projeções anteroposterior (B) e lateral (C).

Artigo Original

Tabela 2 – Detalhes perioperatórios dos pacientes

Pcte	Tempo total do procedimento (minutos)	Gerador de pulsos	Eletrodo ventricular	Local de estimulação	Onda R (mV) Uni/Bi	Limiar ventricular 0,5 ms (V) Uni/Bi	Impedância ventricular (Ohms) Uni/Bi	Entubação endotraqueal (horas)	TDE na UTI (dias)
1	85	Altrua S601	4968-35	VE	12,5 - 12,5	0,5 - 0,5	695 / 896	28	16
2†	76	Microny	4968-35	VE	10,5 / 8,3	0,6 / 0,4	540 / 958	30	16
3	88	Microny	4968-35	VE	9,4 / 13,0	0,6 / 0,5	505 / 730	7	17
4	92	Microny	4968-35	VD	16,2 / 26,0	0,4 / 0,5	614 / 708	4	22
5	72	Microny	4968-35	VD	8,3 / 9,6	0,7 / 0,8	647 / 775	672	32
6	85	Microny	4968-35	VE	12,5 / 12,5	0,6 / 1,5	636 / 926	25	10
7	90	Microny	4968-35	VE	13,0 / 15,2	1,1 / 1,2	800 / 930	48	18
8	95	Microny	4968-35	VD	7,2 / 7,8	0,8 / 0,9	845 / 885	4	2
9	120	Microny	4968-35	VD	10,5 / 12,5	0,5 / 0,6	770 / 879	192	10
10	115	Microny	4968-35	VE	5,3 / 9,7	0,8 / 1,0	745 / 944	168	10
11	70	Microny	4968-35	VE	12,5 / 9,2	0,8 / 0,7	862 / 970	120	18
12	115	Microny	4968-35	VD	8,3 / 11,0	0,5 / 0,8	590 / 902	336	14
13	65	Microny	4968-35	VE	14,5 / 17,4	1,0 / 0,9	510 / 816	26	11
14	105	Microny	4968-35	VE	12,5 / 17,1	0,6 / 0,7	823 / 920	168	13
15	95	Microny	4968-35	VD	7,8 / 8,5	0,7 / 0,9	780 / 950	24	19
16	75	Microny	4968-35	VE	7,3 / 9,6	0,6 / 0,7	810 / 880	23	13

Bi: bipolar; mV: milivolts; Pcte: paciente; TDE na UTI: tempo de estadia na unidade de cuidado intensivo; Uni: unipolar; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo; V: volts. †: O neonato foi submetido concomitantemente a fechamento cirúrgico de canal arterial persistente.

Após o implante do marca-passo, a ventilação pulmonar mecânica foi mantida por um mínimo de 4 horas e máximo de 30 dias (média de $117,2 \pm 174,9$ horas). Um neonato foi mantido em ventilação pulmonar mecânica por 30 dias devido a problemas de maturação pulmonar. O tempo de permanência na unidade de terapia intensiva neonatal variou de 2 a 32 dias (média, $13,8 \pm 7,0$ dias) e a duração total de internação variou de 7 a 49 dias (média, $23,4 \pm 12,0$ dias).

Infecção mínima e superficial de ferida foi a única complicação relacionada ao procedimento observada em nossos pacientes, ocorrendo em três (18,8%) neonatos. Outras complicações observadas incluíram infecção pulmonar em dois (12,5%), atelectasia em um (6,3%), infecção do trato urinário em um (6,3%) e insuficiência renal em um (6,3%) neonato que também apresentava trombo de veia cava superior tratado com trombólise.

Os pacientes foram acompanhados individualmente por $4,1 \pm 3,9$ anos (variação, 12 dias - 12,7 anos, mediana, 3,7 anos). Houve dois óbitos. Um ocorreu 12 dias após implante do marca-passo devido a complicações hemorrágicas secundárias ao uso de trombolítico. O outro paciente, que estava em acompanhamento em outro hospital, faleceu de insuficiência cardíaca progressiva refratária aos 325 dias de pós-operatório.

Ao todo, 11 crianças permanecem sem sinais/sintomas de insuficiência cardíaca ou necessidade de medicação cardiovascular. Duas crianças foram submetidas a correção cirúrgica de defeitos cardíacos congênitos. Valvuloplastia pulmonar percutânea foi realizada em uma menina de 2 meses de idade com estenose pulmonar valvar.

Isto resultou na ruptura de um músculo papilar da valva tricúspide e exigiu reparo cirúrgico urgente das valvas tricúspide e pulmonar. Uma menina de 4 anos de idade foi submetida à reparação da valva mitral e fechamento de uma comunicação interatrial. Concomitantemente, foi realizada a mudança do modo de estimulação, de marca-passo de câmara única para um marca-passo de dupla câmara com utilização do eletrodo ventricular prévio e da mesma loja epigástrica para o gerador de pulsos. Por último, um menino de 5 anos de idade apresentou insuficiência cardíaca refratária e foi submetido à terapia de ressincronização cardíaca e 7 meses depois, foi submetido a transplante cardíaco (Tabela 3).

Durante o seguimento, nenhuma das crianças apresentou perda de captura, deslocamento ou fratura de eletrodo. Nenhum dos pacientes apresentou disfunção de estimulação ou sensibilidade e todos os parâmetros do marca-passo permaneceram estáveis durante todo o período de seguimento. Três crianças foram submetidas a troca de gerador de pulsos devido à depleção normal de bateria aos 4,0, 7,2, e 9,0 anos de idade sem a necessidade de substituição do cabo-eletrodo ventricular (Tabela 3).

O estudo ecocardiográfico confirmou a anatomia cardíaca normal e função ventricular esquerda normal em cinco (31,3%) crianças. Entre os casos com defeitos intracardíacos, apenas dois foram submetidos a reparo cirúrgico devido a comprometimento hemodinâmico. Dos 13 (81,3%) pacientes que permanecem em seguimento, apenas uma apresentou disfunção ventricular esquerda, que foi considerada de leve repercussão com fração de ejeção do ventrículo esquerdo estimada em 0,51.

Tabela 3 – Resultados a longo prazo após implante de marca-passo epicárdico em neonatos com bloqueio cardíaco congênito

Pcte	Tempo de seguimento (anos)	Complicações cirúrgicas	Complicações clínicas	Uso de medicamentos	CF NYHA	Troca do gerador	Mudança do modo de estimulação	FEVE	Correção cirúrgica do defeito intracardiaco
1	4,2	N	N	N	I	N	N	0,51	N
2	1,1	N	N	N	I	N	N	0,67	N
3	0,8	N	N	Furosemida, espironolactona	I	N	N	0,61	S
4	10,7	N	N	N	I	S (7,2 anos após implante do MP)	N	0,66	N
5	5,0	N	N	N	I	N	N	0,71	N
6	4,2	Infecção superficial de ferida	N	Furosemida, espironolactona	I	S (4,0 anos após implante do MP)	DDD (4,0 anos após implante do MP)	0,67	S
7	2,5	N	N	N	I	N	N	0,66	N
8	12,7	Infecção superficial de ferida	N	N	I	S (9,0 anos após implante do MP)	N	0,74	N
9	5,9	N	Transplante de coração (5,9 anos após implante do MP)	Furosemida, espironolactona, captopril, carvedilol	III	S (5,2 anos após implante do MP)	TRC-P (5,2 anos após implante do MP)	0,33	N
10	10,2	Infecção superficial de ferida	N	N	I	S (3,9 anos após implante do MP)	N	0,71	N
11	4,0	N	N	N	I	N	N	0,64	N
12	-	N	Morte (12 dias após implante do MP)	Furosemida, amiodarona	IV	N	N	-	N
13	3,5	N	N	N	I	N	N	0,75	N
14	0,9	N	Morte (325 dias após implante do MP)	N	I	N	N	0,65	N
15	0,4	N	N	Furosemida	I	N	N	0,75	N
16	0,8	N	N	N	I	N	N	0,68	N

DDD: marca-passo de dupla câmara; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; MP: marca-passo; N: Não; CF NYHA: classe funcional da New York Heart Association; Pcte: paciente; S: Sim; TRC: terapia de ressincronização cardíaca.

No último seguimento, o eletrocardiograma confirmou a presença de ritmo sinusal com dissociação atrioventricular em todos os pacientes. O estudo radiológico realizado na última visita, mostrou área cardíaca dentro dos limites da normalidade, integridade dos cabos-eletrodos e gerador de pulsos alojado na região epigástrica (Figura 3).

Discussão

O uso de estimulação cardíaca em neonatos é ainda uma área de controvérsias importantes. As opiniões divergem no que diz respeito ao modo de estimulação, à melhor abordagem cirúrgica para estimular o coração de crianças pequenas, a escolha do cabo-eletrodo ideal que forneça os melhores resultados a curto e longo prazo e a estratégia adequada para acomodar o gerador de pulsos neste subgrupo de pacientes.^{1-9,15-20}

A abordagem epicárdica tem sido tradicionalmente preferida, embora as opções de acesso (esternotomia, toracotomia lateral, subxifoide) poderem variar.¹⁻¹⁸ Por outro lado, a viabilidade do implante transvenoso de marca-passo tem sido descrita em neonatos, quer pelas tributárias da veia cava superior ou através de ramos das veias ilíacas.^{3,10,13,14,20} A desproporção entre o pequeno tamanho corporal e as dimensões do dispositivo impedem o alojamento do gerador de pulsos na parede torácica. Desse modo, para evitar problemas relacionados à loja em neonatos, os geradores de pulso são geralmente colocados na parede abdominal.¹²⁻¹⁸

O debate sobre o melhor modo de estimulação em neonatos ainda está em aberto. Na opinião da maioria dos especialistas, marca-passo ventricular de câmara única é a primeira escolha, reservando os sistemas de câmara dupla ou mesmo a terapia de ressincronização cardíaca para crianças com função

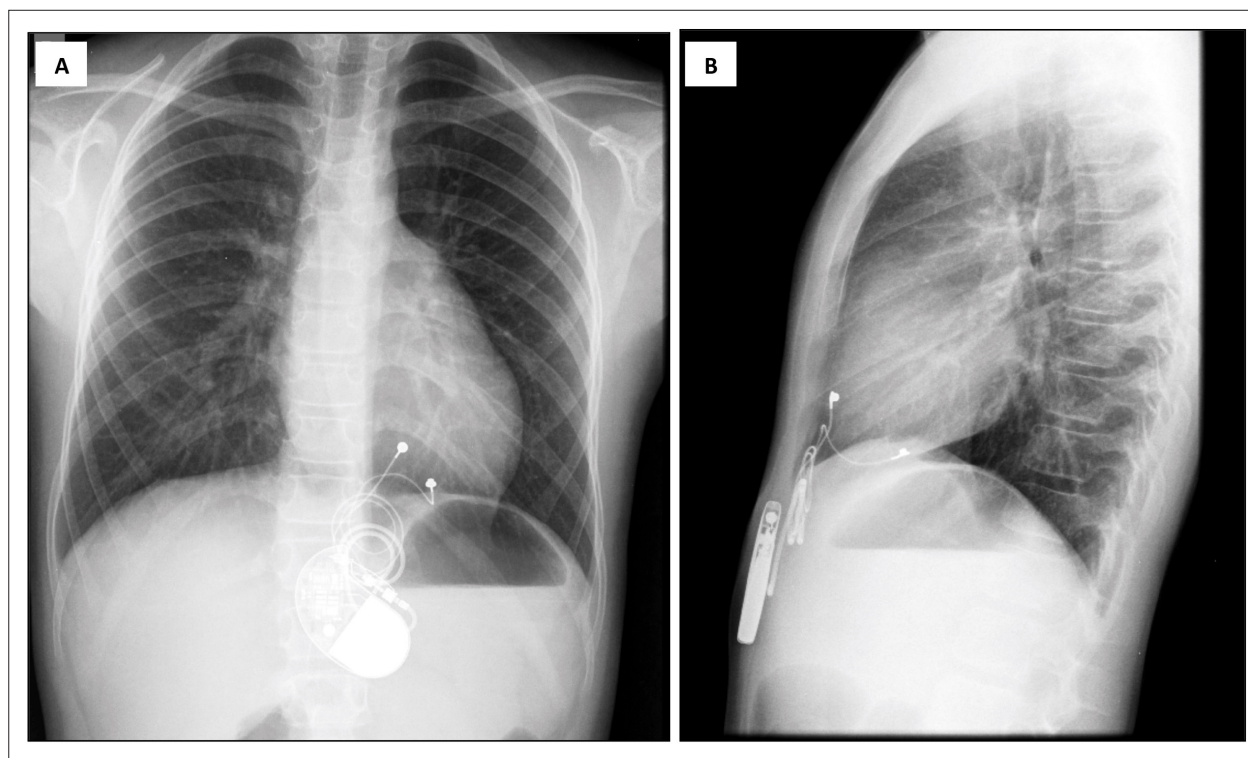


Figura 3 – Estudo radiográfico de tórax mostrando o posicionamento de um marca-passo epicárdico implantado há 10 anos, em projeções anteroposterior (A) e lateral (B).

ventricular esquerda comprometida ou que manifestem sinais de má adaptação à estimulação ventricular exclusiva.¹⁸⁻²⁰ Até o momento, poucos estudos têm recomendado a utilização de modos de estimulação mais sofisticados ou terapia de ressincronização cardíaca como uma estratégia inicial.^{4,9,19}

Independentemente da abordagem cirúrgica e modo de estimulação cardíaca, complicações relacionadas ao dispositivo são comuns durante o seguimento. Embora complicações relacionadas à loja, em particular, erosões ou isquemia da pele, sejam mais frequentes quando o dispositivo é implantado na parede torácica, o alojamento abdominal também é suscetível a esse tipo de complicações.^{15,17,18}

Vale ressaltar que a fratura de eletrodo permanece como um importante determinante da longevidade do eletrodo e está diretamente associada com o crescimento do paciente.^{3,4,7,10-16,20} Em geral, eletrodos epicárdicos penetrantes têm sido associados com uma alta incidência de aumento de limiares de estimulação após o implante, requerendo substituição precoce do eletrodo ou do gerador de pulsos. Estudos recentes têm demonstrado que eletrodos epicárdicos não penetrantes com liberação de corticóide estão associados a taxas mais baixas de complicações.^{11,12}

A técnica descrita no presente artigo visa aumentar a segurança do uso de marca-passo em neonatos de quatro maneiras principais: (1) redução no trauma cirúrgico pela ausência de abertura do esterno ou espaços intercostais; (2) alojamento seguro e com boa estética do gerador de pulsos no espaço pré-peritoneal submuscular; (3) redução da fibrose na junção do eletrodo com o miocárdio com uso de cabo-eletrodos revestidos com esteroide; (4) redução do efeito do crescimento da criança sobre o cabo-eletrodo

e na interface eletrodo-miocárdio pela utilização de uma trajetória retilínea por assegurar uma proximidade entre o eletrodo e o gerador de pulsos.

Em nosso estudo, todas as operações foram bem-sucedidas e não houve complicações perioperatórias. Além disso, não houve complicações relacionadas à técnica cirúrgica durante o período de seguimento (máximo de 12 anos). Em particular, não houve complicações relacionadas à loja (infecção ou erosão de pele), complicações relacionadas ao eletrodo (fratura de eletrodo), aumento nos limiares de estimulação ou depleção precoce de bateria. Por último, medidas de sensibilidade, estimulação e impedância permaneceram satisfatórias durante o período de seguimento.

Apesar do uso de estimulação ventricular unifocal, sinais clínicos de insuficiência cardíaca ou alterações ecocardiográficas não foram observados na última avaliação do acompanhamento de 13 dos 16 neonatos incluídos no estudo. Nos casos nos quais foi detectado comprometimento hemodinâmico secundário a defeitos intracardíacos, o reparo cirúrgico reverteu totalmente esta condição. Dois pacientes desenvolveram disfunção ventricular grave; um foi submetido a transplante cardíaco e o outro faleceu.

Nosso estudo apresenta várias limitações. A principal delas é o pequeno número de casos, inerente à raridade do BAVTC e outras causas de bradiarritmias que requerem implante de marca-passo durante o período neonatal. Segundo, a falta de um padrão-ouro para a técnica cirúrgica de implante de marca-passo em neonatos não permite a formação de um grupo controle para comparação dos resultados. Mesmo em centros maiores, é quase impossível realizar um

estudo comparando resultados entre diferentes técnicas de implante de marca-passo neste subgrupo de pacientes. Por último, todos os procedimentos foram realizados pelo mesmo cirurgião, dificultando a análise da reprodutibilidade da técnica cirúrgica.

Conclusão

O implante de marca-passo epicárdico através de uma abordagem subxifoide em neonatos com BAVTC é tecnicamente viável e resulta em excelentes resultados cirúrgicos e longevidade do sistema de estimulação. Além disso, essa abordagem cirúrgica resolve dois dos principais desafios relacionados à estimulação cardíaca permanente em neonatos: os defeitos de loja do gerador de pulsos e a perda do comando por aumento do limiar ou fratura de cabo-eletrodo.

Agradecimentos

Os autores agradecem a contribuição significativa do Dr. Antonio Herrmann Andrade do Hospital Sírío Libanês

de São Paulo (Brasil), que forneceu as ilustrações para este artigo.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados e Redação do manuscrito: Costa R, Silva KR; Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Costa R, Silva KR, Martinelli Filho M, Carrillo R.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Referências

- McLeod KA. Cardiac pacing in infants and children. *Heart*. 2010;96(18):1502-8. doi: 10.1136/hrt.2009.173328.
- Takeuchi D, Tomizawa Y. Pacing device therapy in infants and children: a review. *J Artif Organs*. 2013;16(1):23-33. doi: 10.1007/s10047-012-0668-y.
- Villain E, Martelli H, Bonnet D, Iserin L, Butera G, Kachaner J. Characteristics and results of epicardial pacing in neonates and infants. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2000;23(12):2052-6. PMID: 11202246.
- Silveti MS, Di Carlo D, Ammirati A, Placidi S, Di Mambro C, Ravà L, et al. Left ventricular pacing in neonates and infants with isolated congenital complete or advanced atrioventricular block: short- and medium-term outcome. *Europace*. 2015;17(4):603-10. doi: 10.1093/europace/euu180.
- Shepard CW, Kochilas L, Vinocur JM, Bryant R, Harvey BA, Bradley S, et al. Surgical placement of permanent epicardial pacing systems in very low-birth weight premature neonates: a review of data from the pediatric cardiac care consortium (PCCC). *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2012;3(4):454-8. doi: 10.1177/2150135112453178.
- Glatz AC, Gaynor JW, Rhodes LA, Rychik J, Tanel RE, Vetter VL, et al. Outcome of high-risk neonates with congenital complete heart block paced in the first 24 hours after birth. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;136(3):767-73. doi: 10.1016/j.jtcvs.2008.04.019.
- Aellig NC, Balmer C, Dodge-Khatami A, Rahn M, Prêtre R, Bauersfeld U. Long-term follow-up after pacemaker implantation in neonates and infants. *Ann Thorac Surg*. 2007;83(4):1420-3. doi: 10.1016/j.athoracsur.2006.11.042.
- Dodge-Khatami A, Kadner A, Dave H, Rahn M, Prêtre R, Bauersfeld U. Left heart atrial and ventricular epicardial pacing through a left lateral thoracotomy in children: a safe approach with excellent functional and cosmetic results. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;28(4):541-5. doi: 10.1016/j.ejcts.2005.06.040.
- Kelle AM, Backer CL, Tsao S, Stewart RD, Franklin WH, Deal BJ, et al. Dual-chamber epicardial pacing in neonates with congenital heart block. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;134(5):1188-92. doi: 10.1016/j.jtcvs.2007.04.049.
- Sachweh JS, Vazquez-Jimenez JF, Schöndube FA, Daebritz SH, Dörge H, Mühlner EG, et al. Twenty years' experience with pediatric pacing: epicardial and transvenous stimulation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2000;17(4):455-61. PMID: 10773570.
- Silveti MS, Drago F, De Santis A, Grutter G, Ravà L, Monti L, et al. Single-centre experience on endocardial and epicardial pacemaker system function in neonates and infants. *Europace*. 2007;9(6):426-31. doi: 10.1093/europace/eum043.
- Udink ten Cate F, Breur J, Boramanand N, Crosson J, Friedman A, Brenner J, et al. Endocardial and epicardial steroid lead pacing in the neonatal and paediatric age group. *Heart*. 2002;88(4):392-6. PMID: 12231599.
- Murayama H, Maeda M, Sakurai H, Usui A, Ueda Y. Predictors affecting durability of epicardial pacemaker leads in pediatric patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;135(2):361-6. doi: 10.1016/j.jtcvs.2007.09.002.
- Welisch E, Cherlet E, Crespo-Martinez E, Hansky B. A single institution experience with pacemaker implantation in a pediatric population over 25 years. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2010;33(9):1112-8. doi: 10.1111/j.1540-8159.2010.02781.x.
- Lichtenstein BJ, Bichell DP, Connolly DM, Lamberti JJ, Shepard SM, Seslar SP. Surgical approaches to epicardial pacemaker placement: does pocket location affect lead survival? *Pediatr Cardiol*. 2010;31(7):1016-24. doi: 10.1007/s00246-010-9754-1.
- Janousek J, Kubus P. What's new in cardiac pacing in children? *Curr Opin Cardiol*. 2014;29(1):76-82. doi: 10.1097/HCO.000000000000025.
- Costa R, Filho MM, Tamaki WT, Crevelari ES, Nishioka SD, Moreira LF, et al. Transfemoral pediatric permanent pacing: long-term results. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003;26(1 Pt 2):487-91. PMID: 12687874.
- Motonaga KS, Dubin AM. Cardiac resynchronization therapy for pediatric patients with heart failure and congenital heart disease: a reappraisal of results. *Circulation*. 2014;129(18):1879-91. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001383.

19. Janousek J, van Geldorp IE, Krupicková S, Rosenthal E, Nugent K, Tomaske M, et al; Working Group for Cardiac Dysrhythmias and Electrophysiology of the Association for European Pediatric Cardiology Permanent cardiac pacing in children: choosing the optimal pacing site: a multicenter study. Working Group for Cardiac Dysrhythmias and Electrophysiology of the Association for European Pediatric Cardiology. *Circulation*. 2013;127(5):613-623. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.115428. Erratum in: *Circulation*. 2013;127(15):e550.
20. Silveti MS, Drago F, Rava` L. Determinants of early dilated cardiomyopathy in neonates with congenital complete atrioventricular block. *Europace*. 2010;12(9):1316-21. doi: 10.1093/europace/euq258.
21. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap) - A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support, *J Biomed Inform*. 2009;42(2):377-81. doi: 10.1016/j.jbi.2008.08.010.
22. Silva KR, Costa R, Crevelari ES, Lacerda MS, Albertini CMM, Martinelli Filho M, et al. Glocal clinical registries: pacemaker registry design and implementation for global and local integration - methodology and case study. *PLoS One*. 2013;8(7):e71090. doi: 10.1371/journal.pone.0071090.

Aptidão Física Pré-Participação não Influencia a Aderência a um Programa de Exercício Supervisionado

Pre-Participation Physical Fitness does not Influence Adherence to a Supervised Exercise Program

Fábio Akio Nishijuka,¹ Christina Grüne de Souza e Silva,¹ Carlos Vieira Duarte,² Claudio Gil Soares de Araújo²

Programa de Pós-Graduação em Cardiologia - Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ);¹ Clínica de Medicina do Exercício (CLINIMEX),² Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Resumo

Fundamento: Reabilitação cardíaca com ênfase em exercício tende a reduzir a mortalidade. Contudo, é necessário que haja aderência de médio/longo prazo ao exercício físico regular. Identificar variáveis influenciadoras da aderência a programas de exercício supervisionado (PES) é relevante.

Objetivo: Avaliar a influência dos componentes da aptidão física aeróbica e não-aeróbica pré-participação na aderência de médio prazo a PES.

Métodos: Foram estudados 567 participantes (65 ± 12 anos) (68% homens) de um PES. Os participantes aderentes por menos de 6 meses (48%) (não-aderentes - NAD) foram comparados aos 52% dos participantes aderentes por 6 meses ou mais (aderentes - AD). Na aptidão não-aeróbica avaliou-se flexibilidade (FLX) (Flexiteste) e potência muscular (PTO)/peso corporal na remada em pé (watts/kg). Na aeróbica foi medido o consumo máximo de oxigênio (VO_2 máx)/peso corporal. Essas medidas foram normalizadas para sexo e idade usando percentis (P) (P-FLX/P-PTO) de dados de referência ou percentuais do previsto (P- VO_2). Adicionalmente, foram comparados AD e NAD com resultados extremos (tercis) simultaneamente para as três variáveis.

Resultados: Não houve diferença entre AD e NAD para os resultados não-aeróbicos, em mediana [P25-P75], de P-FLX: 30[13-56] e 31[9-52], respectivamente ($p = 0,69$), e P-PTO: 34[17-58] e 36[16-62] ($p = 0,96$), respectivamente, e para resultados aeróbicos (média $\pm$ erro padrão) P- VO_2 ($75,9 \pm 1,3\%$ e $75,0 \pm 1,3\%$), respectivamente ($p = 0,83$). Nos extremos, houve diferença apenas para P-PTO no tercil inferior com discreta vantagem dos AD sobre NAD – 9[5-16] versus 4[1-11] ($p = 0,04$).

Conclusão: Embora seja útil conhecer os níveis pré-participação dos componentes de aptidão física aeróbica e não-aeróbica para a prescrição individualizada de exercício, essas variáveis não parecem influenciar a aderência de médio prazo a PES. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(4):340-347)

Palavras-chave: Medicina Física e Reabilitação; Força Muscular; Consumo de Oxigênio; Medicina Esportiva.

Abstract

Background: Exercise-based cardiac rehabilitation tends to reduce mortality. However, it requires medium/long-term adherence to regular physical exercise. It is relevant to identify the variables that affect adherence to an supervised exercise program (SEP).

Objective: To evaluate the influence of pre-participation levels of aerobic and non-aerobic physical fitness components in medium-term adherence to SEP.

Methods: A total of 567 SEP participants (65 ± 12 years) (68% men) were studied. Participants adherent to the program for less than 6 months (48%) (non-adherent - NAD) were compared with 52% of participants who were adherent for 6 months or more (adherents - AD). In the non-aerobic fitness, flexibility (FLX) (Flexitest) and muscle power (MPW)/body weight in standing rowing (watts/kg) were evaluated while aerobic fitness was directly measured as maximum oxygen uptake (VO_{2max})/body weight. These measurements were normalized for sex and age based on percentiles (P) (P-FLX/P-MPW) of reference data or percentages of predicted (P- VO_2). Additionally, AD and NAD with extreme results (tertiles) were simultaneously compared for the three variables.

Results: There was no difference between AD and NAD for non-aerobic results, in median [P25-P75], P-FLX: 30 [13-56] and 31 [9-52], respectively, ($p = 0.69$) and P-MPW: 34 [17-58] and 36 [16-62], respectively ($p = 0.96$), and for aerobic results (mean $\pm$ standard error) P- VO_2 ($75.9 \pm 1.3\%$ and $75.0 \pm 1.3\%$, respectively) ($p = 0.83$). When comparing extreme tertiles, a difference was found for P-MPW in the lower tertile only, with a slight advantage of AD over NAD- 9 [5-16] versus 4 [1-11] ($p = 0.04$).

Conclusion: Although awareness of the pre-participation levels of aerobic and non-aerobic physical fitness components is useful for individualized exercise prescription, these variables do not seem to influence medium-term adherence to SEP. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(4):340-347)

Keywords: Muscle Strength; Oxygen Consumption; Physical and Rehabilitation Medicine; Sports Medicine.

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

Correspondência: Dr. Claudio Gil Soares de Araújo •

Clínica de Medicina do Exercício. Rua Siqueira Campos, 93/101, CEP: 22031-070, Rio de Janeiro, RJ – Brasil.

E-mail: cgaraujo@iis.com.br

Artigo recebido em 29/12/2016, revisado em 19/05/2017, aceito em 25/05/2017

DOI: 10.5935/abc.20170132

Introdução

É amplamente reconhecido que a prática regular de atividade física e de exercício físico, mesmo em pequenas quantidades, são salutares e já produzem benefícios.¹ Níveis altos de aptidão física aeróbica² e não-aeróbica³ estão associados com redução da mortalidade por todas as causas em indivíduos de meia-idade e idosos. Em contraste, há evidências de que apenas três semanas de repouso prolongado no leito podem resultar em uma redução de 30% na condição aeróbica.⁴

A partir do final dos anos 50⁵⁻⁷ o exercício físico passou a ser progressivamente mais valorizado na prevenção secundária das doenças cardiovasculares (DCV), sendo atualmente recomendado pelas diretrizes de sociedades de cardiologia de todo o mundo,⁸⁻¹² integrando o que foi denominado de reabilitação cardíaca (RC). Muito embora a RC englobe vários componentes, classicamente, o exercício físico, nas suas diferentes modalidades, é o principal ou único componente, caracterizando assim a RC com ênfase ou baseada em exercício.^{13,14} De fato, a RC baseada em exercício, ainda que subutilizada e frequentemente de curta duração, promove diversos benefícios para a saúde, destacando-se a redução da mortalidade cardiovascular.¹³ Não obstante essas evidências favoráveis para a RC baseada em exercício, manter-se fisicamente ativo ao longo da vida, isto é, aderente ao hábito do exercício físico, é difícil para a maioria dos pacientes com DCV,^{15,16} resultando em redução significativa do potencial de benefício dessa intervenção.

Parece assim relevante estudar as variáveis capazes de influenciar a taxa de aderência a um programa de exercício supervisionado (PES).¹⁷⁻²¹ Em nosso conhecimento, a possibilidade dos níveis pré-participação dos componentes de aptidão física aeróbica e não-aeróbica²² influenciarem na aderência a PESs não foi ainda estudada. Se por um lado tende a ser mais fácil melhorar quando os níveis iniciais são baixos, é também possível que aqueles com menor aptidão física sintam-se incapacitados para se exercitar regularmente, o que poderia comprometer sua aderência a um PES. Nesse contexto, objetivou-se verificar a influência dos níveis pré-participação de flexibilidade (FLX), potência muscular (PTO) e condição aeróbica - consumo máximo de oxigênio (VO₂ máx) - sobre a aderência em médio prazo a um PES.

Métodos

Amostra

Foram analisados retrospectivamente os dados de 644 indivíduos que iniciaram participação em PES de uma clínica privada localizada na zona sul da cidade do Rio de Janeiro entre janeiro de 2009 e março de 2015. Quase sempre referidos pelos seus médicos assistentes, antes de iniciar o PES esses indivíduos foram submetidos a ampla e detalhada avaliação que incluiu anamnese, exame físico, antropometria, eletrocardiograma e espirometria de repouso, teste de exercício de 4 segundos, teste cardiopulmonar de exercício (TCPE)^{23,24} e a avaliação de FLX²⁵ e de PTO.²⁶

Para a caracterização final da amostra foram excluídos os indivíduos que apresentavam uma ou mais das seguintes

condições: 1- ter menos de 30 anos de idade; 2- ter um intervalo superior a 120 dias entre a avaliação pré-participação e o início da participação no PES; 3- dados incompletos ou ausentes de FLX, PTO ou VO₂máx na avaliação pré-participação. Após a aplicação desses critérios, foram excluídos 6 participantes por idade, 14 por terem iniciado o PES após 120 dias da avaliação, 41 por terem dados incompletos de aptidão física não-aeróbica e 16 por não terem realizado o TCPE ou por não terem alcançado esforço máximo, restando 567 participantes.

Para a análise da aderência, optou-se por definir que a participação mais apropriada seria aquela que caracterizasse a intervenção como de médio prazo, isto é, superior a seis meses de duração, e que fosse contínua, ou seja, sem interrupções superiores a um mês. Ainda que para a maioria dos participantes tenha sido proposta uma frequência de três vezes semanal ao PES, como no modelo de atendimento adotado nesse PES, houve grande variação – uma a seis sessões semanais. Assim, diferente de alguns outros estudos, o número de sessões efetivamente participadas não foi considerado para caracterizar a aderência do participante. Os participantes selecionados foram divididos em dois grupos de acordo com o período de tempo de participação continuada no PES, identificado nos registros de frequência, em: não-aderentes (NAD) – menos de seis meses – ou aderentes (AD) – seis ou mais meses de participação no PES – independentemente do número de sessões frequentadas em cada mês dentro do período de análise dos dados (janeiro de 2009 a setembro de 2015).

Todos os participantes do estudo leram e assinaram os termos de consentimento livre e esclarecido antes do TCPE e da participação no PES. Tanto os termos de consentimento como a análise retrospectiva dos dados para fins de pesquisa foi aprovada por Comitê de Ética sob o parecer 218/10.

Programa de exercício supervisionado

O PES era realizado em ambiente climatizado, com temperatura ambiente entre 21 e 24°C e umidade relativa do ar variando entre 40 e 60%. Antes de iniciar a sessão de exercícios o participante era avaliado brevemente pelo médico que, a seguir, prescrevia a parte aeróbica. As sessões incluíam exercícios aeróbicos – cicloergômetros de membros inferiores e superiores, esteiras rolantes, remoergômetros e ergômetros de esqui -, de fortalecimento muscular, de FLX, de equilíbrio e de coordenação motora, com uma duração típica entre 60 e 75 minutos. Consoante com a condição clínica e objetivos individuais para o PES, para alguns participantes foram também prescritos treinamento muscular inspiratório e isométrico de preensão manual, protocolos que foram demonstrados como clinicamente seguros.^{27,28} Monitoração contínua de frequência cardíaca, e monitoração intermitente de pressão arterial e de eletrocardiograma eram realizadas durante as sessões de exercício, conforme clinicamente indicado.

Como característica importante deste PES e uma variável que provavelmente pode contribuir favoravelmente para a aderência, os participantes tinham uma ampla oferta de dias e horários para realizar as sessões, dentro do período

de funcionamento regular da clínica – 15,5 horas nos dias úteis e 9 horas aos sábados -, perfazendo um total de 86,5 horas semanais.

Avaliação de componentes da aptidão física: flexibilidade, potência muscular e condição aeróbica

A avaliação da FLX foi realizada pelo Flexiteste,^{29,30} que consiste na avaliação da mobilidade passiva máxima de vinte movimentos articulares englobando sete articulações, em uma escala ordinal crescente de escores de zero a quatro, a partir da comparação entre a amplitude obtida e os mapas específicos de avaliação. A soma dos escores de cada um dos 20 movimentos articulares gera um índice global de flexibilidade corporal denominado de Flexíndice. Objetivando controlar a influência de idade e sexo, foram utilizados dados de referência²⁵ para que o Flexíndice do participante pudesse ser expresso em percentil (P) (P-FLX) ajustado para idade e sexo.

A avaliação da PTO relativa – PTO (watts)/peso corporal (kg) - foi feita na fase concêntrica da remada em pé, utilizando procedimento padronizado e descrito detalhadamente em estudos anteriores que demonstraram a fidedignidade das avaliações.²⁶ Em breve, a PTO foi medida no equipamento Fitrodyne (Fitronic, Eslováquia), a partir do produto da velocidade média na fase concêntrica da execução (m/s) e do peso (kg) levantado. O peso era progressivamente aumentado de cinco em cinco kg até que fosse obtida a maior PTO.^{26,31} Tal como feito com a FLX, os valores individuais foram ajustados com dados de referência do laboratório (dados não-publicados que foram obtidos em 4567 adultos de ambos os sexos e com faixa etária compatível com a do presente estudo) e expressos como percentil (P-PTO), de acordo com a idade e o sexo.

A avaliação da condição aeróbica foi obtida a partir da medida direta do $\text{VO}_2\text{máx}$ relativo ao peso corporal pelo TCPE com análise direta dos gases expirados (VO_{2000} ; Medgraphics, Estados Unidos), conforme mais amplamente detalhado em estudos anteriores^{24,32} e seguindo as orientações básicas de documento recente de diversos autores brasileiros.²³ Todos os exames foram realizados por apenas quatro médicos em um ambiente climatizado e devidamente equipado para lidar com eventuais intercorrências clínicas. Foi realizado um protocolo individualizado de rampa, objetivando uma duração entre oito e 12 minutos para alcançar a exaustão.³³ A condição aeróbica individual em $\text{mL}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ foi então expressa como percentual do $\text{VO}_{2\text{max}}$ previsto (P-VO_2), o qual era calculado como sendo igual a $60 - 0,55 \times \text{idade (anos)}$ para homens e $48 - 0,37 \times \text{idade (anos)}$ para mulheres.³⁴

Análise estatística

O tipo de análise estatística baseou-se na natureza da escala de mensuração e da distribuição dos dados, sendo realizado os testes de normalidade de D'Agostinho & Person, Shapiro-Wilk e do Kolmogorov-Smirnov. Para a comparação dos resultados nas variáveis contínuas com distribuição gaussiana entre dois grupos ou subgrupos foi utilizado o teste-t de Student. O teste de Mann-Whitney foi usado para análise das variáveis contínuas com distribuição não-gaussiana, e a estatística do qui-quadrado para as variáveis categóricas (características

clínicas e uso de fármacos). Os resultados foram apresentados em média e erro-padrão para as variáveis de natureza contínua e com distribuição gaussiana e em mediana e intervalo interquartis (percentis 25 e 75) ou por percentuais, conforme apropriado, para as demais.

Como uma análise adicional, foi utilizado o teste de Mann-Whitney com o objetivo de se verificar, entre NAD e AD, possíveis diferenças na aderência ao PES naqueles participantes situados nos extremos do espectro de aptidão física, isto é, no primeiro ou no terceiro tercil dos três componentes da aptidão física. Dessa forma, foram assim definidos subgrupos novos e menores da mesma amostra, caracterizados como NAD1 e AD1, respectivamente, NAD e AD no primeiro tercil, e como NAD3 e AD3, respectivamente, NAD e AD no terceiro tercil, com resultados já ajustados para idade e sexo nos componentes de flexibilidade, potência muscular e condição aeróbica. O *software* estatístico *Prism* 6.0 (*GraphPad*, Estados Unidos) foi utilizado para os cálculos e figuras e adotado um nível de 5% para significância estatística.

Resultados

Dentre os 567 participantes avaliados (68% do sexo masculino), a idade foi de 65 ± 12 anos (média $\pm$ desvio-padrão), variando entre 31 a 92 anos. Com base no critério de permanência continuada por seis meses que foi utilizado para caracterizar aderência ao PES, tivemos 52% como AD e 48% como NAD. Não houve diferenças para os grupos AD e NAD quanto a idade ($p = 0,29$) ou para a proporção de homens e mulheres ($p = 0,27$). O índice de massa corporal (IMC) variou entre 17,5 e 52,4 kg/m^2 , com mediana de 27,1 kg/m^2 e percentis 25-75 de, respectivamente, 24,6 e 30,5 kg/m^2 , também sem diferença entre os grupos ($p = 0,25$).

Com base nas informações clínicas registradas no histórico médico, 61% dos pacientes eram hipertensos, 56% tinham doença arterial coronariana (DAC) conhecida, 31% tinham sofrido infarto agudo do miocárdio, 37% já haviam sido submetidos à angioplastia percutânea e 17% à revascularização miocárdica cirúrgica. Além disso, 21% eram obesos, 30% tinham diagnóstico de diabetes melito, 46% foram considerados sedentários, 55% eram ex-tabagistas, isso é, estavam sem fumar há pelo menos seis meses, e apenas 5% relataram ser tabagistas ativos. Em relação a todas essas variáveis, AD e NAD somente diferiram, assim mesmo discretamente, quando foram considerados em conjunto história de tabagismo (a quase totalidade somente no passado), sendo 55,0% para AD e 65,8% para NAD ($p = 0,01$). Em relação ao uso atual e regular de fármacos, 63% usavam betabloqueadores, 76% antilipemiantes, 73% antiplaquetários e 59% psicotrópicos, sem qualquer diferença entre os participantes AD e NAD ($p > 0,05$). Esses resultados são mais detalhados na Tabela 1.

O intervalo de dias entre a avaliação pré-participação e a primeira sessão de exercício do PES foi, em mediana, de 4 dias, ficando entre 1 a 9 dias para a metade dos participantes. A mediana de tempo de participação no PES foi de 6 meses, com P25 e 75 de, respectivamente, 3 e 15 meses, dentro do período de observação do estudo. A mediana do número de sessões de exercício do PES frequentadas

Tabela 1 – Características clínicas e uso de fármacos dos participantes aderentes e não-aderentes (n = 567) ao PES e dos subgrupos dos tercís extremos inferior (n = 43) e superior (n = 50) para resultados de aptidão física aeróbica e não aeróbica

	Participantes			1° Tercil (Inferior)			3° Tercil (Superior)		
	AD (n = 298)	NAD (n = 269)	p	AD1 (n = 18)	NAD1 (n = 25)	p	AD3 (n = 20)	NAD3 (n = 30)	p
Características clínicas									
Doença arterial coronariana (%)	58	53	0,24	22	48	0,08	50	57	0,64
Hipertensão arterial sistêmica (%)	64	58	0,16	67	80	0,32	65	57	0,56
Dislipidemia (%)	69	68	0,78	50	76	0,08	80	70	0,43
Diabetes melito (%)	30	29	0,90	44	60	0,31	10	23	0,23
História de tabagismo (%)	55	66	0,01	44	64	0,20	50	70	0,15
Sedentarismo (%)	44	48	0,30	72	72	0,99	25	33	0,53
Uso de fármacos									
Betabloqueador (%)	66	60	0,17	72	72	0,99	65	63	0,90
Estatina (%)	77	74	0,43	67	76	0,50	80	83	0,76
Antiplaquetário (%)	73	72	0,64	50	68	0,23	60	77	0,21
Psicotrópico (%)	58	60	0,79	56	64	0,58	30	50	0,16

PES: programa de exercício supervisionado; NAD: não-aderentes (< 6 meses de PES); AD: aderentes (≥ 6 meses de PES); NAD1: não-aderente 1° tercil; AD1: aderente 1° tercil; NAD3: não-aderente 3° tercil; AD3: aderente 3° tercil. A comparação da distribuição dos diversos resultados nos dois grupos foi feita pelo teste do qui-quadrado.

no período estudado foi de 46 sessões, com P25 e P75 de, respectivamente 19 e 122 sessões, com um mínimo de uma única sessão e um máximo de 1358 sessões. A mediana do número de sessões de exercício por mês foi de 7,6, com a maioria dos participantes frequentando o PES entre 5 a 10 sessões/mês. A comparação dos grupos AD e NAD em relação aos principais dados demográficos e às variáveis da participação no PES são apresentados na Tabela 2.

Em relação aos resultados das avaliações pré-participação dos componentes da aptidão física, principal objeto desse estudo, observamos que, para os 567 participantes, os valores obtidos em percentis e/ou como percentuais do valor previsto (ajustados para idade e sexo) tenderam a se situar abaixo dos desejados para a população em geral, isto é, percentis iguais ou superiores a 50 (mediana) e percentual igual ou superior a 100%; para os componentes não-aeróbicos (mediana e [interquartil]), P-FLX = 30[11-55] e para P-PTO = 35[17-60], e para o componente aeróbico em média ± erro-padrão da média, P-VO₂ = 75,5 ± 0,91. A distribuição dos resultados aeróbicos, expressos em percentil (%) do VO₂max previsto, obtido no TCPE, é apresentada na Figura 1. A comparação dos grupos AD e NAD mostrou que não houve diferenças significativas nos resultados dos três componentes da aptidão física aeróbica e não-aeróbica estudados, conforme detalhado na tabela 3.

Na outra análise realizada, os participantes com resultados piores (tercís inferiores, n = 48) e melhores (tercís superiores, n = 50) em termos de aptidão física (os três componentes em conjunto) foram comparados quanto à aderência. Analisando algumas das características clínicas, o uso atual e regular de fármacos e os resultados dos componentes da aptidão física, a única diferença significativa ocorreu na

P-PTO para aqueles localizados no tercil inferior - (mediana e [interquartil]) – AD1 = 9 (5-16) e NAD1 = 4 (1-12), p = 0,04. Esses resultados são melhores detalhados nas tabelas 1 e 2.

Discussão

A literatura indica que a prática de exercício regular é muito importante na prevenção secundária das DCV.^{8,9} Todavia, parece claro que uma parcela muito pequena dos pacientes é encaminhada e uma parcela ainda menor efetivamente ingressa em programas formais de RC ou PES. Apesar do custo-efetividade desses programas,²¹ sabe-se que o número de centros disponíveis no Brasil está aquém do desejado. Entre os indivíduos que ingressam nos programas, uma parcela variável e indesejavelmente baixa completa um número razoável de sessões de exercício, e um percentual ainda menor adota o exercício físico regular como parte de um estilo de vida saudável. O presente artigo contribui para o corpo de conhecimento na área mostrando que os níveis pré-participação dos três componentes de aptidão física - aeróbica e não aeróbica – não influenciam de forma significativa a aderência de médio prazo, isso é, seis meses, a um PES.

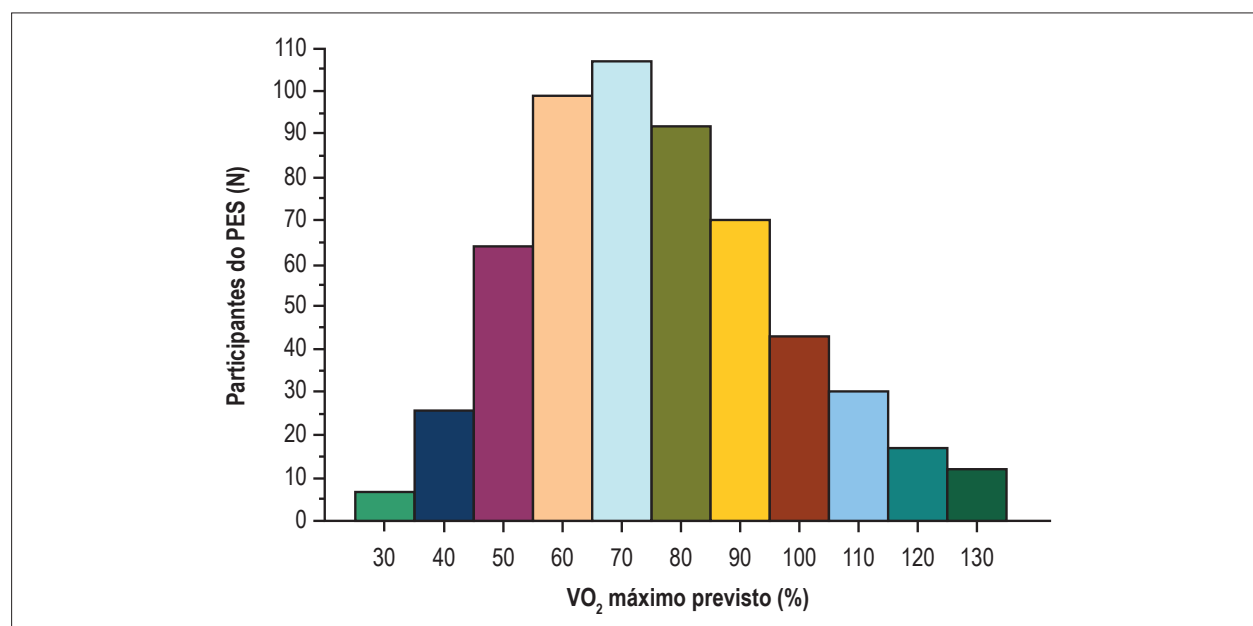
Mensurar e promover a aderência ao exercício físico é um grande desafio que vem sendo estudado há algumas décadas, mas com resultados ainda insuficientes para os resultados clínicos desejados.^{35,36} É muito provável que a aderência a um determinado PES possa ser influenciada por um grande número de fatores, tais como cognitivos, comportamentais e ambientais. Utilizando abordagens distintas e critérios temporais de caracterização de aderência ou não-aderência diferentes, em estudos anteriores com participantes desse mesmo PES, fomos capazes de identificar que a obesidade

Tabela 2 – Resultados dos dados demográficos e informações sobre frequência dos participantes aderentes e não-aderentes (n = 567) ao PES e dos subgrupos dos tercís extremos inferior (n = 43) e superior (n = 50)

	Participantes			1º Tercil (inferior)			3º Tercil (superior)		
	AD (n = 298)	NAD (n = 269)	p	AD1 (n = 18)	NAD1 (n = 25)	p	AD3 (n = 20)	NAD3 (n = 30)	p
Homens (%)	66	70	0,26	64	56	0,57	83	90	0,51
Idade (t)	66 ± 0,7	64 ± 0,7	0,29	60 ± 2,8	57 ± 2,1	0,34	69 ± 1,8	70 ± 2,4	0,76
Índice de massa corporal (kg/m ²) (t)	27 ± 0,2	28 ± 0,3	0,25	32 ± 1,5	34 ± 1,5	0,43	26 ± 0,74	25 ± 0,43	0,75
Tempo Exame-Admissão (dias) (t)	9 ± 0,9	11 ± 1,2	0,44	7 ± 2,1	12 ± 4,9	0,73	14 ± 4,7	12 ± 4,6	0,28
Meses de PES (t)	22 ± 1,1	2,9 ± 0,1		19 ± 3,5	3 ± 0,3		22 ± 5,4	3 ± 0,2	
Número de sessões/mês (*)	9 (7–10)	7 (4–9)	< 0,001	9 (9–13)	7 (5–9)	0,010	9 (7–10)	5 (3–8)	0,003

(*) mediana (percentil25-percentil75); (t) média ± erro padrão da média; comparação das distribuições dos resultados foi feita por teste-t de Student ou teste de Mann-Whitney ou teste de qui-quadrado, conforme as características das variáveis.

PES: programa de exercício supervisionado; NAD: não-aderentes (< 6 meses de PES); AD: aderentes (≥ 6 meses de PES); NAD1: não aderente 1º tercil; AD1: aderente 1º tercil; NAD3: não aderente 3º tercil; AD3: aderente 3º tercil.

**Figura 1** – Distribuição dos resultados de aeróbica (VO₂máx) (n = 567). PES: programa de exercício supervisionado.

interferia negativamente na aderência,¹⁹ enquanto a distância entre o domicílio e o local de treinamento não parecia ser um fator determinante da aderência.¹⁷

A participação em PES normalmente resulta em uma melhora significativa da aptidão física. Uma metanálise recente³⁷ indica que o ganho médio em condição aeróbica é de 6,6 mL/(kg.min) com 43 dos 48 estudos originais incluídos apresentando ganhos aeróbicos significativos com a participação em uma RC baseada em exercício. Nesse sentido, é interessante relatar que a aptidão física aeróbica inicial parece ter influência prognóstica para participantes de programas de RC. Por exemplo, Kavanagh et al.³⁸ estudaram 12169 homens com DCV e observaram que a medida direta da condição aeróbica antes de iniciar a RC,

exercia uma forte e favorável influência nas mortalidades cardiovascular e por todas as causas. Ross et al.³⁹ demonstraram, em revisão recentemente publicada, que a condição aeróbica está fortemente relacionada com morbidade e mortalidade, sendo um preditor de risco cardiovascular mais possante do que fatores tradicionais como diabetes melito, hipertensão arterial e tabagismo.

Todavia, apesar da rica literatura sobre o tema de aderência ao exercício, parece haver muito poucos dados relacionados a uma possível influência dos níveis pré-participação da aptidão física aeróbica e não-aeróbica sobre a aderência a um PES ou a um programa mais amplo de RC. Além disso, os níveis pré-participação da aptidão física aeróbica foram alvos de estudos sobre outros

Tabela 3 – Resultados dos componentes da aptidão física aeróbica e não-aeróbica em participantes aderentes e não-aderentes (n = 567) ao PES e dos subgrupos dos tercís extremos inferior (n = 43) e superior (n = 50)

	Participantes			1º tercil (inferior)			3º tercil (superior)		
	AD (n = 298)	NAD (n = 269)	p	AD1 (n = 18)	NAD1 (n = 25)	p	AD3 (n = 20)	NAD3 (n = 30)	p
Flexíndice*	30 (13–56)	31 (9–52)	0,69	6 (1–11)	4 (1–11)	0,70	70 (60–88)	74 (49–92)	0,85
Potência relativa*	34 (17–58)	36 (16–62)	0,96	9 (5–16)	4 (1–12)	0,039	78 (64–92)	73 (64–87)	0,42
VO ₂ máx relativo previsto (%)†	75,9 ± 1,27	75,0 ± 1,30	0,83	51,7 ± 2,65	52,1 ± 1,94	0,81	104,3 ± 3,54	103,0 ± 2,42	0,86

(*) percentil para sexo e idade em mediana (percentil25-percentil75); (†) percentual do VO₂ máximo relativo previsto em média ± erro padrão da média, comparações das distribuições dos resultados feita pelo teste de Mann-Whitney ou teste-t de Student conforme apropriado pelas características das variáveis.

PES: programa de exercício supervisionado; NAD: não-aderentes (< 6 meses de PES); AD: aderentes (≥ 6 meses de PES); NAD1: não aderente 1º tercil; AD1: aderente 1º tercil; NAD3: não aderente 3º tercil; AD3: aderente 3º tercil; VO₂máx: consumo máximo de oxigênio.

desfechos clínicos relevantes. Nesse sentido, é interessante comentar a metanálise conduzida por Sandercook et al.³⁷ que identificaram que os níveis aeróbicos iniciais não parecem prever a magnitude do ganho absoluto em VO₂máx com a participação em RC,³⁷ embora isso pareça variar com o tipo de intervenção cardiovascular realizada ou com a condição clínica do paciente.⁴⁰ Infelizmente, essa metanálise não abordou a questão da aderência e não pode ser assim contrastada com os nossos resultados.

Na realidade, deve-se reconhecer a existência de inúmeras dificuldades clínicas, logísticas e metodológicas para realizar uma avaliação criteriosa e mais ampla dos componentes da aptidão física de todos os candidatos a programas de RC ou PES. Desse modo, em nosso conhecimento, este é o primeiro estudo a obter medidas diretas da VO₂máx e dados de FLX e PTO de um grupo grande de participantes antes de iniciar um PES, e a avaliar a influência desses resultados com a aderência em médio prazo (seis meses) ao PES.

Com o objetivo de buscar variáveis que possibilitassem mensurar de maneira prática e objetiva a chance de aderência de um indivíduo, e auxiliar o médico na abordagem diferenciada de indivíduos que iniciam PES, analisamos a possível influência dos níveis pré-participação dos componentes aeróbicos e não-aeróbicos da aptidão física (FLX, PTO e VO₂máx) sobre a aderência a PES no período de seis meses. Os participantes dos grupos AD e NAD eram muito similares quanto a sexo, idade e IMC, perfil clínico e uso regular de medicações, com a única exceção de uma diferença no percentual de participantes com histórico de tabagismo que foi maior no grupo NAD. Vale destacar que optamos por descrever a variável ‘histórico de tabagismo’ tal como é normalmente apresentada em estudos clínicos; todavia, no presente estudo, o percentual de tabagistas ativos dentre os participantes do PES foi muito pequeno e inferior a 5%, sem diferenças numericamente relevantes entre os grupos ou subgrupos estudados. A variável ‘tabagismo ativo’ poderia vir a influenciar os atuais resultados caso houvesse diferença clinicamente relevante nesse dado entre os grupos. Em relação à idade, os nossos dados divergem de um estudo recente que demonstrou que pacientes idosos são menos aderentes que os jovens.⁴¹ Possivelmente, características demográficas e clínicas, assim como os diferentes formatos de PES podem explicar esses resultados díspares.

Espera-se que o VO₂máx previsto seja de 100% e que a média dos percentis para idade e sexo seja 50 (p50) para população geral. Já os resultados do presente estudo indicam que os níveis pré-participação da aptidão física dos participantes de um PES, quando normalizados para idade e sexo por dados de referência, tendem a ser inferiores a esses valores. Isso está de acordo com a perspectiva de que as DCVs e outras doenças crônico-degenerativas tendem a ser mais prevalentes em indivíduos sedentários ou pouco ativos e, mais comumente, com baixa aptidão física.

A informação mais relevante do estudo é que níveis pré-participação baixos e isolados de VO₂máx, FLX global e PTO relativa ao peso corporal parecem não influenciar a aderência de médio prazo ao PES. Mesmo por meio da análise combinada dos tercís extremos, não foi possível encontrar uma influência marcante dos níveis pré-participação dos componentes da aptidão física sobre a aderência de médio prazo ao PES, exceto por uma diferença estatisticamente limítrofe e de pouca relevância prática entre as medianas de P-PTO de 9 e 4, respectivamente, para AD e NAD. Nesse contexto, é oportuno observar que dados recentes mostram que até mesmo em indivíduos acima de 75 anos com doença coronariana ou valvar, já é possível observar benefícios apenas com quatro semanas de RC, melhorando a VO₂máx e a PTO.⁴²

O presente estudo possui alguns pontos positivos que devem ser enfatizados. Há uma tendência para uma nova valorização da RC e de sua aplicação em abordagens não-hospitalares, incluindo programas comunitários, tais como o PES desse estudo.⁴³ O tamanho amostral com 567 participantes, com perfil clínico e uso regular de medicações bastante homogêneo, após a aplicação de critérios rígidos de inclusão e exclusão é um ponto favorável, assim como o fato de que todas as medidas de aptidão física terem sido realizadas por apenas quatro médicos com ampla experiência nos protocolos e técnicas de medida, utilizando rotinas de avaliação padronizadas no próprio laboratório. Como se tratou de um estudo retrospectivo, os autores não tiveram qualquer influência sobre os resultados das avaliações e/ou da aderência ao PES.

No entanto, há também limitações que devem ser ressaltadas. A amostra de participantes era clinicamente heterogênea, incluindo não somente pacientes com doença coronariana conhecida, mas também pacientes com múltiplos fatores de risco para DCV e outros com enfermidades distintas.

Infelizmente, não houve disponibilidade de estudar indicadores objetivos dos motivos clínicos relevantes para a interrupção do PES ou de mortalidade dos participantes do presente estudo, o que seria bastante oportuno e deve ser objeto de futuros estudos sobre a temática. É possível que ao analisar apenas alguns aspectos da aptidão física tenha-se uma leitura limitada e talvez enviesada do fenômeno da aderência a um PES, muito embora a análise dos terços extremos possa corroborar a impressão de que, de forma isolada ou combinada, os níveis pré-participação dos três componentes da aptidão física estudados não influenciam a aderência de médio prazo. Outros aspectos diretamente relacionados à aptidão física, tais como o histórico de exercício físico e esporte em diferentes momentos da vida e a magnitude dos ganhos de aptidão física com o PES talvez possam influenciar a aderência e devem ser objeto de estudos futuros. Em adendo, as características socioeconômicas (a grande maioria dos participantes custeava diretamente sua participação no PES), raciais e a proporção mais alta de homens podem gerar vieses nos resultados e limitar a validade externa dos presentes resultados. Não foi possível avaliar causas de abandono do PES e até mesmo, se esses participantes que largaram o PES antes de completar seis meses, continuaram ou não se exercitando de forma independente ou em locais diversos tais como clubes, academias ou até outros PES. Outros estudos são necessários para identificar a influência dos componentes aqui avaliados, comparando programas e perfis epidemiológicos distintos.

Conclusão

Os níveis pré-participação dos componentes de aptidão física aeróbica e não-aeróbica não influenciam a aderência

a médio prazo a um PES, embora seja muito relevante e recomendável conhecê-los para a prescrição individualizada dos exercícios aeróbicos e não-aeróbicos a serem realizados nas sessões de exercício. Essa informação reforça a impressão de que participantes com níveis ótimos de aptidão física e até mesmo pacientes mais debilitados ou com níveis mais baixos de aptidão física podem ser encaminhados pelos seus médicos assistentes e virem a ser aderentes por pelo menos seis meses a um PES.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Obtenção de dados: Nishijuka FA, Araújo CGS; Análise e interpretação dos dados, Análise estatística, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Nishijuka FA, Silva CGS, Duarte CV, Araújo CGS; Nishijuka FA, Silva CGS, Duarte CV, Araújo CGS; Obtenção de financiamento: Araújo CGS

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo CNPq e FAPERJ.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Fábio Akio Nishijuka no Programa de Pós-Graduação em Cardiologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Referências

1. Warburton DE, Bredin SS. Reflections on physical activity and health: what should we recommend? *Can J Cardiol*. 2016;32(4):495-504. doi: 10.1016/j.cjca.2016.01.024.
2. Brito LB, Ricardo DR, Araújo DS, Ramos PS, Myers J, Araújo CG. Ability to sit and rise from the floor as a predictor of all-cause mortality. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21(7):892-8. doi: 10.1177/2047487312471759.
3. Saltin B, Blomqvist G, Mitchell JH, Johnson RL Jr, Wildenthal K, Chapman CB. Response to exercise after bed rest and after training. *Circulation*. 1968;38(5 Suppl):VII-78. PMID: 5696236.
4. Barons MJ, Turner S, Parsons N, Griffiths F, Bethell H, Weich S, et al. Fitness predicts long-term survival after a cardiovascular event: a prospective cohort study. *BMJ Open*. 2015;5(10):e007772. doi: 10.1136/bmjopen-2015-007772.
5. Hellerstein HK, Ford AB. Rehabilitation of the cardiac patient. *J Am Med Assoc*. 1957;164(3):225-31. PMID: 13415965.
6. Katz LN, Bruce RA, Plummer N, Hellerstein HK. Rehabilitation of the cardiac patient. *Circulation*. 1958;17(1):114-26. PMID: 13511629.
7. Williams B, White PD. Rehabilitation of the cardiac patient. *Am J Cardiol*. 1961;7(3):317-9. PMID: 13785394.
8. Woodruffe S, Neubeck L, Clark RA, Gray K, Ferry C, Finan J, et al. Australian Cardiovascular Health and Rehabilitation Association (ACRA) core components of cardiovascular disease secondary prevention and cardiac rehabilitation 2014. *Heart Lung Circ*. 2015;24(5):430-41. doi: 10.1016/j.hlc.2014.12.008.
9. Herdy AH, López-Jiménez F, Terzic CP, Milani M, Stein R, Carvalho T, et al. South American guidelines for cardiovascular disease prevention and rehabilitation. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(2 Suppl 1):1-31.
10. Simão AF, Precoma DB, Andrade JP, Correa Filho H, Saraiva JF, Oliveira GM, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. [I Brazilian Guidelines for cardiovascular prevention]. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(6 Suppl 2):1-63. doi: 10.5935/abc.2013S012. Erratum in: *Arq Bras Cardiol*. 2014;102(4):415.
11. Balady GJ, Williams MA, Ades PA, Bittner V, Comoss P, Foody JM, et al; American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee, the Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. Core components of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee, the Council on Clinical Cardiology; the Councils on Cardiovascular Nursing, Epidemiology and Prevention, and Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation*. 2007;115(20):2675-82. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.180945.

12. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the sixth joint task force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-81. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106.
13. Anderson L, Oldridge N, Thompson DR, Zwisler AD, Rees K, Martin N, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease: cochrane systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(1):1-12. doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.044
14. Ricardo DR, Araújo CG. Reabilitação cardíaca com ênfase no exercício: uma revisão sistemática. *Rev Bras Med Esporte*. 2006;12(5):279-85.
15. Grace SL, Midence L, Oh P, Brister S, Chessex C, Stewart DE, et al. Cardiac rehabilitation program adherence and functional capacity among women: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(2):140-8. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.10.021.
16. Stonerock GL, Blumenthal JA. Role of counseling to promote adherence in healthy lifestyle medicine: strategies to improve exercise adherence and enhance physical activity. *Prog Cardiovasc Dis*. 2016;59(5):455-62. doi: 10.1016/j.pcad.2016.09.003.
17. Cabral-de-Oliveira AC, Ramos PS, Araújo CG. Distance from home to exercise site did not influence the adherence of 796 participants. *Arq Bras Cardiol*. 2012;98(5):553-8. PMID: 22522721.
18. Anderson DR, Emery CF. Irrational health beliefs predict adherence to cardiac rehabilitation: a pilot study. *Health Psychol*. 2014;33(12):1614-7. doi: 10.1037/hea0000017.
19. Mendes FS, Castro CL, Araújo CG. Less adherence to supervised exercise program among obese patients. *Rev Bras Cardiol*. 2010;23(4):230-7.
20. Araújo CG, Carvalho T, Castro CL, Costa RV, Moraes RS, Oliveira Filho JA, et al. [Standardization of equipment and technics for supervised cardiovascular rehabilitation]. *Arq Bras Cardiol*. 2004;83(5):448-52. doi: 10.1590/S0066-782X2004001700012.
21. Sociedade Brasileira de Cardiologia. [Guideline for cardiopulmonary and metabolic rehabilitation: practical aspects]. *Arq Bras Cardiol*. 2006;86(1):74-82. doi: 10.1590/S0066-782X2006000100011.
22. Araújo CG. Componentes aeróbico e não-aeróbicos da aptidão física: fatores de risco para mortalidade por todas as causas. *Revista Factores de Risco*. 2015;35:36-42.
23. Herdy AH, Ritt LE, Stein R, Araujo CG, Milani M, Meneghelo RS, et al. Cardiopulmonary exercise test: background, applicability and interpretation. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(5):467-81. doi: 10.5935/abc.20160171.
24. Souza e Silva CG, Araújo CG. Sex-specific equations to estimate maximum oxygen uptake in cycle ergometry. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(4):381-9. doi: 10.5935/abc.20150089.
25. Araújo CG. Flexibility assessment: normative values for flexitest from 5 to 91 years of age. *Arq Bras Cardiol*. 2008;90(4):280-7. PMID: 18516386.
26. Simão R, Monteiro W, Araújo CG. Inter and intraday reliability of a test of muscle power. *Rev Bras Med Esporte*. 2001;7(4):118-24.
27. Ramos PS, Da Costa da Silva B, Gomes da Silva LO, de Araújo CG. Acute hemodynamic and electrocardiographic responses to a session of inspiratory muscle training in cardiopulmonary rehabilitation. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2015;51(6):773-9. PMID: 25653080.
28. Araújo CG, Duarte CV, Gonçalves Fde A, Medeiros HB, Lemos FA, Gouvêa AL. Hemodynamic responses to an isometric handgrip training protocol. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(5):413-9. PMID: 22011802.
29. Araújo CG. Flexitest: new version of the evaluation maps. *Kinesis*. 1986;2(2):231-57.
30. Araújo CG. Flexitest: um método completo de avaliação da flexibilidade. São Paulo: Manole; 2005.
31. Simão R, Monteiro WD, Araújo CG. Potência muscular máxima na flexão do cotovelo uni e bilateral. *Rev Bras Med Esporte*. 2001;7(5):157-62.
32. de Souza e Silva CG, Franklin BA, Forman DE, Araújo CG. Influence of age in estimating maximal oxygen uptake. *J Geriatr Cardiol*. 2016;13(2):126-31. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2016.02.010.
33. Mattioli GM, Araújo CG. Association between initial and final transient heart rate responses in exercise testing. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(2):141-6. PMID: 19838491.
34. Jones NL, Campbell EK, Edwards RH, Robertson DG. Clinical exercise testing. Philadelphia: WB Saunders; 1975.
35. Karmali KN, Davies P, Taylor F, Beswick A, Martin N, Ebrahim S. Promoting patient uptake and adherence in cardiac rehabilitation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(6):CD007131. doi: 10.1002/14651858.CD007131.pub3.
36. Oldridge NB, Donner AP, Buck CW, Jones NL, Andrew GM, Parker JO, et al. Predictors of dropout from cardiac exercise rehabilitation. Ontario Exercise-Heart Collaborative Study. *Am J Cardiol*. 1983;51(1):70-4. PMID: 6336878.
37. Sandercock G, Hurtado V, Cardoso F. Changes in cardiorespiratory fitness in cardiac rehabilitation patients: a meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2013;167(3):894-902. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.11.068.
38. Kavanagh T, Mertens DJ, Hamm LF, Beyene J, Kennedy J, Corey P, et al. Prediction of long-term prognosis in 12 169 men referred for cardiac rehabilitation. *Circulation*. 2002;106(6):666-71. PMID: 12163425.
39. Ross R, Blair SN, Arena R, Church TS, Despres JP, Franklin BA, et al; American Heart Association Physical Activity Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Functional Genomics and Translational Biology; Stroke Council. Importance of assessing cardiorespiratory fitness in clinical practice: a case for fitness as a clinical vital sign: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(24):e653-99. doi: 10.1161/CIR.0000000000000461.
40. Branco CF, Viamonte S, Matos C, Magalhaes S, Cunha I, Barreira A, et al. Predictors of changes in functional capacity on a cardiac rehabilitation program. *Rev Port Cardiol*. 2016;35(4):215-24. doi: 10.1016/j.repc.2015.09.010.
41. Nesello PF, Tairova O, Tairova M, Gracioli L, Baroni A, Comparsi E, et al. Treatment of the aged patients at a large cardiac rehabilitation center in the southern Brazil and some aspects of their dropout from the therapeutic programs. *Open Access Maced J Med Sci*. 2016;4(4):654-60. doi: 10.3889/oamjms.2016.125.
42. Baldasseroni S, Pratesi A, Francini S, Pallante R, Barucci R, Orso F, et al. Cardiac rehabilitation in very old adults: effect of baseline functional capacity on treatment effectiveness. *J Am Geriatr Soc*. 2016;64(8):1640-5. doi: 10.1111/jgs.14239.
43. Lavie CJ, Arena R, Franklin BA. Cardiac rehabilitation and healthy life-style interventions: rectifying program deficiencies to improve patient outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(1):13-5. doi: 10.1016/j.jacc.2015.09.103.

Prevalência e Predição de Doença Arterial Coronariana Obstrutiva em Pacientes Submetidos a Cirurgia Valvar Primária

Prevalence and Prediction of Obstructive Coronary Artery Disease in Patients Undergoing Primary Heart Valve Surgery

José Guilherme Cazelli,¹ Gabriel Cordeiro Camargo,¹ Dany David Kruczan,² Clara Weksler,¹ Alexandre Rouge Felipe,¹ Ilan Gottlieb¹

Instituto Nacional de Cardiologia (INC – MS);¹ Instituto Estadual de Cardiologia Aloysio de Castro (IECAC),² Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Resumo

Fundamento: A prevalência de doença arterial coronariana (DAC) nos pacientes valvares é semelhante à da população geral, com associação usual aos fatores de risco tradicionais. Ainda assim, a busca por DAC obstrutiva é mais agressiva nos valvulopatas em pré-operatório, determinando a angiografia coronariana invasiva (ACI) a praticamente todos os pacientes adultos, uma vez que se acredita que a cirurgia de revascularização miocárdica deva ser associada à troca valvar.

Objetivos: Avaliar a prevalência de DAC obstrutiva e identificar fatores a ela associados em adultos candidatos à cirurgia cardíaca primariamente valvar entre os anos de 2001 a 2014 no Instituto Nacional de Cardiologia (INC) e elaborar um modelo preditivo de DAC obstrutiva através de escore derivado de análise multivariada. A partir da estimativa da probabilidade pré-teste de DAC obstrutiva, espera-se melhor estratégia pré-operatória para cada paciente.

Métodos: Estudo transversal avaliando 2.898 pacientes com indicação de cirurgia cardíaca por qualquer etiologia. Desses, foram estudados 712 pacientes valvulopatas submetidos à ACI nos 12 meses anteriores à cirurgia. Diferenças com valor de $p < 0,05$ foram consideradas estatisticamente significativas.

Resultados: A prevalência de DAC obstrutiva foi de 20%. Um modelo preditivo de DAC obstrutiva foi criado a partir de regressão logística multivariada, utilizando as variáveis idade, dor torácica, história familiar de DAC, hipertensão arterial sistêmica, diabetes *mellitus*, dislipidemia, tabagismo e sexo masculino. O modelo demonstrou excelente correlação e calibração ($R^2 = 0,98$), além de ótima acurácia (ROC de 0,848; IC95% 0,817 – 0,879) e validação em diferente população valvar (ROC de 0,877; IC 95%: 0,830 - 0,923).

Conclusões: É possível estimar DAC obstrutiva a partir de dados clínicos com elevada acurácia, o que pode vir a permitir estabelecer estratégias pré-operatórias de acordo com a probabilidade pré-teste individual, evitando a indicação indiscriminada de procedimentos desnecessários e invasivos, principalmente nos grupos de menor probabilidade de DAC obstrutiva. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(4):348-356)

Palavras-chave: Doença Arterial Coronariana; Doenças das Valvas Cardíacas; Angiografia Coronariana Invasiva; Angiografia por Tomografia Computadorizada.

Abstract

Background: The prevalence of coronary artery disease (CAD) in valvular patients is similar to that of the general population, with the usual association with traditional risk factors. Nevertheless, the search for obstructive CAD is more aggressive in the preoperative period of patients with valvular heart disease, resulting in the indication of invasive coronary angiography (ICA) to almost all adult patients, because it is believed that coronary artery bypass surgery should be associated with valve replacement.

Objectives: To evaluate the prevalence of obstructive CAD and factors associated with it in adult candidates for primary heart valve surgery between 2001 and 2014 at the National Institute of Cardiology (INC) and, thus, derive and validate a predictive obstructive CAD score.

Methods: Cross-sectional study evaluating 2898 patients with indication for heart surgery of any etiology. Of those, 712 patients, who had valvular heart disease and underwent ICA in the 12 months prior to surgery, were included. The P value < 0.05 was adopted as statistical significance.

Results: The prevalence of obstructive CAD was 20%. A predictive model of obstructive CAD was created from multivariate logistic regression, using the variables age, chest pain, family history of CAD, systemic arterial hypertension, diabetes *mellitus*, dyslipidemia, smoking, and male gender. The model showed excellent correlation and calibration ($R^2 = 0.98$), as well as excellent accuracy (ROC of 0.848; 95%CI: 0.817-0.879) and validation (ROC of 0.877; 95%CI: 0.830 - 0.923) in different valve populations.

Conclusions: Obstructive CAD can be estimated from clinical data of adult candidates for valve repair surgery, using a simple, accurate and validated score, easy to apply in clinical practice, which may contribute to changes in the preoperative strategy of acquired heart valve surgery in patients with a lower probability of obstructive disease. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(4):348-356)

Keywords: Coronary Artery Disease; Heart Valve Disease; Coronary Angiography; Computed Tomography Angiography.

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

Correspondência: José Guilherme Cazelli •

Rua Moacir Avidos, 642 Apt 802. CEP 29055-350, Praia do Canto, Vitória, ES – Brasil

E-mail: jgcazelli@yahoo.com.br, cazelli@cardiol.br

Artigo recebido em 14/12/2016, revisado em 12/06/2017, aceito em 13/06/2017

DOI: 10.5935/abc.20170135

Introdução

A prevalência de doença arterial coronariana (DAC) nos pacientes valvares tem associação usual aos fatores de risco tradicionais. Ainda assim, a busca por DAC obstrutiva é mais agressiva nos valvulopatas em pré-operatório, determinando angiografia coronariana invasiva (ACI) a praticamente todos os pacientes acima de 35 anos, uma vez que se acredita que a cirurgia de revascularização miocárdica deva ser associada à troca valvar na presença de DAC obstrutiva.

A angina é o principal sintoma, mesmo que também possa ter outras causas na valvulopatia,¹ como a hipertrofia ou sobrecarga do ventrículo esquerdo. É comum a associação de DAC obstrutiva com a válvula acometida, principalmente aórtica, mas já é demonstrado que as crescentes faixas etárias acompanham a maior prevalência de DAC, independentemente da válvula.^{2,3} Pacientes mais idosos tendem a ter mais valvopatia degenerativa aórtica, mas não há diferença de DAC entre os pacientes com acometimento aórtico ou mitral na mesma faixa etária.⁴

A epidemiologia da doença cardíaca valvular é heterogênea e mudou nas últimas décadas em diversos países. A cardiopatia reumática era a principal causa de doença valvular até a metade do século 20 e, após a difusão de antibióticos e melhor acesso aos cuidados de saúde, houve uma redução substancial na incidência dessa valvulopatia inflamatória nos países desenvolvidos.⁵ Estima-se que a prevalência atual de valvulopatia reumática seja de 2,5% nos EUA e Canadá e de 22% na Europa.⁶ Ao mesmo tempo, com o aumento da expectativa de vida, a prevalência de doenças cardíacas relacionadas a idade aumentou e a valvulopatia degenerativa figura como a doença valvular mais comum em países desenvolvidos.⁷ Essa maior média de idade e, consequentemente, mais doenças crônicas e fatores de risco ateroscleróticos associados aumentam também a prevalência de DAC, que nos paciente valvares americanos e anglo-saxônicos varia de 20% a 40%.^{8,9}

Países em desenvolvimento ainda têm como principal causa de doença valvular a cardiopatia reumática.¹⁰ No Brasil, sua prevalência chega a 60,3%, com média de idade de 37 anos.⁷ Acomete geralmente indivíduos mais jovens, com menos fatores de risco ateroscleróticos e consequentemente uma menor prevalência de DAC obstrutiva.^{11,12}

As diretrizes sugerem que, pelo impacto da DAC não tratada, é de fundamental importância o seu diagnóstico.¹ A ACI pré-operatória é indicada para praticamente todos os pacientes com idade superior a 35, e testes funcionais não invasivos não são recomendados pela limitada especificidade. Na diretriz do ACC/AHA, a angiotomografia computadorizada de artérias coronárias (ATCC) é sugerida para pacientes com probabilidade pré-teste de DAC baixa ou intermediária (recomendação classe IIa com nível de evidência C) pelo seu alto valor preditivo negativo na exclusão de DAC obstrutiva.¹³

A estratificação de DAC obstrutiva baseada nas indicações atuais não parece ser a melhor estratégia em nossa população. A ACI é procedimento invasivo de alto custo e com morbimortalidade amplamente documentada. É premente o desenvolvimento de ferramentas capazes de estimar a probabilidade pré-teste de DAC obstrutiva, como

feito na população geral, selecionando melhor os pacientes que se beneficiarão de diferentes estratégias pré-operatórias, evitando assim a indicação indiscriminada de procedimentos desnecessários e invasivos, principalmente nos grupos de menor probabilidade clínica de DAC obstrutiva.

O objetivo do estudo foi construir um escore preditivo de DAC obstrutiva em pacientes adultos candidatos à cirurgia cardíaca primariamente valvar e validar o escore em uma coorte independente de pacientes de outra instituição terciária de referência.

Métodos

Seleção de pacientes

A população estudada é composta por pacientes adultos com valvulopatia primária adquirida de um hospital terciário de referência, submetidos a cirurgia de troca ou reparo valvar entre os anos de 2001 e 2014.

Critérios de inclusão

Foram incluídos os pacientes maiores de 18 anos com valvulopatia primária adquirida, submetidos a cirurgia valvar no período referido, e que realizaram CAI nos 12 meses anteriores à cirurgia.

Coleta de dados

Os dados foram obtidos retrospectivamente a partir da revisão de prontuários e corresponderam às seguintes variáveis: idade, sexo, dor precordial, hipertensão arterial sistêmica, diabetes *mellitus*, dislipidemia, história familiar de DAC, tabagismo, tipo de cirurgia realizada e válvula acometida.

Definiu-se DAC obstrutiva como obstrução luminal superior a 50% no tronco da coronária esquerda (TCE) e obstrução superior a 70% nos demais principais vasos epicárdicos, pela ACI pré-operatória, seguindo as recomendações da Diretriz Brasileira de Valvulopatias.¹

Em nosso estudo, dicotimizamos os sintomas em dor precordial e ausência de dor precordial. Dor precordial é a presença de angina atípica ou típica, segundo classificação da Diretriz Brasileira de Doença Coronária Crônica,¹⁴ que representa duas ou três características a seguir: desconforto ou dor retroesternal; desencadeada pelo exercício ou estresse emocional; aliviada com o repouso ou uso de nitroglicerina. Definimos ausência de dor precordial quando o paciente apresenta apenas uma das características supracitadas (dor torácica não cardíaca) ou nenhuma (assintomático).

As definições dos fatores de risco foram estabelecidas pelos médicos responsáveis pelo preenchimento dos registros de cada paciente, seguindo o seu julgamento clínico e classificações vigentes no período.

Critérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes que não apresentaram em seus registros os dados clínicos completos para o estudo.

Análise estatística

As variáveis categóricas foram descritas por sua frequência e comparadas através do teste do qui-quadrado. A única variável contínua utilizada nesse estudo foi idade, que apresentou distribuição normal confirmada através do teste de Kolmogorov-Smirnov, sendo apresentada como média e desvio-padrão e comparada entre os diferentes grupos através do teste *t* de Student. Diferenças com valor de $p < 0,05$ foram consideradas estatisticamente significativas.

Foram avaliadas as variáveis associadas ao desfecho de DAC obstrutiva utilizando regressão logística univariada e multivariada. Foram incluídos na análise multivariada os fatores de risco tradicionalmente ligados a DAC e as variáveis que na análise univariada apresentaram associação com DAC obstrutiva. O modelo final foi composto pelas variáveis com associação estatisticamente significativa no modelo multivariado e aquelas já historicamente associadas a DAC.

Para testar a calibração do modelo na coorte derivação, foi aplicada regressão linear correlacionando a probabilidade pré-teste média estimada (agrupando os pacientes em decis de probabilidade crescente de DAC obstrutiva) com a prevalência observada.

A acurácia preditiva para DAC obstrutiva do modelo, tanto na coorte derivação quanto na validação, foi testada através da construção da curva ROC e avaliação da área sob a curva.

Para a análise estatística, utilizou-se o programa SPSS 22.0 (SPSS Inc., Estados Unidos).

Validação do escore

A validação do escore foi realizada em uma amostra independente (coorte validação) com 294 pacientes adultos com valvulopatia primária e candidatos à cirurgia de reparo valvar (CRV) no período de 1999 a 2005, provenientes de uma outra instituição terciária de referência em cirurgias

cardíacas e que apresentavam dados clínicos e angiográficos pré-operatórios elegíveis ao estudo.

Resultados

No período de 2001 a 2014, registrou-se um total de 2898 cirurgias valvares primárias em adultos, dos quais, 1074 foram incluídos no estudo por apresentarem dados da ACI nos 12 meses anteriores à cirurgia, tendo 362 sido excluídos por dados clínicos incompletos no registro hospitalar.

A prevalência de DAC obstrutiva entre os pacientes valvares com ACI no pré-operatório foi de 20% (145 pacientes).

Dos 712 pacientes do estudo, 330 (46%) eram homens, 382 (54%) mulheres, a média de idade foi de 58 anos ($\pm 12,5$) e 145 (20%) apresentaram DAC obstrutiva. Dor precordial esteve presente em 165 (23%) pacientes. Cirurgia de reparo aórtico foi realizada em 291 (41%) pacientes e de reparo mitral, em 302 (42%). Duplo reparo aórtico-mitral ocorreu em 109 (15%) pacientes e cirurgia combinada de revascularização miocárdica e reparo valvar em 139 (20%). As prevalências de fatores de risco cardiovasculares, da válvula acometida e de DAC obstrutiva estão representadas na Tabela 1.

Os pacientes com DAC obstrutiva eram mais velhos, demonstraram maior prevalência de dor precordial e de fatores de risco tradicionais em comparação com os pacientes sem DAC obstrutiva. Também apresentaram maior acometimento da válvula aórtica comparado à mitral. Houve uma maior tendência de DAC obstrutiva no sexo masculino comparado ao feminino.

Na análise univariada, dor precordial teve forte associação com DAC obstrutiva com *odds ratio* de 6,9 (IC95%: 4,67-10,4 $p < 0,001$), além dos fatores de risco tradicionais e da idade. Acometimento mitral não apresentou associação com DAC obstrutiva.

Tabela 1 – Características clínicas da população e por subgrupo sem DAC e com DAC obstrutiva

Variáveis	Coorte	Sem DAC obstrutiva	Com DAC obstrutiva	Valor de p
	n = 712	n = 567 (80%)	n = 145 (20%)	
Idade	58 (± 12)	55 (± 12)	66 (± 8)	< 0,001
Sexo masculino	330 (46%)	250 (44%)	80 (56%)	0,017
Diabetes mellitus	96 (13%)	55 (13%)	41 (28%)	< 0,001
Hipertensão arterial	493 (69%)	366 (65%)	127 (88%)	< 0,001
Dislipidemia	338 (47%)	239 (42%)	99 (68%)	< 0,001
História familiar DAC	122 (17%)	74 (13%)	48 (33%)	< 0,001
Tabagismo	240 (34%)	177 (31%)	63 (43%)	0,005
Dor precordial	165 (23%)	85 (15%)	80 (55%)	< 0,001
Acometimento aórtico	291 (41%)	206 (36%)	85 (59%)	< 0,001
Acometimento mitral	302 (42%)	249 (44%)	53 (37%)	0,109
Acometimento aórtico e mitral	109 (15%)	102 (18%)	7 (5%)	< 0,001
Revascularização miocárdica	139 (20%)	17 (3%)	122 (84%)	< 0,001

Valores expressos como média $\pm$ DP ou n (%). DAC: doença arterial coronariana. Diferenças com valor de $p < 0,05$ consideradas estatisticamente significativas. O teste T foi utilizado para a variável idade e o teste qui-quadrado para as demais variáveis.

Na análise multivariada, foram mantidas as variáveis que na análise univariada apresentaram associação com DAC obstrutiva, como fatores de risco ateroscleróticos tradicionais (idade, sexo, hipertensão arterial, diabetes *mellitus*, dislipidemia, história familiar e história de tabagismo) além do acometimento aórtico que apresentou significância estatística. Idade ($p < 0,001$), história familiar de DAC ($p < 0,001$) e angina ($p < 0,001$) foram preditores independentes de lesão coronariana obstrutiva. Acometimento aórtico não apresentou associação relevante após ajuste pelos demais fatores de risco. A análise multivariada é representada na Tabela 2.

Um modelo logístico preditivo para DAC obstrutiva foi criado a partir do grau de correlação das variáveis preditoras independentes e estatisticamente significativas, além dos fatores de risco tradicionais, que mesmo sem significância estatística na última análise, compuseram o modelo, uma vez que esses já estão comprovadamente associadas a DAC. O modelo logístico é representado pela equação a seguir:

Logito (DAC) = $- 6,872 + (0,257 \times \text{sexo masculino}) + (0,066 \times \text{idade}) + (1,344 \times \text{dor precordial}) + (0,369 \times \text{hipertensão}) + (0,404 \times \text{diabetes}) + (0,445 \times \text{dislipidemia}) + (0,297 \times \text{tabagismo}) + (0,885 \times \text{história familiar DAC})$

Para facilitar o uso clínico, foi desenvolvido um escore aditivo de pontos, uma simplificação da regressão logística, onde uma pontuação é atribuída ao paciente de acordo com suas características clínicas. Deverá ser acrescido 1 ponto a cada 5 anos de vida completos (a partir da idade zero), 1 ponto a cada fator de risco tradicional (homem, hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes *mellitus* e tabagismo), 2 pontos pela história familiar de DAC e 4 pontos pela dor precordial, conforme representado na Tabela 3.

Consideramos com baixa probabilidade pré-teste os pacientes que não ultrapassaram os 10 pontos (probabilidade pré-teste estimada inferior a 5%) e com alta probabilidade pré-teste, os que ultrapassaram os 17 pontos (probabilidade pré-teste estimada superior a 30%). Pacientes com pontuação entre 11 e 16 compuseram o grupo intermediário (probabilidade pré-teste estimada entre 5% e 30%).

O modelo apresentou ótima correlação entre a probabilidade pré-teste estimada e a prevalência de DAC obstrutiva encontrada na nossa população, conforme representado na Tabela 4.

Para testar a calibração do modelo preditivo, foi aplicada regressão linear correlacionando a probabilidade pré-teste estimada (agrupada em decis com probabilidade crescente de DAC obstrutiva e composta por aproximadamente 72 pacientes por decil) com a prevalência observada na coorte derivação. Houve uma correlação positiva e significativa entre a probabilidade estimada e a prevalência de DAC obstrutiva observada ($R^2 = 0,98$), comprovando a capacidade preditiva do modelo, representada na inclinação da reta de 0,9954 (próxima a 1,0), corroborando que não há subestimação ou superestimação do modelo testado (Figura 1).

O modelo logístico e o modelo aditivo simples apresentaram excelente acurácia na previsão de DAC obstrutiva na coorte derivação e foram representadas pela área sob a curva ROC de 0,848 (IC95%: 0,817-0,879) e de 0,844 (IC95%: 0,812-0,875), respectivamente (Figura 2).

Para validar os modelos desenvolvidos, utilizamos dados de uma população diferente, composta por 294 pacientes adultos de uma outra instituição terciária de referência em cirurgias cardíacas, com valvulopatias primárias e candidatos à CRV, no período de 1999 a 2005. Também apresentavam as variáveis clínicas e angiográficas pré-operatórias elegíveis ao estudo.

Nessa coorte validação, assim como nossos achados, os pacientes com DAC obstrutiva tinham maior idade, maior prevalência de sexo masculino e fatores de risco tradicionais. A ocorrência de angina foi significativamente maior no grupo com DAC (Tabela 5).

Tanto o modelo logístico quanto o modelo aditivo simples apresentaram excelente e semelhante acurácia na previsão de DAC obstrutiva na coorte validação, demonstrados pela área sob a curva ROC de 0,877 (IC95%: 0,830-0,923) e de 0,882 (IC95%: 0,836-0,927), respectivamente (Figura 2).

Tabela 2 – Análise univariada e multivariada dos fatores de risco para DAC obstrutiva

Variáveis	Análise univariada		Análise multivariada	
	Odds Ratio (IC95%)	p	Odds Ratio (IC95%)	p
Idade	1,08 (1,06 - 1,10)	< 0,001	1,06 (1,04 - 1,09)	< 0,001
Dor precordial	6,97 (4,67 - 10,41)	< 0,001	3,83 (2,44 - 6,01)	< 0,001
História familiar	3,29 (2,15 - 5,03)	< 0,001	2,42 (1,46 - 3,99)	0,001
Sexo masculino	1,56 (1,08 - 2,25)	0,17	1,29 (0,83 - 2,01)	0,255
Dislipidemia	2,95 (2,0 - 4,35)	< 0,001	1,56 (0,99 - 2,44)	0,051
Tabagismo	1,69 (1,16 - 2,45)	0,006	1,34 (0,85 - 2,11)	0,198
Diabetes <i>mellitus</i>	3,67 (2,32 - 5,79)	< 0,001	1,49 (0,87 - 2,57)	0,142
Hipertensão arterial	3,87 (2,29 - 6,53)	< 0,001	1,44 (0,79 - 2,62)	0,225
Acometimento valvar aórtica	2,48 (1,71 - 2,60)	< 0,001	0,96 (0,60 - 1,53)	0,88
Acometimento valvar mitral	0,73 (0,50 - 1,07)	0,110	-	-

Regressão logística univariada e multivariada. Diferenças com valor de $p < 0,05$ consideradas estatisticamente significativas.

Discussão

Na nossa coorte, a prevalência observada de DAC obstrutiva foi de 20%, que é menor que a de coortes de países desenvolvidos^{8,9} e semelhante à de populações de países em desenvolvimento.¹⁵⁻¹⁹ DAC obstrutiva em menores

de 50 anos foi de 3,3%, dados semelhantes aos de outros estudos brasileiros. Sampaio et al. encontraram prevalência de 3,42% em amostra de 3736 pacientes com média de idade de 43,7 anos.¹² Kruczan et al.,¹¹ demonstraram prevalência global de DAC obstrutiva de 15,9%, sendo 6% nos pacientes com idade inferior a 50 anos.

Os pacientes com DAC obstrutiva eram mais velhos, tiveram maior prevalência de pacientes do sexo masculino, de fatores de risco tradicionais e de dor precordial.

Houve associação univariada entre os fatores de risco ateroscleróticos, dor precordial e história familiar, além do acometimento aórtico. No entanto, na análise multivariada, não houve associação independente entre a válvula disfuncional e DAC obstrutiva, corroborando achados já descritos na literatura,³ e por isso não foi incluída no modelo logístico. Da mesma forma, a etiologia da valvulopatia não apresenta associação independente com DAC,¹¹ e sim com outros fatores de risco agregados.

Na população geral, calculadoras para predição e estratificação de DAC são amplamente utilizadas, e apenas os pacientes com alta probabilidade, sem resposta ao

Tabela 3 – Escore aditivo simplificado de predição de DAC obstrutiva

Variável	Escore
Idade	1 ponto a cada 5 anos
Sexo masculino	1 ponto
Hipertensão arterial	1 ponto
Diabetes mellitus	1 ponto
Dislipidemia	1 ponto
Tabagismo	1 ponto
História familiar de DAC	2 pontos
Dor precordial	4 pontos

DAC: doença arterial coronariana.

Tabela 4 – Prevalência de DAC obstrutiva por categorias de probabilidade pré-teste estimada

Categorias	Escore	Probabilidade pré-teste estimada	Prevalência DAC obstrutiva observada
Baixa probabilidade	0-10	< 5%	2%
Intermediária probabilidade	11-16	5 - 30%	12%
Alta probabilidade	17 ou mais	> 30%	49%

DAC: doença arterial coronariana.

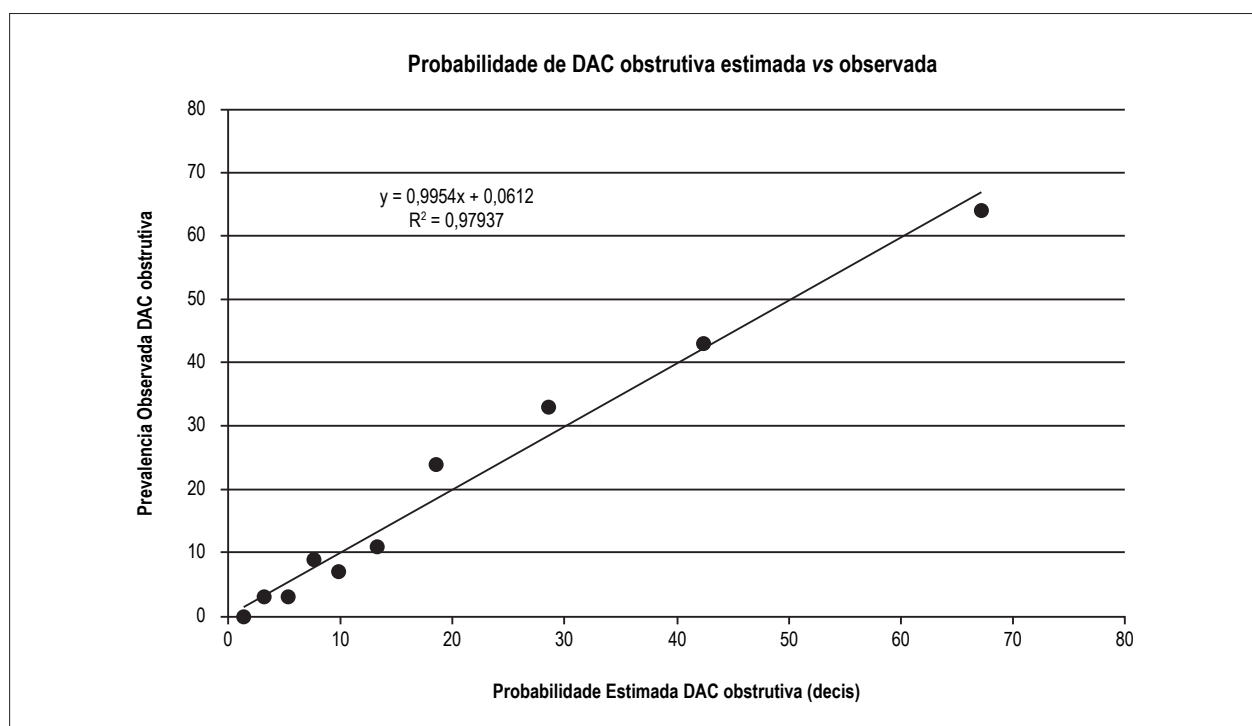


Figura 1 – Calibração do modelo preditivo.

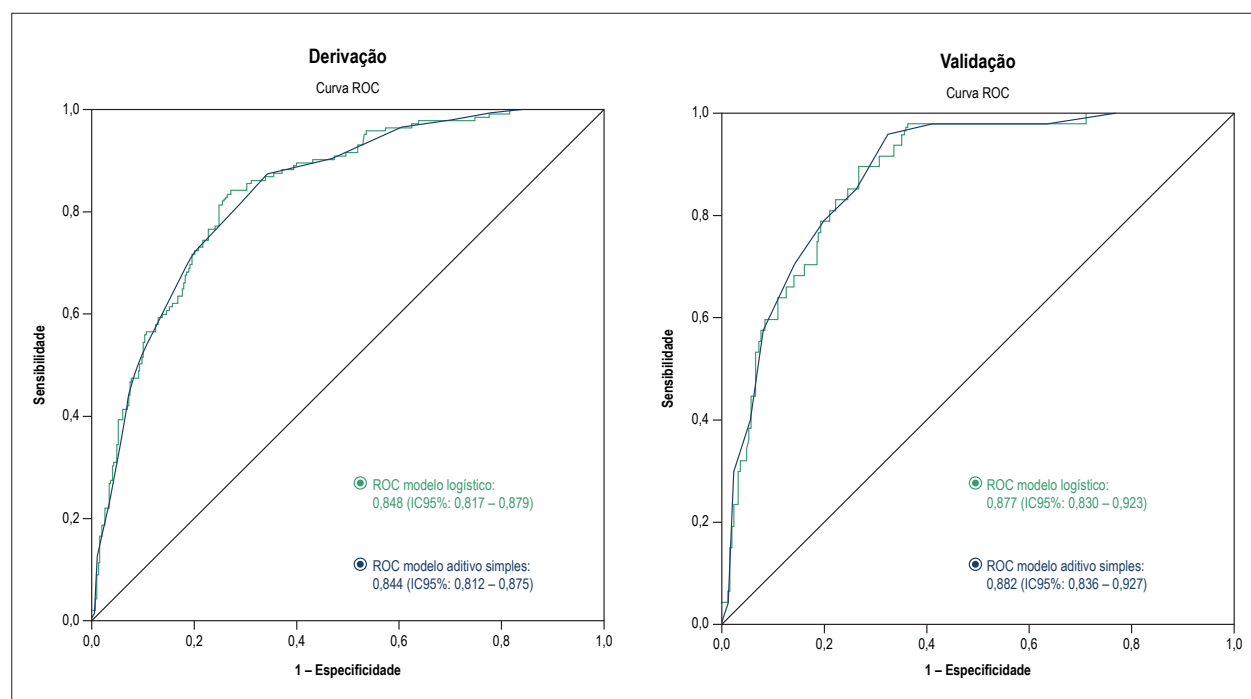


Figura 2 – Comparação das curvas ROC nos modelos logístico e aditivo simples nas coortes derivação e validação.

Tabela 5 – Características clínicas da coorte validação

Variáveis	Coorte	Sem DAC	Com DAC	Valor de p
	n = 294	n = 247 (84%)	n = 47 (16%)	
Idade	56 (±11)	52 (±10)	66 (±10)	< 0,001
Sexo masculino	139 (47%)	106 (43%)	33 (70%)	0,002
Diabetes mellitus	24 (8%)	11 (4%)	13 (28%)	< 0,001
Hipertensão arterial	122 (41%)	90 (36%)	32 (68%)	< 0,001
Dislipidemia	35 (12%)	22 (9%)	13 (28%)	0,003
História familiar DAC	142 (48%)	115 (46%)	27 (57%)	0,39
Tabagismo	145 (49%)	116 (47%)	29 (62%)	0,18
Dor precordial	125 (42,5%)	85 (35%)	39 (83%)	< 0,001
Reparo aórtico	104 (35%)	61 (59%)	43 (41%)	-
Reparo mitral	161 (55%)	149 (93%)	12 (7%)	-
Reparo aórtico e mitral	29 (10%)	25 (86%)	4 (14%)	-

Valores expressos como média ± DP ou n (%). DAC: doença arterial coronariana. Diferenças com valor de $p < 0,05$ consideradas estatisticamente significativas. O teste T foi utilizado para a variável idade e o teste qui-quadrado para as demais variáveis.

tratamento clínico ou com testes com alterações de alto risco, são referenciados à estratificação invasiva, estando a maioria dos pacientes, com probabilidade pré-teste baixa ou intermediária, apta a estratificação não invasiva.¹⁴

A probabilidade pré-teste para DAC obstrutiva é mais frequentemente calculada através do escore descrito na década de 70 por Diamond e Forrester,²⁰ que utilizaram estimativas de estudos de autópsias e estudos transversais de população americana. Embora seja limitado e não

contemple outros fatores de risco cardiovascular descritos, esse escore ainda é extensivamente utilizado e continua respaldado pelas diretrizes. Demonstrou-se que esse modelo utilizado atualmente superestima a probabilidade de DAC e poderia ser atualizado.^{21,22}

Nos pacientes com doença valvar não há uma calculadora específica que seja utilizada para estimar DAC obstrutiva e assim conduzir o pré-operatório de acordo com sua probabilidade calculada.

A diretriz da AHA/ACC considera a realização da ATCC como forma de exclusão de DAC obstrutiva sem a necessidade de ACI para pacientes com baixa ou intermediária probabilidade pré-teste calculada pelos critérios de Diamond e Forrester, reservando os pacientes de maior probabilidade de DAC à estratificação invasiva.¹³

Nos últimos anos, com a disseminação da ATCC na estratificação de DAC da população geral, vários estudos testaram o seu desempenho. Uma meta-análise, que reuniu 1107 pacientes e 12851 segmentos coronarianos, validou a ATCC como uma alternativa segura à ACI no pré-operatório de pacientes valvares.²³ Em outro estudo de pré-operatório valvar, a estratégia de estratificação pela ATCC nos pacientes com probabilidade pré-teste baixa ou intermediária previu uma redução significativa de custos, uma vez que 28% da sua coorte não precisaria de ACI.⁴ Além disso, um estudo europeu de 2012 destacou a importância de se ter uma estratégia pré-operatória, não só por ser uma alternativa de diagnóstico mais confortável para o paciente, como também mais econômica do que a estratégia convencional.²⁴

Apesar de a ACI ser padrão-ouro para diagnóstico de lesões obstrutivas, é um método invasivo não isento de complicações, incluindo óbito, eventos vasculares (sangramentos, hematomas e oclusões arteriais), neurológicos (isquêmicos e hemorrágicos) e cardíacos (arritmias, perfurações, dissecções, revascularizações, infartos, insuficiência cardíaca e choque cardiogênico).²⁵⁻²⁷ Em estudo brasileiro com 1916 pacientes, foram relatadas 190 (10,4%) complicações em 175 pacientes.²⁷ Registro abrangendo 85% dos laboratórios de hemodinâmica dos EUA incluiu 1.091.557 pacientes, e as complicações foram observadas em 1,35% (14.736 pacientes), com mortalidade intra-hospitalar relacionada ao procedimento de 0,72%.²⁸

Com o objetivo de traduzir esses dados em ferramentas futuras de utilização clínica, elaborou-se uma proposta de avaliação pré-operatória dos pacientes direcionados à cirurgia valvar primária adquirida e aplicada na coorte derivação.

Desenvolvemos um escore simplificado e de fácil utilização para estratificar o paciente, e assim direcionar a uma melhor estratégia pré-operatória. Utilizando apenas dados clínicos, como idade, sexo, dor precordial e presença ou ausência de fatores de risco aterosclerótico, é possível calcular a probabilidade pré-teste de DAC obstrutiva na beira do leito com relativa simplicidade. A calculadora desenvolvida neste estudo está disponível no site <https://connect.calcapp.net/?app=5tcj4a> e pode ser utilizada em aparelhos multifuncionais.

Para ilustrar uma proposta de utilização dessa ferramenta na avaliação do paciente em pré-operatório, criamos arbitrariamente três categorias de probabilidade pré-teste estimada de DAC obstrutiva: baixa, quando abaixo de 5%; intermediária, entre 5% e 30%; e alta, acima de 30%.

Consideramos que um paciente com uma pontuação inferior a 17 (categoria de probabilidade baixa ou intermediária) seja estratificado de forma conservadora, com ATCC, ou até mesmo direcionando à cirurgia valvar sem estratificação adicional, se a probabilidade é baixa, reservando a ACI para os aqueles com alta probabilidade pré-teste ou com ATCC positiva para DAC obstrutiva (Figura 3).

Simulando a utilização da estratégia proposta pela diretriz da AHA/ACC na nossa coorte, empregando a ATCC na avaliação de DAC nos pacientes de baixa e intermediária probabilidade pré-teste, conseguiríamos redução de 82% das ACI nos pacientes desses grupos, com uma redução total de 57% em toda a coorte. Essa estratégia apresenta uma sensibilidade de 99% e especificidade de 90%, utilizando

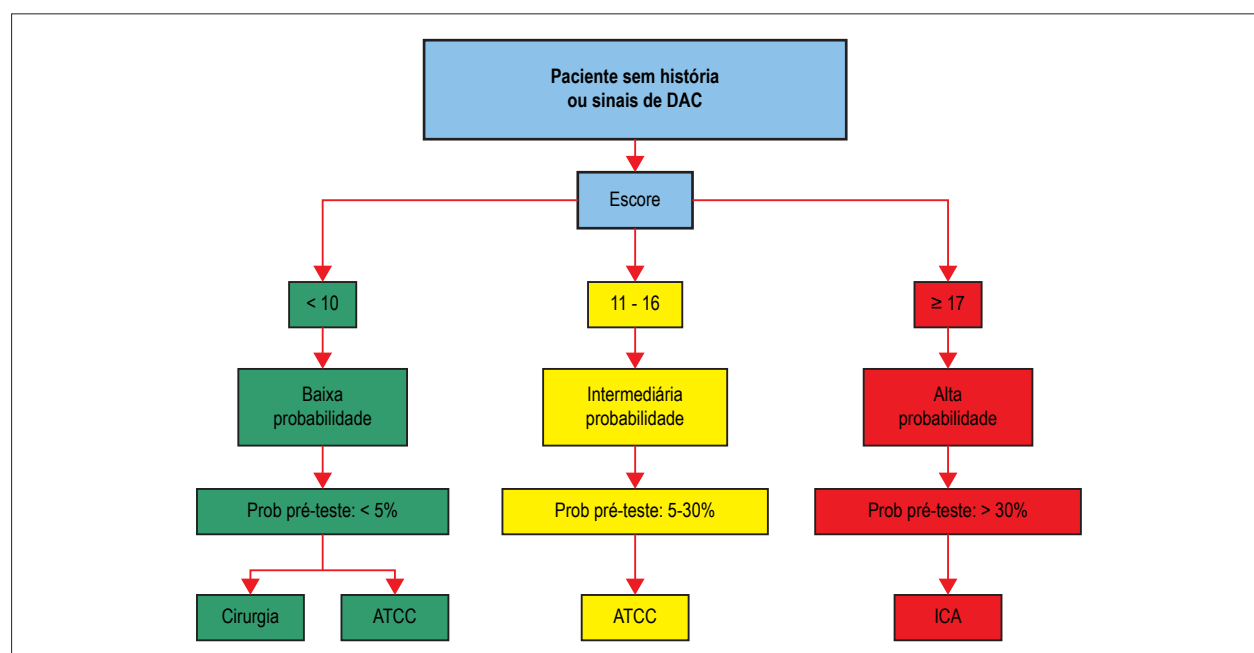


Figura 3 – Estratégia pré-operatória de acordo com a utilização do escore aditivo simples e probabilidade pré-teste estimada.

Artigo Original

dados da acurácia da ATCC nos pacientes valvares.²³ Considerando a taxa de complicações da ACI referidas em nosso meio,^{27,28} evitaríamos 40 (redução de 57%) complicações relacionadas ao procedimento.

Adotando uma estratégia ainda mais conservadora, com os pacientes de baixa probabilidade direcionados a cirurgia sem nenhum teste pré-operatório adicional e a ATCC para avaliação de DAC em pacientes de intermediária probabilidade, teríamos uma redução de 60% das ACI, com sensibilidade de 98% e especificidade de 94%, além de uma redução de 61% das complicações pela ACI, em nossa população.

Tal estratégia conservadora poderia levar a uma falta de diagnóstico inferior a 5% (inferior a 2% em nossa coorte), o que não necessariamente seria expor o paciente a um maior risco, visto que o próprio cateterismo cardíaco não é um exame isento de complicações graves e até hoje não está claramente estabelecido que a cirurgia de revascularização miocárdica combinada ao reparo valvar influa de maneira significativa no prognóstico dos pacientes. Além do mais, complicações isquêmicas nos pacientes com DAC que não foram revascularizados durante a troca valvar são infrequentes.^{9,29} Em nosso meio, somente a cirurgia de revascularização miocárdica tem mortalidade de 4,8% a 8,3%,^{30,31} observando-se mortalidade até três vezes superior quando realizada a cirurgia combinada.³¹

É importante lembrar que escores preditivos de uso clínico são ferramentas secundárias na propedêutica e não devem substituir a história clínica atual e pregressa, o exame físico e os exames complementares prévios. Pacientes com história de DAC prévia, disfunção ventricular esquerda, testes com evidência de isquemia miocárdica, ou que apresentem qualquer outro exame ou sinais de aterosclerose em outros territórios (como pulsos de membros inferiores diminuídos, endurecimento arterial e aneurisma abdominal), que aumentam a probabilidade de DAC,¹⁴ devem ser tratados de forma individualizada.

As conclusões deste trabalho devem ser interpretadas dentro do contexto de suas limitações. Este estudo foi uma análise retrospectiva com base numa coorte de um único centro de referência terciário, porém validade em outra coorte independente de outro centro terciário de referência em cirurgias cardíacas. Não puderam ser avaliadas a história

pregressa de DAC e a disfunção ventricular esquerda, porém esses pacientes já são direcionados à ACI por recomendação de diretrizes.¹ Não foi possível também determinar o tipo de disfunção da válvula (estenótica *versus* regurgitativa) e nem sua etiologia (degenerativa, infecciosa ou inflamatória), porém nenhum desses fatores foi preditor independente de DAC em revisão de estudos publicados em populações semelhantes.

Conclusões

É possível estimar DAC obstrutiva a partir de dados clínicos de pacientes adultos candidatos a cirurgia de reparo valvar, com utilização de escore simples, acurado, calibrado e validado, de fácil aplicação na prática clínica.

Estabelecer um fluxograma pré-operatório a partir da utilização de escore preditivo de DAC obstrutiva e definição de grupo de probabilidade pré-teste poderá ser uma estratégia mais cômoda e segura para o paciente, evitando a indicação indiscriminada de procedimentos desnecessários e invasivos, principalmente nos grupos de menor probabilidade de DAC obstrutiva.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise e interpretação dos dados, Análise estatística: Cazelli JG, Camargo GC, Gottlieb I; Obtenção de dados: Cazelli JG, Kruczan DD, Weksler C, Felipe AR, Gottlieb I; Redação do manuscrito: Cazelli JG, Gottlieb I; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Cazelli JG, Camargo GC, Kruczan DD, Weksler C, Gottlieb I.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de José Guilherme Cazelli pelo Instituto Nacional de Cardiologia (INC-MS).

Referências

1. Tarasoutchi F, Montera MW, Grinberg M, Barbosa MR, Piñeiro DJ, Sánchez CRM, et al. Diretriz Brasileira de Valvopatias - SBC 2011/ I Diretriz Interamericana de Valvopatias - SIAC 2011. Arq Bras Cardiol. 2011;97(5):01–67. PMID:22286365
2. Chobadi R, Wurzel M, Teplitsky I, Menkes H, Tamari I. Coronary artery disease in patients 35 years of age or older with valvular aortic stenosis. Am J Cardiol. 1989;64(12):811–2. PMID:2801537
3. Lin SS, Lauer MS, Asher CR, Cosgrove DM, Blackstone E, Thomas JD, et al. Prediction of coronary artery disease in patients undergoing operations for mitral valve degeneration. J Thorac Cardiovasc Surg. 2001;121(5):894–901. DOI: 10.1067/mtc.2001.112463
4. Lappé JM, Grodin JL, Wu Y, Bott-Silverman C, Cho L. Prevalence and Prediction of Obstructive Coronary Artery Disease in Patients Referred for Valvular Heart Surgery. Am J Cardiol. 2015;116(2):280–5. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.03.063.
5. Soler-Soler J, Galve E. Worldwide perspective of valve disease. Heart Br Card Soc. 2000;83(6):721–5. PMID:10814642.
6. Iung B, Vahanian A. Epidemiology of acquired valvular heart disease. Can J Cardiol. 2014;30(9):962–70. doi: 10.1016/j.cjca.2014.03.022.
7. Ribeiro GS, Tartof SY, Oliveira DWS, Guedes ACS, Reis MC, Riley LW, et al. Surgery for Valvular Heart Disease: A Population-Based Study in a Brazilian Urban Center. PLoS ONE [Internet]. 2012 May 29 [cited 2016 Jul 14];7(5).

- Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3362603/>
doi: 10.1371/journal.pone.0037855.
8. Enriquez-Sarano M, Klodas E, Garratt KN, Bailey KR, Tajik AJ, Holmes DR. Secular trends in coronary atherosclerosis--analysis in patients with valvular regurgitation. *N Engl J Med.* 1996;335(5):316-22. doi: 10.1371/journal.pone.0037855.
 9. Fournier JA, Sanchez-Gonzalez A, Cortacero JA, Martinez A. Estudio angiográfico prospectivo de la enfermedad arterial coronaria en pacientes con patología valvular crónica severa. *Rev Esp Cardiol.* 1998;41:462-6.
 10. Iung B, Vahanian A. Epidemiology of valvular heart disease in the adult. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8(3):162-72. doi: 10.1038/nrcardio.2010.202.
 11. Kruczan DD, Silva NA de S e, Pereira B de B, Romão VA, Correa Filho WB, Morales FEC. Coronary artery disease in patients with rheumatic and non-rheumatic valvular heart disease treated at a public hospital in Rio de Janeiro. *Arq Bras Cardiol.* 2008;90(3):197-203. doi: 10.1038/nrcardio.2010.202
 12. Sampaio RO, Jonke VM, Falcão JL, Falcão S, Spina GS, Tarasoutchi F, et al. Prevalence of coronary artery disease and preoperative assessment in patients with valvopathy. *Arq Bras Cardiol.* 2008;91(3):183-6, 200-4. PMID:18853061.
 13. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014;129(23):e521-643. doi: 10.1161/CIR.0000000000000031
 14. Cesar LA, Ferreira JF, Armaganijan D, Gowdak LH, Mansur AP, Bodanese LC, et al. Guideline for Stable Coronary Artery Disease. *Arq Bras Cardiol.* 2014;103(2):01-59. PMID:25410086
 15. Li S-C, Liao X-W, Li L, Zhang L-M, Xu Z-Y. Prediction of significant coronary artery disease in patients undergoing operations for rheumatic mitral valve disease. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* 2012;41(1):82-6. doi: 10.1016/j.ejcts.2011.04.018.
 16. Manjunath CN, Agarwal A, Bhat P, Ravindranath KS, Ananthakrishna R, Ravindran R, et al. Coronary artery disease in patients undergoing cardiac surgery for non-coronary lesions in a tertiary care centre. *Indian Heart J.* 2014;66(1):52-6doi: 10.1016/j.ihj.2013.12.014.
 17. Emren ZY, Emren SV, Kılıçaslan B, Solmaz H, Susam İ, Sayın A, et al. Evaluation of the prevalence of coronary artery disease in patients with valvular heart disease. *J Cardiothorac Surg.* 2014;9:153. doi: 10.1186/s13019-014-0153-1.
 18. Yan T, Zhang G, Li B, Han L, Zang J, Li L, et al. Prediction of coronary artery disease in patients undergoing operations for rheumatic aortic valve disease. *Clin Cardiol.* 2012;35(11):707-11. doi: 10.1002/clc.22033.
 19. Munoz San José JC, de la Fuente Galán L, Garcimartín Cerrón I, de la Torre Carpenter M, Bermejo García J, et al. Coronariografía preoperatoria en pacientes valvulares. Criterios de indicación en una determinada población. *Rev Esp Cardiol.* 1997;50(7):467-73. PMID:9304173.
 20. 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. DOI:10.1056/NEJM197906143002402.
 21. Genders TSS, Steyerberg EW, Alkadhi H, Leschka S, Desbiolles L, Nieman K, et al. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. *Eur Heart J.* 2011; 32(11):1316-30. doi: 10.1093/eurheartj/ehr014.
 22. Yang Y, Chen L, Yam Y, Achenbach S, Al-Mallah M, Berman DS, et al. A Clinical Model to Identify Patients With High-Risk Coronary Artery Disease. *JACC Cardiovasc Imaging [Internet].* 2016 Jun 22 [cited 2016 Jul 25]; jcmg.2014.11.015.
 23. Opolski MP, Staruch AD, Jakubczyk M, Min JK, Gransar H, Staruch M, et al. CT Angiography for the Detection of Coronary Artery Stenoses in Patients Referred for Cardiac Valve SurgerySystematic Review and Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging [Internet].* 2016 Jun 22 [cited 2016 Jul 25]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2015.09.028>
 24. Catalán P, Callejo D, Blasco JA. Cost-effectiveness analysis of 64-slice computed tomography vs. cardiac catheterization to rule out coronary artery disease before non-coronary cardiovascular surgery. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging.* 2013;14(2):149-57. doi: 10.1093/ehjci/jes121
 25. Chandrasekar B, Doucet S, Bilodeau L, Crepeau J, deGuise P, Gregoire J, et al. Complications of cardiac catheterization in the current era: a single-center experience. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv.* 2001;52(3):289-95. Doi: 10.1002/ccd.1067.
 26. West R, Ellis G, Brooks N. Complications of diagnostic cardiac catheterisation: results from a confidential inquiry into cardiac catheter complications. *Heart.* 2006;92(6):810-4. DOI: 10.1136/hrt.2005.073890
 27. Rossato G, Quadros AS de, Sarmento-Leite R, Gottschall CAM. Analysis of in-hospital complications related to cardiac catheterization. *Rev Bras Cardiol Invasiva.* 2007;15(1):44-51.Doi: 10.1590/52179-8397200/000100010.
 28. Dehmer GJ, Weaver D, Roe MT, Milford-Beland S, Fitzgerald S, Hermann A, et al. A contemporary view of diagnostic cardiac catheterization and percutaneous coronary intervention in the United States: a report from the CathPCI Registry of the National Cardiovascular Data Registry, 2010 through June 2011. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(20):2017-31. doi: 10.1016/j.jacc.2012.08.966.
 29. Bonow RO, Kent KM, Rosing DR, Lipson LC, Borer JS, McIntosh CL, et al. Aortic valve replacement without myocardial revascularization in patients with combined aortic valvular and coronary artery disease. *Circulation.* 1981;63(2):243-51. PMID:6778624.
 30. Lisboa LAF, Moreira LFP, Mejia OV, Dallan LAO, Pomerantzeff PMA, Costa R, et al. Evolution of cardiovascular surgery at the Instituto do Coração: analysis of 71,305 surgeries. *Arq Bras Cardiol.* 2010;94(2):174-81. PMID:20428610.
 31. Monteiro GM, Moreira DM. Mortalidade em cirurgias cardíacas em Hospital Terciário do Sul do Brasil. *Int J Cardiovasc Sci.* 2015;28(3):200-5.Doi: 10.5935/2359-4802.20150029.

Capacidade Funcional na Cardiopatia Congênita: Revisão Sistemática e Metanálise

Functional Capacity in Congenital Heart Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis

Camila Wohlgemuth Schaan,^{1,2} Aline Chagastelles Pinto de Macedo,^{1,3} Graciele Sbruzzi,^{2,4} Daniel Umpierre,^{2,4} Beatriz D. Schaan,^{2,4} Lucia Campos Pellanda^{1,3}

Instituto de Cardiologia - Fundação Universitária de Cardiologia;¹ Hospital de Clínicas de Porto Alegre;² Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSA);³ Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS);⁴ Porto Alegre, RS – Brasil

Resumo

Fundamento: Crianças e adolescentes com cardiopatia congênita frequentemente apresentam alterações na sua capacidade de exercício que pode ser avaliada através de vários testes funcionais.

Objetivo: Avaliar a capacidade funcional de crianças e adolescentes com cardiopatias congênitas (CC) através de revisão sistemática e metanálise.

Métodos: A revisão incluiu estudos observacionais, dados da primeira avaliação de ensaios clínicos randomizados ou acompanhamento após ensaios clínicos que avaliaram a capacidade funcional através teste de exercício cardiopulmonar, teste ergométrico, teste de caminhada de seis minutos ou teste do degrau em crianças e adolescentes. Foram incluídos indivíduos com CC, idade entre seis e 18 anos e seus controles saudáveis. A avaliação quantitativa foi realizada por metanálise, comparando o consumo máximo de oxigênio (VO₂max) entre crianças e adolescentes com CC e seus pares saudáveis.

Resultados: Vinte e cinco dos 2.683 estudos identificados na pesquisa atenderam aos critérios de inclusão. A medida do VO₂max mostrou que os pacientes com CC apresentaram uma diminuição de 9,31 ml/Kg/min (IC 95%: -12,48 a -6,13; I², 94,3%, P para heterogeneidade < 0,001) em comparação ao grupo controle. A metanálise dos dados de frequência cardíaca máxima (FCM) alcançada durante o teste de exercício cardiopulmonar e teste ergométrico, avaliado por 18 estudos, mostrou um valor de -15,14 bpm (IC 95%: -20,97 a -9,31; I², 94,3%, P para heterogeneidade < 0,001) em comparação ao grupo controle.

Conclusão: Crianças e adolescentes com CC apresentam menor VO₂max e FCM em relação a controles saudáveis. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(4):357-367)

Palavras-chave: Cardiopatias Congênitas; Criança; Adolescente; Tolerância ao Exercício; Revisão, Metanálise.

Abstract

Background: Children and adolescents with congenital heart disease often have alterations in their exercise capacity that can be evaluated by various functional testing.

Objective: To evaluate the functional capacity of children and adolescents with congenital heart disease (CHD) with systematic review and meta-analyses.

Methods: The review included observational studies, data from the first evaluation of randomized clinical trials or observational follow-up periods after clinical trials which evaluated functional capacity by cardiopulmonary exercise test, stress testing, six-minute walk test or step test, in children and adolescents with CHD, aged between six and 18 years, and comparisons with healthy controls in the same age group. The quantitative assessment was performed by meta-analysis, by comparing the maximal oxygen consumption (VO₂max) of children and adolescents with CHD and respective control groups.

Results: Twenty-five of 2,683 studies identified in the search met the inclusion criteria. The VO₂max measurement showed that patients with CHD have a decrease of 9.31 ml/Kg/min (95% CI. -12.48 to -6.13; I², 94.3%, P for heterogeneity < 0.001) compared with the control group. The meta-analysis of the data of maximum heart rate (HR) reached during cardiopulmonary test and stress testing, retrieved from 18 studies, showed a HR value of -15.14 bpm (95% CI. -20.97 to -9.31; I², 94.3%, P for heterogeneity < 0.001) compared with the control group.

Conclusion: Children and adolescents with CHD have lower VO₂max and HR compared to controls. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(4):357-367)

Keywords: Heart Defects, Congenital; Child; Adolescent; Exercise Tolerance; Review; Meta-Analysis.

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

Correspondência: Camila Wohlgemuth Schaan •

Rua Eva Laci Camargo Martins, n°. 40. CEP 91260-080, Porto Alegre, RS – Brasil

E-mail: camilawschaan@gmail.com

Artigo recebido em 19/09/2016, revisado em 17/02/2017, aceito em 09/03/2017

DOI: 10.5935/abc.20170125

Introdução

Crianças com cardiopatia congênita (CC) frequentemente tem estilo de vida sedentário, que pode ser reflexo de limitações psicológicas inerentes à doença, além da superproteção dos pais.¹ Isto pode resultar na manutenção desse padrão durante a vida adulta, podendo culminar em risco aumentado para doenças cardíacas adquiridas.¹ Em crianças orientadas a não realizar atividade física, observa-se um aumento no risco de sobrepeso (RR, 2,51; IC 95%: 1,24-3,52) e obesidade (RR, 6,14; IC a 95%, 2,54-8,82) a longo prazo.²

A capacidade funcional pode indicar disfunção cardiovascular, pulmonar ou motora. Em crianças com doença crônica, o consumo máximo de oxigênio ($\text{VO}_2\text{máx}$) pode prever diversos desfechos, como por exemplo, a maior aptidão aeróbica está associada a uma redução de risco de quase 10% na hospitalização de crianças com fibrose cística.³ A avaliação da capacidade funcional em pacientes com doença cardíaca é um importante instrumento clínico para o diagnóstico, quantificação dos sintomas, prognóstico e avaliação da resposta ao tratamento.⁴ Vários testes estão disponíveis para determinar a capacidade funcional,⁵ mas em crianças e adolescentes as informações obtidas podem ser diferentes das observadas em adultos, devido as diferenças nas respostas fisiológicas e metabólicas ao estresse. As crianças apresentam respostas cronotrópicas maiores e inotrópicas menores durante o esforço máximo.⁵ Além disso, as informações dos testes não são padronizadas em termos de valores, o que limita a comparação de diferentes estudos.

A capacidade funcional varia de acordo com o tipo de CC, resultado cirúrgico, idade e sexo do paciente. Os pacientes com reparo incompleto de seu defeito cardíaco apresentam menor capacidade de exercício e ventilação máxima em comparação a pacientes que realizaram o reparo completo.⁶ A maioria dos estudos publicados tem um pequeno tamanho de amostra e inclui crianças, adolescentes e adultos com ampla faixa etária.⁷ Assim, o presente estudo objetivou revisar sistematicamente a literatura para sumarizar a capacidade funcional de crianças e adolescentes com CC, através de uma metanálise de estudos observacionais.

Métodos

Critérios de elegibilidade

Esta revisão incluiu estudos observacionais (estudos de coorte, estudos transversais ou casos-controles), dados da primeira avaliação de estudos clínicos randomizados ou não ou períodos de acompanhamento observacional após estudos clínicos, nos quais a amostra foi constituída por crianças e adolescentes com CC, com idade entre seis e 18 anos comparadas a controles saudáveis. Outra condição para a inclusão dos estudos foi a avaliação da capacidade funcional por meio do teste ergoespirométrico, teste ergométrico, teste de caminhada de seis minutos (TC6) ou teste do degrau.

Foram incluídos apenas estudos publicados em inglês. Além disso, foram considerados apenas aqueles publicados

após 1980, uma vez que os métodos de avaliação da capacidade funcional não eram padronizados antes desse período.

Estratégia de busca e seleção dos estudos

Os seguintes bancos de dados eletrônicos foram pesquisados até a data de junho de 2015: MEDLINE (acessado através do Pubmed), *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (Cochrane Central) e EMBASE. Além disso, as referências de estudos publicados também foram pesquisadas manualmente. Estudos em duplicata foram excluídos na primeira etapa de seleção dos artigos. Os termos MeSH e estratégia de busca estão apresentados no Box 1 (Material Suplementar).

Todos os títulos e resumos dos artigos identificados na estratégia de busca foram avaliados em duplicata por investigadores independentes (C.W.S e A.C.). Todos os artigos dos quais os resumos não forneciam informações suficientes sobre os critérios de inclusão e exclusão foram selecionados para avaliação em texto integral. Na segunda fase, os mesmos revisores avaliaram de forma independente esses artigos pelo texto completo e fizeram sua seleção de acordo com os critérios de elegibilidade. Quaisquer desacordos entre os revisores foram resolvidos por consenso e, em casos de desacordo persistente, um terceiro revisor (G.S.) avaliou as publicações.

Extração de dados

Os dados foram extraídos de forma independente por dois revisores (C.W.S e A.C.), utilizando tabela padronizada que compreendeu: descrição das intervenções e resultados. Desacordos foram resolvidos por consenso ou por um terceiro revisor (G.S.).

Para quantificar possíveis diferenças na capacidade funcional, foram considerados desfechos primários o $\text{VO}_2\text{máx}$ e a distância percorrida no TC6. Além disso, a frequência cardíaca máxima (FCM) e outras variáveis fisiológicas extraídas do teste de exercício cardiopulmonar (avaliação cardiovascular e análises de gases com medida direta do consumo de oxigênio), TC6 e teste ergométrico (avaliação cardiovascular em que os sintomas foram observados, pressão arterial e eletrocardiograma) também foram incluídos nas análises. As outras variáveis extraídas do teste de exercício cardiopulmonar foram o primeiro e segundo limiares ventilatórios e, a partir do teste ergométrico, extraímos a pressão arterial sistólica (PAS) máxima.

Avaliação do risco de viés

A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada por dois pesquisadores (C.W.S e A.C.), previamente treinados e qualificados. A *Escala Newcastle-Ottawa* foi utilizada para estudos de caso-controle e de coorte, enquanto estudos transversais foram avaliados com uma adaptação da mesma escala. A pontuação da qualidade metodológica dos estudos de coorte e caso-controle foi calculada em três componentes: seleção dos grupos (0-4 pontos), qualidade de ajuste para confusão (0-2 pontos) e avaliação da exposição após desfecho (0-3 pontos). A avaliação dos estudos de coorte foi utilizada para estudos quase-experimentais. Nos estudos transversais, a pontuação foi calculada em dois componentes: seleção dos grupos (0-3 pontos) e avaliação do desfecho (pontos 0-4).

Artigo de Revisão

A pontuação máxima pode ser de nove pontos para estudos de caso-controle e coorte e sete pontos para estudos transversais, o que representa alta qualidade metodológica.⁸ Desacordos entre os pesquisadores foram resolvidos por consenso e, em caso de desacordo persistente, a avaliação foi feita por um terceiro revisor (G.S.).

Análise de dados

A avaliação quantitativa dos estudos incluídos foi realizada por metanálise, comparando-se o $\text{VO}_2\text{máx}$ em relação à massa corporal de crianças e adolescentes com CC e respectivos grupos controle sem CC. As estimativas combinadas dos efeitos foram geradas através dos valores máximos obtidos nos estudos revisados e são apresentadas como diferença das médias ponderadas. A heterogeneidade estatística entre os resultados sobre a capacidade funcional dos estudos foi avaliada pelo teste Q de Cochran, com nível de significância de 0,1 e pelo teste de inconsistência I^2 , em que valores acima de 50% foram considerados indicativos de alta heterogeneidade.⁹

A heterogeneidade entre os estudos foi explorada utilizando duas estratégias. Inicialmente, cada estudo foi individualmente removido da metanálise, a fim de verificar qualquer influência particular sobre os resultados. Em segundo lugar, a influência da idade e da FCM durante o teste de esforço foi avaliada por meta-regressão univariada e um limiar de $p < 0,05$ foi utilizado para indicar significância estatística.

As análises foram realizadas utilizando o software Stata versão 11.0.

Resultados

Vinte e cinco dos 2.683 estudos identificados na pesquisa preencheram os critérios de elegibilidade e foram incluídos na análise. A Figura 1 mostra o fluxograma dos estudos desta revisão. A idade dos participantes variou de seis a 18 anos. Foram incluídos dezessete estudos transversais, três estudos quase-experimentais e cinco estudos transversais com seguimento, totalizando 770 pacientes com CC e 754 controles saudáveis.

As características dos estudos estão apresentadas na Tabela 1. A maioria dos estudos investigou crianças submetidas a correção cirúrgica para CC cianótica, tais como tetralogia de Fallot (T4F), transposição das grandes artérias (TGA) e corações univentriculares. Apenas um estudo avaliou crianças que não foram submetidas à correção cirúrgica, previamente. Considerando a avaliação da capacidade funcional, 22 estudos realizaram testes de esforço máximo (18 testes de exercício cardiopulmonar e quatro utilizaram o teste ergométrico). Além do teste de esforço máximo, Moalla et al.¹⁰ também realizaram teste submáximo através do TC6. Três estudos realizaram avaliação submáxima: 1. Hjortdal et al.¹¹ utilizaram o teste ergométrico para avaliar a capacidade funcional até 1 W/kg no cicloergômetro e, como os participantes não atingiram sua FCM com essa carga de trabalho, o teste foi considerado submáximo; 2. Reybrock et al.¹² realizaram um teste de exercício cardiopulmonar, considerando-o como um teste submáximo, uma vez que a avaliação foi realizada com uma frequência cardíaca (FC) de até 170 bpm; 3. Marcuccio et al.¹³ utilizaram o teste de exercício cardiopulmonar, mas a FCM dos participantes não foi atingida e o teste foi considerado submáximo.

A qualidade metodológica dos estudos de coorte variou de dois a sete pontos, com média de $6,0 \pm 1,8$ pontos. Para os estudos transversais, a pontuação variou de três a sete pontos, com média de $5,4 \pm 1,0$. O estudo de coorte com menor pontuação (por Pfammatter et al.¹⁴) não descreveu a origem da coorte, os métodos para avaliar desfecho e como as perdas foram controladas. Entre os estudos transversais, a publicação por Page et al.¹⁵ teve apenas três pontos, uma vez que não apresentou taxas de não-resposta e não informou sobre a representatividade da amostra, origem do grupo controle e situação desse grupo (se estava livre de doença). Entre os estudos quase-experimentais, dois tiveram quatro pontos e um recebeu cinco pontos.

Na metanálise, incluindo 17 estudos que realizaram avaliações através do teste de exercício cardiopulmonar a medida de $\text{VO}_2\text{máx}$ foi menor em $9,31 \text{ ml/kg/min}$ em pacientes com CC (IC 95%, $-12,48$ a $-6,13$; $I^2 = 94,3\%$, P para heterogeneidade $< 0,001$), em comparação com o grupo controle. Conforme mostrado na Figura 2, os estudos foram estratificados de acordo com o tipo de ergômetro utilizado para o teste máximo. Onze estudos utilizaram o cicloergômetro. Nestes estudos, a diferença entre $\text{VO}_2\text{máx}$ no grupo CC e no grupo controle foi $-9,71 \text{ ml/kg/min}$ (95% CI $-14,06$ a $-5,36$; $I^2 = 94,2\%$, P para heterogeneidade $< 0,00001$). Considerando os seis estudos que utilizaram esteira, a diferença entre $\text{VO}_2\text{máx}$ no grupo CC e o grupo controle foi $-8,58 \text{ ml/kg/min}$ (IC 95%: $-12,73$ a $-4,44$; $I^2 = 91,5\%$, P para heterogeneidade $< 0,00001$).

A metanálise do limiar anaeróbio incluiu seis estudos, mostrando que o grupo CC apresentou um limiar anaeróbio de $-4,27 \text{ mL/kg/minuto}$ (IC 95%, $-10,84$ - $2,31$; $I^2 = 97,6\%$, P para heterogeneidade $< 0,001$) em comparação com o grupo controle.

A Figura 3 mostra a metanálise da FCM alcançada durante o teste de exercício cardiopulmonar e teste ergométrico, obtido de 18 estudos. O grupo CC apresentou FC de $-15,14 \text{ bpm}$ (IC 95%, $-20,97$ a $-9,31$; $I^2 = 94,3\%$, P para heterogeneidade $< 0,001$) em comparação com o grupo controle.

Considerando a variável FC de acordo com o tipo de teste, 14 estudos avaliaram a FCM através do teste de esforço. Nestes estudos, o grupo CC apresentou uma diferença de $-17,70 \text{ bpm}$ (95% CI $-24,37$ a $-11,03$; $I^2 = 94,4\%$, P para heterogeneidade $< 0,00001$) em relação ao grupo controle. Nos quatro estudos que utilizaram o teste ergométrico para avaliação, todos apresentaram dados de FCM. A metanálise destes estudos mostrou que o grupo CC apresentou menor FC quando comparado ao grupo controle (diferença de $-4,68 \text{ bpm}$ (95% CI $-9,32$ a $-0,04$; $I^2 = 43,4\%$, P para heterogeneidade $= 0,15$) (Figura 3).

A meta-regressão mostrou que a idade ($n = 16$) não foi associada à heterogeneidade observada no $\text{VO}_2\text{máx}$ ($R^2 = 18,43\%$, $p = 0,09$). No entanto, a FCM ($n = 13$) teve uma influência significativa na heterogeneidade observada no $\text{VO}_2\text{máx}$ ($R^2 = 69,20\%$, $p = 0,005$), como mostrado na Figura 4. Observa-se uma relação inversa entre o déficit cronotrópico e o $\text{VO}_2\text{máx}$ ($\beta = -0,688$; $p = 0,005$).

Como apenas um estudo avaliou a capacidade funcional através do TC6, a distância percorrida não pôde ser analisada.

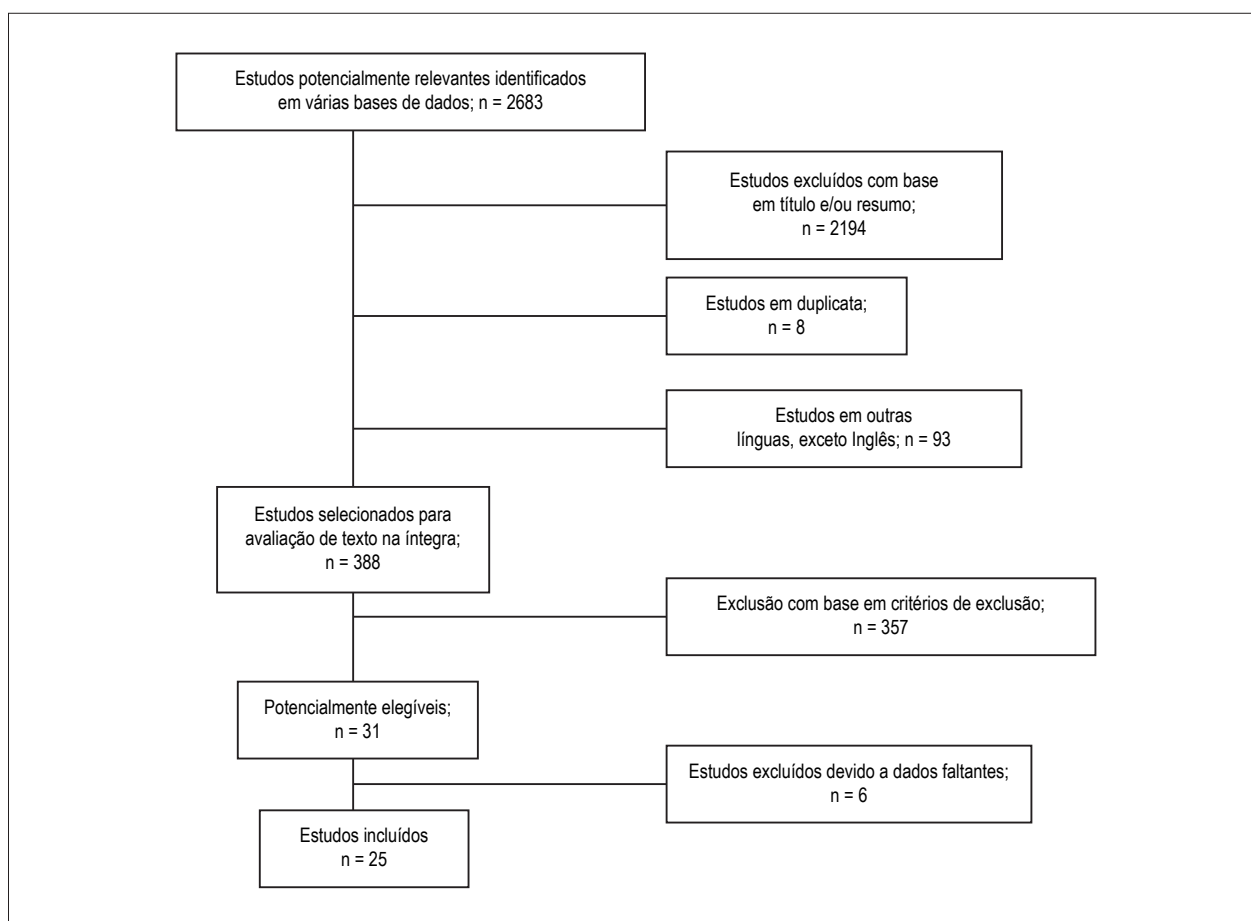


Figura 1 – Fluxograma dos estudos avaliados para a metanálise.

Nenhum dos estudos incluídos utilizou o teste do degrau para avaliação da capacidade funcional.

Discussão

Esta revisão sistemática com metanálise de estudos observacionais mostrou que crianças e adolescentes com CC apresentam diminuição da capacidade funcional e do limiar anaeróbico durante o teste de exercício cardiopulmonar em comparação com indivíduos saudáveis da mesma faixa etária, mesmo quando tratados. Além disso, crianças e adolescentes com CC apresentam déficit cronotrópico que explicou 69,20% da variância do $\text{VO}_2\text{máx}$ observada entre os 13 estudos analisados.

O consumo máximo de oxigênio (VO_2max) tem sido amplamente utilizado como padrão-ouro para a avaliação da capacidade funcional em indivíduos saudáveis ou doentes. Há uma diferença nas respostas cardiorrespiratórias entre adultos e crianças.⁵ O tamanho anatômico menor do coração em crianças resulta em menor retorno venoso e, portanto, menor débito cardíaco, o que por sua vez resulta em menor $\text{VO}_2\text{máx}$ quando comparado com adultos. Portanto, o mecanismo compensatório mais importante para as crianças é o aumento da FC.¹⁶ Durante o exercício, o volume sistólico

aumenta em torno de 20% em um coração normal e o aumento do débito cardíaco é devido a um aumento da FC.¹⁷ Embora esperado que crianças e adolescentes com CC tenham menor capacidade funcional comparado a seus pares saudáveis, mesmo após correção cirúrgica, este é o primeiro estudo a sintetizar este achado por meio de metanálise.

Os indivíduos com CC têm resposta cronotrópica insuficiente, o que leva a uma diminuição da FCM, consequentemente reduzindo o $\text{VO}_2\text{máx}$ nesta população.¹⁷ Fedriksen et al.⁷ investigaram crianças entre oito e 17 anos de idade com vários tipos de CC e observaram que aqueles com idades entre 10 e 13 anos com obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo apresentaram valores de $\text{VO}_2\text{máx}$ superiores daqueles com TGA ou T4F. As crianças com T4F tiveram um desenvolvimento natural da capacidade de exercício físico, porém inferior ao das crianças saudáveis; crianças com TGA apresentaram declínio do consumo de oxigênio entre 12 e 13 anos, provavelmente devido à redução da função ventricular direita.⁷ Na presente metanálise, a FCM foi menor em 15,14 bpm no grupo CC em relação ao grupo controle. Essa incompetência cronotrópica implica em uma incapacidade de aumentar a FC em resposta à demanda metabólica.¹⁸ A atividade do sistema nervoso simpático e parassimpático, que desempenha um papel

Artigo de Revisão

Tabela 1 – Características dos estudos incluídos na revisão sistemática

Ano do estudo	Características dos participantes	Participantes (n)	Idade Média (SD)	Mulheres	Uso de medicação	Resultados e métodos de avaliação	Valores do teste de capacidade funcional
Estudos transversais							
Arvidsson, 2009 ²⁴	Pacientes cirurgicamente corrigidos (54 pacientes foram submetidos a reparo ventricular), incluindo: EA, DSAV, DVSVD, VEH, SCDH, AM, AP, DVAPP, EP, TGA, CIV. NYHA classe funcional.	79	9 – 11 anos 14 – 16 anos	37	Não informado	Teste de exercício cardiopulmonar com cicloergômetro; protocolo em rampa, duração de 8-12 min e recuperação. O paciente foi instruído a manter 60 rpm durante todo o teste de exercício.	Média e desvio padrão de $VO_{2max} = 42,28 \pm 8,8$ ml/Kg/min
Giordano, 2003 ²⁵	Pacientes com coarctação da aorta corrigidos cirurgicamente.	20	13,7 $\pm$ 4,2	8	Sem medicação anti-hipertensiva.	Teste ergométrico com esteira protocolo de Bruce. Média do tempo do teste = 10,5 $\pm$ 2 minutos.	Média e desvio padrão da frequência cardíaca = 171 $\pm$ 17 bpm
Goldstein, 2011 ²⁶	Pacientes pós procedimento de Fontan, excluindo pacientes com marca-passo, hipoxemia grave (saturação de oxigênio < 80% em repouso), arritmia atrial ou disfunções ventriculares. NYHA classe funcional I (94%).	51	15 (10,9-17,8)	20	Não informado	Teste de exercício cardiopulmonar com esteira; protocolo Bruce.	Mediana e intervalo interquartil de $VO_{2max} = 28,8$ (25,6-33,2)
Grant, 1991 ²⁷	Participantes corrigidos cirurgicamente para T4F e, NYHA classe funcional I.	13	14,1 $\pm$ 3	7	Não informado	Teste de exercício cardiopulmonar com cicloergômetro; protocolo Godfrey.	Média e desvio padrão de $VO_{2max} = 28,7 \pm 6,6$ ml/Kg/min
Groen, 2009 ²⁸	Participantes corrigidos cirurgicamente para T4F procedimento de Fontan.	13	14 $\pm$ 2,8	6	Não informado	Teste de exercício cardiopulmonar com cicloergômetro; protocolo Godfrey.	Média e desvio padrão de $VO_{2max} = 33,7 \pm 8,9$ ml/Kg/min
Hjortdal, 2008 ¹¹	Participantes pós procedimento de Fontan, NYHA classe funcional I e II.	14	9,1 $\pm$ 5,2	6	Não informado	Teste ergométrico submáximo (até 1W/kg) com cicloergômetro.	Média e desvio padrão da frequência cardíaca = 111,5 $\pm$ 64,2 bpm
Ishi, 2005 ²⁹	Participantes corrigidos cirurgicamente para T4F.	26	9,6 $\pm$ 3,3	Inespecífico	Não informado	Teste de esforço máximo com cicloergômetro; protocolo de rampa.	Média e desvio padrão da frequência cardíaca = 143 $\pm$ 11 bpm
Marcuccio, 2012 ¹³	Participantes corrigidos cirurgicamente para T4F.	21	15 (11-17)	Inespecífico	Não informado	Teste para ergométrico submáximo com esteira. Protocolo Bruce.	Mediana e intervalo interquartil $VO_{2max} = 35,8$ (23,8-47,8)
Moalla, 2008 ³⁰	Participantes corrigidos cirurgicamente para: T4F, TGA, CIA, AP. NYHA classe funcional II e III.	12	13,0 $\pm$ 1,2	Inespecífico	Diuréticos, cardiotônicos, inibidores da ECA.	Teste de exercício cardiopulmonar com cicloergômetro. Protocolo de Wasserman.	Média e desvio padrão de $VO_{2max} = 30,2 \pm 6,1$ ml/Kg/min
Mocelin, 1999 ³¹	Participantes corrigidos cirurgicamente para: TGA, CIV, AP, T4F.	35	10,8 $\pm$ 2,2	12	Não informado	Teste de exercício cardiopulmonar com esteira, protocolo de carga constante.	Média e desvio padrão de $VO_{2max} = 42,6 \pm 8,6$ ml/Kg/min

Continuação

Page, 1996 ¹⁵	Participantes corrigidos cirurgicamente para TGA.	7	10,4 ± 1,2	4	Não informado	Teste de exercício cardiopulmonar com esteira; protocolo rampa.	Média e desvio padrão de VO ₂ max = 37,6 ± 1,4 ml/Kg/min
Reybrouk, 2000 ¹²	Participantes corrigidos cirurgicamente para: TGA e T4F.	59	11,2 ± 7,6	24	Não informado	Teste ergométrico (até 170 bpm) com esteira.	Média de VO ₂ max = 40 ml/Kg/min
Sarubbi, 2000 ³²	Participantes corrigidos cirurgicamente para T4F.	41	11,2 ± 3,9	12	Medicação cardiotônica não diurética.	Teste ergométrico com cicloergômetro.	Média e desvio padrão da frequência cardíaca = 167,5 ± 17,4 bpm
Tomassoni, 1991 ³³	Participantes corrigidos cirurgicamente para T4F.	20	9,9 ± 2,8	9	Não informado	Teste de exercício cardiopulmonar com esteira; protocolo Bruce para > 8 anos de idade e protocolo de Bruce modificado para < 8 anos de idade.	Média e desvio padrão de VO ₂ max = 34,1 ± 2,9 ml/Kg/min
Van Beck, 2009 ³⁴	Participantes corrigidos cirurgicamente para TGA, NYHA classe funcional I.	17	12,2 ± 2	5	Não informado	Teste de exercício cardiopulmonar com cicloergômetro; Rampa.	Média e desvio padrão de VO ₂ max = 41,1 ± 6,6 ml/Kg/min
Muller, 2012 ³⁵	Pacientes com PS, CIV, CIA, T4F, coarctação aórtica, estenose / regurgitação valvar pós cirurgia, anomalia de Ebstein, coração univentricular, TGA e TAC. NYHA classe funcional I e II.	88	12,7 (12,0-13,3)	36	Não informado	Teste de exercício cardiopulmonar e teste ergométrico submáximo com cicloergômetro.	Mediana e intervalo interquartil de VO ₂ max = 35,5 (31,3-41,0)
Su, 2013 ³⁶	Pacientes corrigidos e não- corrigidos para CIA.	50	11,2 ± 3,5	31	Não informado	Teste de exercício cardiopulmonar com esteira, protocolo de Bruce.	Média e desvio padrão de VO ₂ max = 31,8 ± 6,8 ml/Kg/min
Estudos quase-experimentais							
Amiard, 2008 ³⁷	Participantes corrigidos cirurgicamente para: ventrículo único e AP, AP com septo intacto, T4F, TGA, CIA.	23	15 ± 1,4	10	Inibidor ACE; Diuréticos, anticoagulantes, cardiotônicos, imunossuppressores.	Teste de exercício cardiopulmonar com cicloergômetro; protocolo de Wasserman.	Média e desvio padrão de VO ₂ max = 34,4 ± 10,9 ml/Kg/min
Moalla, 2005 ¹⁰	Participantes corrigidos cirurgicamente para: T4F, TGA, CIA, AP. NYHA classe funcional II e III.	17	12,9 ± 0,3	Inespecífico	Diuréticos, cardiotônicos, inibidores da ECA, exceto betabloqueador.	Teste de exercício cardiopulmonar com cicloergômetro; protocolo de Wasserman. Teste submáximo com TC6.	Média e desvio padrão de VO ₂ max = 28,9 ± 1,7 ml/Kg/min
Rutenberg, 1983 ³⁸	Participantes corrigidos cirurgicamente para: TGA, T4F, doença valvar e aórtica.	24	12,8 ± 3,4	8	Não informado	Teste de exercício cardiopulmonar com esteira; protocolo Bruce.	Média e desvio padrão de VO ₂ max = 39,3 ± 8,8 ml/Kg/min

Continuação

Estudos transversais com acompanhamento

Binkhorst, 2008 ³⁹	Pacientes com CIV corrigido e não corrigido.	27 (13 CIV pós-correção e 14 não corrigidos), três foram excluídos da análise da capacidade funcional.	Grupo corrigido = 6 Grupo não corrigido = 8	= 6 Grupo não corrigido = 8	Não informado	Teste de exercício cardiopulmonar com cicloergômetro, protocolo de rampa.	Média e desvio padrão de VO ₂ max = 45,5 ± 29,2 ml/kg/min
Carvalho, 1992 ⁴⁰	Participantes corrigidos cirurgicamente para T4F.	12	11,3 ± 2,7		Não informado	Teste de exercício cardiopulmonar com esteira; protocolo Bruce.	Média e desvio padrão de VO ₂ max = 48,0 ± 8,8 ml/kg/min
Hovels-Gurich, 2003 ⁴¹	Participantes corrigidos cirurgicamente para TGA, NYHA classe funcional I.	56	10,5 ± 1,6	13	Não informado	Teste ergométrico em esteira; protocolo de Bruce.	Média e desvio padrão da frequência cardíaca = 191,1 ± 10,0 bpm
Musewe, 1988 ⁴²	Participantes corrigidos cirurgicamente para TGA, NYHA classe funcional I.	18	12,8 ± 1,6	7	Não informado	Teste de exercício cardiopulmonar com cicloergômetro; protocolo Jones e Campbell.	Média e desvio padrão de VO ₂ max = 31,0 ± 7,0 ml/Kg/min
Pfhammer, 2002 ¹⁴	Pacientes com CIA corrigida.	14	11,4 (6,8-16,1)	9	Não informado	Teste de exercício cardiopulmonar com esteira; Protocolo de rampa.	Média e desvio padrão de VO ₂ max = 37,8 ± 14,8 ml/Kg/min

EA: estenose aórtica; DSAV: defeito do septo atrioventricular; DVSVD: dupla via de saída do ventrículo direito; VEH: ventrículo esquerdo hipoplásico; SCDH: síndrome do coração direito hipoplásico; AM: atresia mitral; AP: atresia pulmonar; DVAPP: drenagem venosa anômala pulmonar parcial; DVAPT: drenagem venosa anômala pulmonar total; EP: estenose pulmonar; TGA: transposição das grandes artérias; CIV: comunicação interventricular; T4F: tetralogia de Fallot; CIA: comunicação interatrial; TAC: tronco arterioso comum; NYHA: New York Heart Association; VO₂max = consumo máximo de oxigênio; TC6 = teste de caminhada dos seis minutos.

importante na modulação da FC durante o exercício, pode ser afetada pela isquemia e/ou desnervação resultante de procedimento cirúrgico em casos de CC cianótica, pela hipoxemia crônica.¹⁹ Ohuchi et al.²⁰ observaram que tanto a pressão arterial sistólica em repouso ou durante o pico de exercício quanto a variabilidade da FC foram menores no grupo de crianças com corações univentriculares em comparação a controles saudáveis,²⁰ o que sustenta esta hipótese, que a FC influencia diretamente o VO₂max.

O limiar anaeróbio, definido como a intensidade máxima do exercício realizado por um indivíduo usando o metabolismo aeróbio, está inversamente relacionado com a idade.²¹ Em um estudo com 17 crianças com CC complexa, avaliadas pelo teste de exercício cardiopulmonar, Ohuchi et al.²² observaram que o limiar anaeróbio foi menor nessas crianças em comparação ao grupo controle.²² Com o mesmo teste, Paridon et al.²³ avaliaram 411 crianças de uma coorte de pacientes submetidos ao procedimento de Fontan na infância. O VO₂max dentro da normalidade foi observado em apenas 28% da amostra. No entanto, o limiar anaeróbio estava na faixa normal predita na maioria dos indivíduos (63%), sugerindo que esta população com corações univentriculares poderia tolerar um alto nível de atividade submáxima e não tolerar níveis máximos.²³

A maioria dos estudos mostrou alta qualidade metodológica na avaliação das variáveis de exposição e desfecho. Estudos transversais descreveram avaliações mais detalhadas sobre essas variáveis quando comparados com estudos de coorte.

A principal limitação do presente estudo é devido a maioria dos estudos incluir indivíduos com diferentes CC e utilizar diferentes protocolos de avaliação com heterogeneidade de ergômetros para avaliação da capacidade funcional, mesmo que estes protocolos estejam padronizados na literatura. Dessa forma, os estudos mostraram diferenças importantes em relação a esses aspectos metodológicos, embora todos tenham preenchido os critérios de inclusão para essa metanálise. A alta heterogeneidade observada nesta metanálise, parcialmente reflete estes aspectos metodológicos, e por isso foi explorada utilizando análise de meta-regressão para fatores de interesse. Além disso, a natureza heterogênea das CC também pode limitar a ampla exploração dos estudos neste campo, uma vez que muitas lesões têm diferentes comportamentos fisiopatológicos e um amplo espectro de gravidade. Neste contexto, é importante rever sistematicamente toda a informação disponível, a fim de estabelecer evidências mais detalhadas e úteis para este grupo específico.

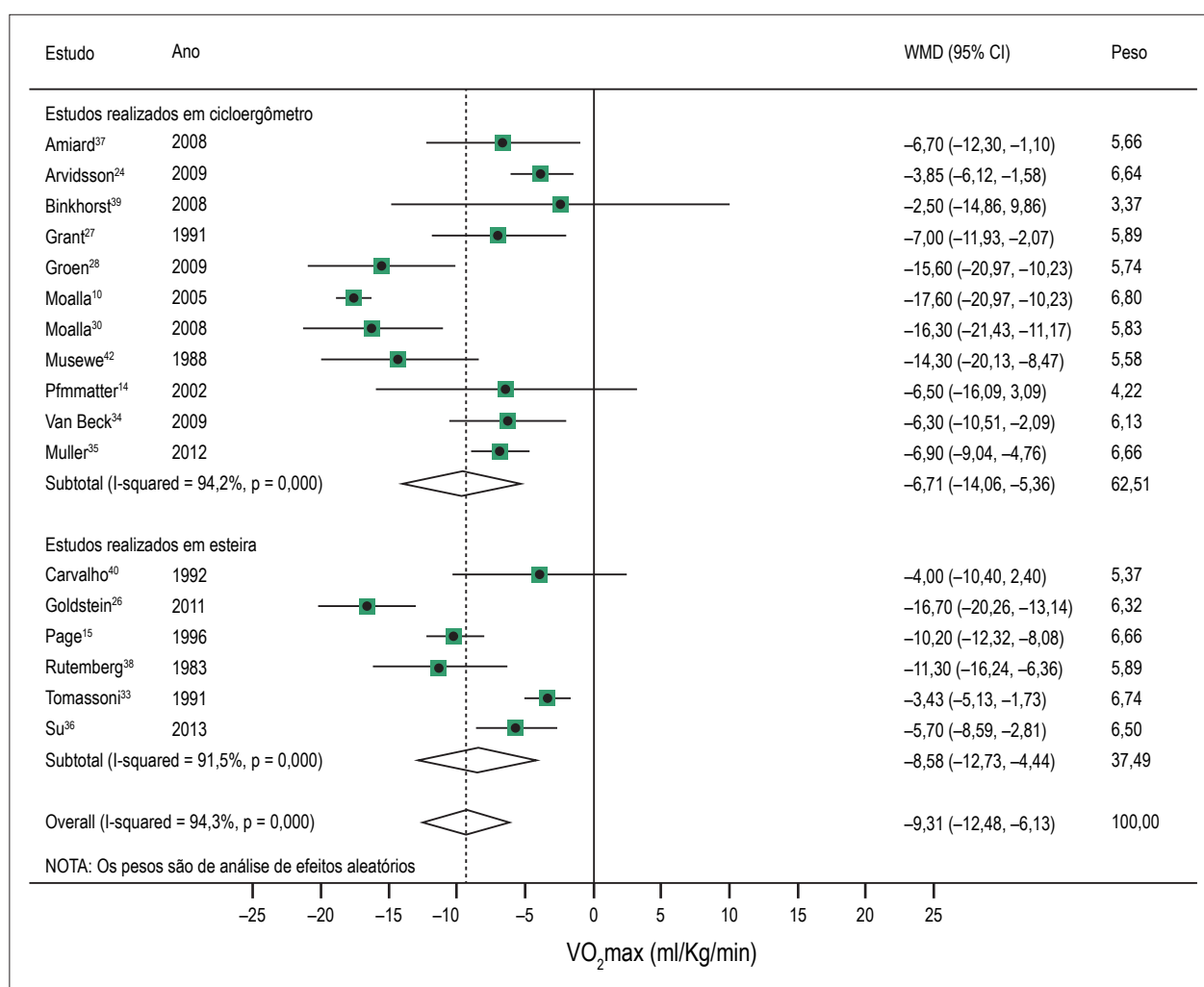


Figura 2 – Metanálise do consumo máximo de oxigênio (VO₂max) em crianças e adolescentes com CC e em controles, avaliada em cicloergômetro ou em esteira. WMD: diferença das médias ponderadas.

Conclusão

A presença de CC em crianças e adolescentes está associada à menor capacidade funcional comparado a seus controles saudáveis, medida pelo VO₂máx no teste de exercício cardiopulmonar, sendo influenciada pela resposta cronotrópica prejudicada e não pela idade. Além disso, observou-se um limiar ventilatório inferior no mesmo grupo, sugerindo uma menor capacidade de realizar exercícios aeróbicos e consequentemente tolerar menores cargas de exercício quando comparado a controles saudáveis da mesma idade.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Schaan CW, Macedo ACP, Sbruzzi G, Schaan BD, Pellanda LC; Obtenção de dados e Redação do manuscrito: Schaan CW, Macedo ACP, Umpierre D; Análise e interpretação dos dados: Schaan CW,

Macedo ACP, Sbruzzi G, Umpierre D, Schaan BD, Pellanda LC; Análise estatística: Schaan CW, Macedo ACP, Sbruzzi G, Umpierre D; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Schaan CW, Sbruzzi G, Umpierre D, Schaan BD, Pellanda LC.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Camila Wohlgemuth Schaan pela Instituto de Cardiologia - Fundação Universitária de Cardiologia.

Artigo de Revisão

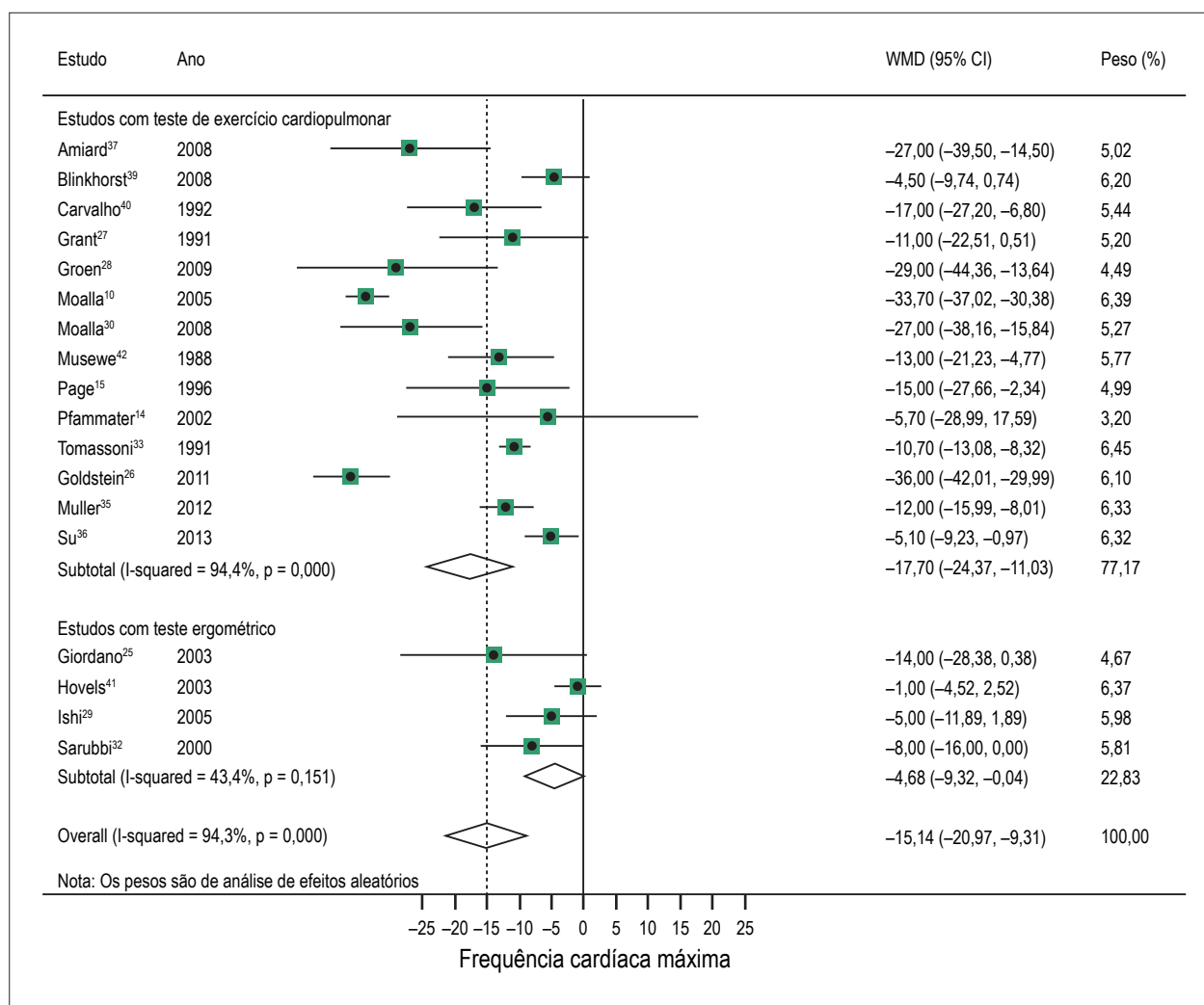


Figura 3 – Metanálise da frequência cardíaca máxima (FCM) em crianças e adolescentes com CC e em controles, conforme avaliado em estudos que utilizaram teste de exercício cardiopulmonar e teste ergométrico. WMD: diferença das médias ponderadas.

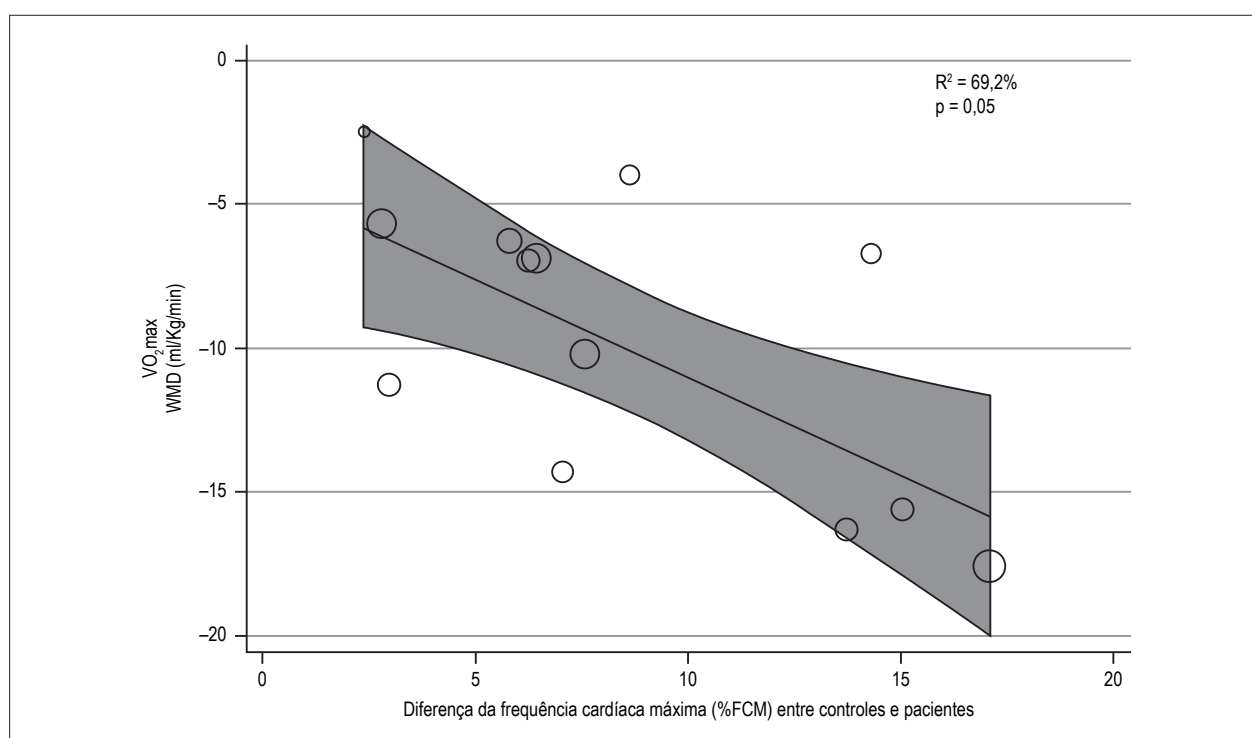


Figura 4 – Associação entre consumo máximo de oxigênio e frequência cardíaca máxima entre os grupos durante o teste de exercício máximo. WMD: diferença das médias ponderadas.

Referências

- Dulfer K, Helbing WA, Duppen N, Utens EM. Associations between exercise capacity, physical activity, and psychosocial functioning in children with congenital heart disease: a systematic review. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21(10):1200-15.
- Stefan MA, Hopman WM, Smythe JF. Effect of activity restriction owing to heart disease on obesity. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;159(5):477-81.
- Perez M, Groeneveld IF, Santana-Sosa E, Fiuza-Luces C, Gonzalez-Saiz L, Villa-Asensi JR, et al. Aerobic fitness is associated with lower risk of hospitalization in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2014;49(7):641-9.
- Wright DJ, Tan LB. The role of exercise testing in the evaluation and management of heart failure. *Postgrad Med J*. 1999;75(886):453-8.
- Prado DM, Braga AM, Rondon MU, Azevedo LF, Matos LD, Negrao CE, et al. [Cardiorespiratory responses during progressive maximal exercise test in healthy children]. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94(4):493-9.
- Rosenblum O, Katz U, Reuveny R, Williams CA, Dubnov-Raz G. Exercise Performance in children and young adults after complete and incomplete repair of congenital heart disease. *Pediatr Cardiol*. 2015;36(8):1573-81.
- Fredriksen PM, Ingjer F, Nystad W, Thaulow E. A comparison of VO₂(peak) between patients with congenital heart disease and healthy subjects, all aged 8-17 years. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1999;80(5):409-16.
- Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. [Cited in 2009 Oct 19]. 1996-2006. Available from: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
- Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327(7414):557-60.
- Moalla W, Gauthier R, Maingourd Y, Ahmadi S. Six-minute walking test to assess exercise tolerance and cardiorespiratory responses during training program in children with congenital heart disease. *Int J Sports Med*. 2005;26(9):756-62.
- Hjortdal VE, Christensen TD, Larsen SH, Emmertsen K, Pedersen EM. Caval blood flow during supine exercise in normal and Fontan patients. *Ann Thorac Surg*. 2008;85(2):599-603.
- Reybrouck T, Mertens L, Brusselle S, Weymans M, Eyskens B, Defoor J, et al. Oxygen uptake versus exercise intensity: a new concept in assessing cardiovascular exercise function in patients with congenital heart disease. *Heart*. 2000;84(1):46-52.
- Marcuccio E, Arora G, Quivers E, Yurchak MK, McCaffrey F. Noninvasive measurement of cardiac output during exercise in children with tetralogy of Fallot. *Pediatr Cardiol*. 2012;33(7):1165-70.
- Pfammatter JP, Zanolari M, Schibler A. Cardiopulmonary exercise parameters in children with atrial septal defect and increased pulmonary blood flow: short-term effects of defect closure. *Acta Paediatr*. 2002;91(1):65-70.
- Page E, Perrault H, Flore P, Rossignol AM, Pironneau S, Rocca C, et al. Cardiac output response to dynamic exercise after atrial switch repair for transposition of the great arteries. *Am J Cardiol*. 1996;77(10):892-5.
- Turley KR, Wilmore JH. Cardiovascular responses to treadmill and cycle ergometer exercise in children and adults. *J Appl Physiol* (1985). 1997;83(3):948-57.
- Amiard V, Jullien H, Nassif D, Maingourd Y, Ahmadi S. Relationship between dyspnea increase and ventilatory gas exchange thresholds during exercise in children with surgically corrected heart impairment. *Int J Sports Med*. 2007;28(4):333-9.
- Reybrouck T, Vangesselens S, Gewillig M. Impaired chronotropic response to exercise in children with repaired cyanotic congenital heart disease. *Acta Cardiol*. 2009;64(6):723-7.

Artigo de Revisão

19. Massin MM, Dessy H, Malekzadeh-Milani SG, Khaldi K, Topac B, Edelman R. Chronotropic impairment after surgical or percutaneous closure of atrial septal defect. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2009;73(4):564-7.
20. Ohuchi H, Hasegawa S, Yasuda K, Yamada O, Ono Y, Echigo S. Severely impaired cardiac autonomic nervous activity after the Fontan operation. *Circulation*. 2001;104(13):1513-8.
21. Reybrouck T, Weymans M, Stijns H, Knops J, van der Hauwaert L. Ventilatory anaerobic threshold in healthy children: age and sex differences. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1985;54(3):278-84.
22. Ohuchi H, Nakajima T, Kawade M, Matsuda M, Kamiya T. Measurement and validity of the ventilatory threshold in patients with congenital heart disease. *Pediatr Cardiol*. 1996;17(1):7-14.
23. Paridon SM, Mitchell PD, Colan SD, Williams RV, Blaufox A, Li JS, et al. A cross-sectional study of exercise performance during the first 2 decades of life after the Fontan operation. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(2):99-107.
24. Arvidsson D, Slinde F, Hulthen L, Sunnegardh J. Physical activity, sports participation and aerobic fitness in children who have undergone surgery for congenital heart defects. *Acta Paediatr*. 2009;98(9):1475-82.
25. Giordano U, Giannico S, Turchetta A, Hammad F, Calzolari F, Calzolari A. The influence of different surgical procedures on hypertension after repair of coarctation. *Cardiol Young*. 2005;15(5):477-80.
26. Goldstein BH, Golbus JR, Sandelin AM, Warnke N, Gooding L, King KK, et al. Usefulness of peripheral vascular function to predict functional health status in patients with Fontan circulation. *Am J Cardiol*. 2011;108(3):428-34.
27. Grant GP, Garofano RP, Mansell AL, Leopold HB, Gersony WM. Ventilatory response to exercise after intracardiac repair of tetralogy of Fallot. *Am Rev Respir Dis*. 1991;144(4):833-6.
28. Groen WG, Hulzebos HJ, Helders PJ, Takken T. Oxygen uptake to work rate slope in children with a heart, lung or muscle disease. *Int J Sports Med*. 2010;31(3):202-6.
29. Ishii H, Harada K, Toyono M, Tamura M, Takada G. Usefulness of exercise-induced changes in plasma levels of brain natriuretic peptide in predicting right ventricular contractile reserve after repair of tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol*. 2005;95(11):1338-43.
30. Moalla W, Dupont G, Temfemo A, Maingourd Y, Weston M, Ahmaidi S. Assessment of exercise capacity and respiratory muscle oxygenation in healthy children and children with congenital heart diseases. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2008;33(3):434-40.
31. Mocellin R, Gildein P. Velocity of oxygen uptake response at the onset of exercise: a comparison between children after cardiac surgery and healthy boys. *Pediatr Cardiol*. 1999;20(1):17-20.
32. Sarubbi B, Pacileo G, Pisacane C, Ducceschi V, Iacono C, Russo MG, et al. Exercise capacity in young patients after total repair of Tetralogy of Fallot. *Pediatr Cardiol*. 2000;21(3):211-5.
33. Tomassoni TL, Galioto FM Jr, Vaccaro P. Cardiopulmonary exercise testing in children following surgery for tetralogy of Fallot. *Am J Dis Child*. 1991;145(11):1290-3.
34. van Beek E, Binkhorst M, de Hoog M, de Groot P, van Dijk A, Schokking M, et al. Exercise performance and activity level in children with transposition of the great arteries treated by the arterial switch operation. *Am J Cardiol*. 2010;105(3):398-403.
35. Muller J, Bohm B, Semsch S, Oberhoffer R, Hess J, Hager A. Currently, children with congenital heart disease are not limited in their submaximal exercise performance. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;43(6):1096-100.
36. Su CT, Sung TY, Lin KL, Wang JL, Yang AL. Lower exercise capacity in children with asymptomatic atrial septal defect associated with circulatory impairment. *Chin J Physiol*. 2013;56(2):110-6.
37. Amiard V, Jullien H, Nassif D, Bach V, Maingourd Y, Ahmaidi S. Effects of home-based training at dyspnea threshold in children surgically repaired for congenital heart disease. *Congenit Heart Dis*. 2008;3(3):191-9.
38. Ruttenberg HD, Adams TD, Orsmond GS, Conlee RK, Fisher AG. Effects of exercise training on aerobic fitness in children after open heart surgery. *Pediatr Cardiol*. 1983 Jan-Mar;4(1):19-24.
39. Binkhorst M, van de Belt T, de Hoog M, van Dijk A, Schokking M, Hopman M. Exercise capacity and participation of children with a ventricular septal defect. *Am J Cardiol*. 2008;102(8):1079-84.
40. Carvalho JS, Shinebourne EA, Busst C, Rigby ML, Redington AN. Exercise capacity after complete repair of tetralogy of Fallot: deleterious effects of residual pulmonary regurgitation. *Br Heart J*. 1992;67(6):470-3.
41. Hovels-Gurich HH, Kunz D, Seghaye M, Miskova M, Messmer BJ, von Bernuth G. Results of exercise testing at a mean age of 10 years after neonatal arterial switch operation. *Acta Paediatr*. 2003;92(2):190-6.
42. Musewe NN, Reisman J, Benson LN, Wilkes D, Levison H, Freedom RM, et al. Cardiopulmonary adaptation at rest and during exercise 10 years after Mustard atrial repair for transposition of the great arteries. *Circulation*. 1988;77(5):1055-61.

Posicionamentos, Diretrizes e Normatizações. Veículos de Auxílio à Prática Médica

Positions, Guidelines and Standardizations. Vehicles of Assistance to Medical Practice

Antônio Carlos Sobral Sousa,^{1,2} Claudio Pereira da Cunha,³ Lucélia Batista Neves Cunha Magalhães,⁴ Sergio Emanuel Kaiser,⁵ José Francisco Kerr Saraiva⁶

Departamento de Medicina e Núcleo de Pós graduação em medicina da Universidade Federal de Sergipe;¹ Centro de Ensino e Pesquisa da Fundação São Lucas,² Aracaju, SE; Universidade Federal do Paraná,³ Curitiba, PR; Universidade Federal da Bahia,⁴ Salvador, BA; Universidade do Estado do Rio de Janeiro,⁵ Rio de Janeiro, RJ; Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Camp),⁶ São Paulo, SP – Brasil

Em um campo tão complexo e com rápidas mudanças como a cardiologia, as Diretrizes de Prática Clínica são ferramentas importantes para a aplicação de uma medicina baseada em evidências no atendimento ao paciente. Devemos, porém, ressaltar que a aderência às mesmas varia muito, e que, alguns médicos têm preocupações acerca de que estes instrumentos caracterizem uma prática rígida ou simplificada da medicina. Portanto, a implementação apropriada de diretrizes de atenção à saúde é de grande interesse para organizações nacionais, sociedades profissionais, prestadores de cuidados à saúde, responsáveis políticos, para o campo jurídico voltado à medicina, pacientes e o público em geral. Dada a importância do tema, várias ferramentas têm sido desenvolvidas para avaliar a credibilidade das diretrizes existentes,¹ e orientações têm sido elaboradas passo a passo para a concretização de um documento prático e confiável.²

A Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) tem publicado, sistematicamente, desde 1992, diretrizes sobre os temas mais relevantes da especialidade.³ Todavia, foi registrada falta de discernimento no tocante a três conceitos importantes⁴ na intenção de realizar diretrizes por parte dos departamentos que compõem a SBC: a) “Diretriz” – termo que deve ser reservado para o documento que sumariza, formalmente, as evidências nas áreas de diagnóstico e terapêutica de patologias; b) “Comunicação” (ou “Normatização”) – deve ser empregado para os manuscritos que informam a metodologia laboratorial e as definições de desfecho clínico e, c) “Orientação Clínica” (ou “Posicionamento”) – que deve ser utilizado para impressos oficiais que fornecem aconselhamento especializado sobre desafios na condução de pacientes.

Torna-se imperativo que os documentos emitidos pela SBC se apresentem com titulação e fundamentação adequadas para que seja evitada, por parte do leitor, confusão na diferenciação dos termos e, conseqüentemente, desinteresse na leitura dos mesmos.

Palavras-chave

Prática Clínica Baseada em Evidências; Assistência à Saúde; Guias de Prática Médica como Assunto.

Correspondência: Antônio Carlos Sobral Sousa •

Av. Dep. Silvío Teixeira, 490/1201. CEP 49025-100, Jardins, Aracaju, SE – Brasil
E-mail: acssousa@terra.com.br

Artigo recebido em 14/06/2017, revisado em 19/06/2017, aceito em 19/06/2017

Portanto, o objetivo principal desta publicação é o de estabelecer de forma simplificada e objetiva o significado destas terminologias, visando padronizar a emissão de Posicionamentos, Diretrizes e Normatizações por parte da SBC.

Documento de posicionamento

Estes documentos visam abordar um determinado tópico (diagnóstico, terapêutico ou laboratorial) de reconhecido interesse clínico, para o qual não existem (ou é improvável que venham a existir) evidências de qualidade substancial ou, notadamente aquelas surgidas de ensaios clínicos randomizados. Tais documentos são complementares às diretrizes e são elaborados por uma equipe de profissionais com experiência estabelecida no tema.

Como exemplo, poderíamos citar o uso dos anticoagulantes diretos em pacientes gestantes.⁵ Em geral, as orientações contidas nestes documentos permanecem ancoradas nas melhores evidências disponíveis; todavia, incorporam, frequentemente, a opinião pessoal dos especialistas.

Diretriz clínica

A diretriz clínica está constituída por afirmações sistematicamente desenvolvidas para auxiliar profissionais de saúde e pacientes na tomada de decisão sobre a forma mais adequada de cuidado com a saúde em condições específicas.⁶ Ao contrário de um documento de orientação, uma diretriz aborda um tópico em que há evidências de moderada a alta qualidade, geralmente provenientes de ensaios randomizados com um número satisfatório de integrantes, para transmitir as práticas clínicas mais adequadas.

Na sua elaboração é utilizado um processo para resumir as evidências (ou seja, revisão sistemática) e fornecer um método padronizado para expressar os graus de recomendações com os seus respectivos níveis de evidências. Para produzir uma diretriz, recomenda-se que seja cumprida uma lista rigorosa de verificação, composta de 146 itens.²

Portanto, estes documentos raramente abordam prática médica onde as evidências são escassas. Eles são projetados para apoiar os processos de tomada de decisão na assistência ao paciente; o seu conteúdo é baseado em uma revisão sistemática da evidência clínica.

Documento de normatização

Estes dispositivos diferem dos acima relacionados uma vez que abordam tópicos primariamente direcionados para padronização de práticas clínicas, laboratoriais e de metodologias de pesquisa. Como exemplo, poderíamos citar a comunicação do Subcomitê de Controle de Anticoagulação da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia para medir a atividade anticoagulante dos inibidores do fator Xa.⁷ Portanto, trata-se de ferramenta útil à disposição dos departamentos da SBC.

O movimento em direção aos cuidados de saúde baseados em evidências vem ganhando terreno rapidamente nos últimos anos, motivado por clínicos, políticos e gestores preocupados com a qualidade, consistência e custos da assistência médica.

Assim, os documentos acima mencionados, baseados nas melhores práticas padronizadas, desde que redigidos de forma prática e objetiva, podem ser capazes de promover melhorias na qualidade e consistência dos cuidados com a saúde.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, obtenção de dados, análise e interpretação dos dados e análise estatística: Sousa ACS, Cunha CP, Magalhães LBNC, Kaiser SE, Saraiva JFK; Obtenção de financiamento: Sousa ACS, Cunha CP; Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Sousa ACS.

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. Qaseem A, Forland F, Macbeth F, Ollenschläger C, Phillips S, van der Wees P; Board of Trustees of the Guidelines International Network. Guidelines International Network: toward international standards for clinical practice guidelines. *Ann Intern Med.* 2012;156(7):525-31. doi: 10.7326/0003-4819-156-7-201204030-00009.
2. Schunemann HJ, Wiercioch W, Etzeandía I, Falavigna M, Santesso N, Mustafa R, et al. Guidelines 2.0: systematic development of a comprehensive checklist for a successful guideline enterprise. *CMAJ.* 2014;186(3):E123-42. doi: 10.1503/cmaj.131237.
3. Afiune Neto A, Zago AJ, Pereira Barreto AC, Guimarães AC, Brito AH, Brandão AP, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. Relatório da Subcomissão de Título de Especialista e Educação Médica Continuada e Política Científica dos Congressos. *Arq Bras Cardiol.* 1992;59(4):1-8.
4. Douketis JD, Weitz JI. Guidance, guidelines, and communications. *J Thromb Haemost.* 2014;12(10):1744-5. doi: 10.1111/jth.12708.
5. Ginsberg JS, Crowther MA. Direct oral anticoagulants (DOACs) and pregnancy: a plea for better information. *Thromb Haemost.* 2016;116(4):590-1. doi: 10.1160/TH16-08-0602.
6. Institute of Medicine (US) Committee to Advise the Public Health Service on Clinical Practice Guidelines; Field MJ, Lohr KN, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 1990.
7. Baglin T, Hillarp A, Tripodi A, Elalamy I, Buller H, Ageno W. Measuring oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa: a recommendation from the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost.* 2013 Jan 24. [Epub ahead of print]. doi: 10.1111/jth.12149.

Caso 5/2017 - Mulher de 28 Anos de Idade com Cor Pulmonale Devido a Hipertensão Pulmonar Secundária a Tromboembolismo Pulmonar Crônico

Case 5/2017 – A 28-Year-Old Woman with Cor Pulmonale Due to Pulmonary Hypertension Secondary to Chronic Pulmonary Thromboembolism

Jussara de Almeida Bruno, Rafael Amorim Belo Nunes, Paulo Sampaio Gutierrez, Vera Demarchi Aiello

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

Paciente do sexo feminino de 28 anos de idade apresentou-se com dispneia aos mínimos esforços e tosse seca.

Era assintomática até há um ano, quando apresentou episódio de dor retroesternal seguida de síncope e necessitou de internação em unidade de tratamento intensivo. O diagnóstico foi de tromboembolismo pulmonar (TEP).

A cintilografia (21 mai 2008) inalatória com ácido dietilenotriaminopentacético marcado com Tc (^{99m}Tc -DTPA) revelou hipoventilação acentuada de pulmão esquerdo e retenção do material em região peri-hilar direita, essa última sugestiva de processo parenquimatoso. A perfusão com macroagregado de albumina humana marcado com ^{99m}Tc (MAA ^{99m}Tc) revelou ausência de perfusão em pulmão esquerdo e defeitos perfusionais em base de pulmão direito.

A tomografia (na fase aguda) com uso de contraste foi sugestiva de trombose de artéria pulmonar esquerda.

A paciente foi encaminhada para tratamento no InCor.

Em sua 1ª consulta (8 jul 2008) queixava-se de dispneia aos esforços menores que os habituais e tosse seca. Negou tabagismo e fazia uso de anticoncepcional oral até a época do TEP. A história obstétrica revelou ter tido uma gestação com parto normal e negou abortos.

O exame físico revelou frequência cardíaca (FC) de 80 bpm e pressão arterial (PA) de 120/80 mmHg. A ausculta pulmonar revelou diminuição do murmúrio vesicular em hemitórax esquerdo. A ausculta cardíaca foi normal, e o abdome não mostrou anormalidade. Havia edema (+/4+) em membro inferior esquerdo. Os pulsos eram palpáveis e simétricos.

Palavras-chave

Doença Cardiopulmonar; Hipertensão Pulmonar; Embolia Pulmonar/complicações; Fatores de Risco; Insuficiência Respiratória.

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

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

Vera Demarchi Aiello (anpvera@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.20170148

A saturação periférica de oxigênio (SpO_2) foi 90%. Fazia uso de varfarina e o INR era 2,4.

Os exames laboratoriais (17 jul 2008) revelaram: glicemia, 70 mg/dL; creatinina, 0,81 mg/dL; potássio, 5,4 mEq/L; sódio, 141 mEq/L; hemoglobina, 17 g/dL; hematócrito, 53%; VCM, 91 fL; leucócitos, 12.900/mm³ (65% neutrófilos, 1% eosinófilos, 29% linfócitos e 5% monócitos); plaquetas, 341.000/mm³; TP (INR), 2,4; TTPA (rel), 1,17; urina I normal; homocisteína, 7,5 $\mu\text{mol/L}$. A pesquisa de anticoagulante lúpico foi negativa; protrombina mutante ausente. A pesquisa de anticorpos anticardiolipina foi negativa, bem como a pesquisa de fatores antinucleares (FAN HEP2; Anti-SM) e ANCA.

O ecocardiograma (16 set 2008) revelou os seguintes diâmetros: aorta, 29 mm; átrio esquerdo, 30 mm; ventrículo direito, 34 mm; ventrículo esquerdo (D/S), 39/23 mm; espessura de septo e parede posterior, 8 mm. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) era 73%. Havia alteração do relaxamento do ventrículo esquerdo e movimentação atípica do septo ventricular. O ventrículo direito apresentava hipocinesia acentuada. As valvas eram normais. A pressão sistólica da artéria pulmonar foi estimada em 50 mmHg.

A angiotomografia de artérias pulmonares (24 set 2008) revelou TEP Crônico com oclusão do ramo esquerdo da artéria pulmonar.

A angiografia pulmonar seletiva (17 dez 2008) revelou oclusão da artéria pulmonar esquerda em sua origem. A artéria pulmonar direita era dilatada e púvia, havia parada do contraste no ramo basal anterior do lobo inferior e ramos do lobo médio.

A espirometria revelou volume expiratório forçado 1ºs (VEF₁) de 71% do predito e capacidade vital forçada (CVF) de 68% da predita, sendo o distúrbio ventilatório classificado como leve.

Foram prescritos 40 mg de furosemida e mantida a varfarina. Foi aventada a possibilidade de tratamento cirúrgico do tromboembolismo crônico por endarterectomia pulmonar.

Houve progressão da dispneia até ser desencadeada por mínimos esforços, agora acompanhada de dor precordial, e perda de peso, 6 kg em 1 ano. A paciente foi então internada.

Ao exame físico (24 mar 2009) estava taquipneica (frequência respiratória de 28 ipm), cianótica e hidratada. A FC era de 100 bpm e a pressão arterial de 110/80 mmHg. Seu peso era 69,7 kg e a altura, 1,59 m. A ausculta pulmonar revelou murmúrio vesicular diminuído em bases, pior à direita. A ausculta cardíaca revelou hiperfoneses do componente pulmonar da segunda bulha, não tendo sido auscultadas bulhas acessórias ou sopros. O abdome foi difícil de examinar devido

Correlação Anatomoclínica

à dispneia da paciente. Havia edema duro de membro inferior esquerdo. Os pulsos eram normais e simétricos. A SpO_2 era 84%, mesmo com uso de cateter de O_2 (5 L/min).

Resultados de exames de laboratório (25 março 2009): hemoglobina, 16,5 g/dL; hematócrito, 50%; VCM, 100 fL; leucócitos, 5000/mm³ (5% bastões, 47% segmentados, 1% eosinófilos, 42% linfócitos e 5% monócitos); plaquetas, 229.000/mm³; VHS, 1 mm; glicose, 68 mg/dL; ureia, 26,1 mg/dL; creatinina, 0,94 mg/dL; sódio, 142 mEq/L; potássio, 4,7 mEq/L; AST, 21 U/L; ALT, 40 U/L; cálcio, 4,4 mEq/L; fósforo, 4,5 mg/dL; magnésio, 1,5 mEq/L; DHL, 238 u/L; PCR, 2,4 mg/L; BNP, 463 pg/mL; INR, 2,6; TTPA (rel), 1,22.

O ECG (29 mar 2009) revelou ritmo sinusal, FC de 100 bpm, PR = 160 ms, dQRS = 80 ms, sobrecarga atrial direita (P = 4 mV; SÂP = +60°) e sobrecarga ventricular direita (SÂQRS = +120° para frente, qR em V1).

O ecocardiograma (26 e 30 mar 2009) mostrou os seguintes diâmetros: aorta, 29 mm; átrio esquerdo, 32; ventrículo direito, 40/45 mm; ventrículo esquerdo, 40/26 mm. A espessura de septo ventricular e parede posterior foi 9 mm e a FEVE, 65%. O ventrículo esquerdo tinha sístole normal, enchimento com padrão de disfunção de relaxamento. O ventrículo direito era hipertrófico com hipocinesia acentuada. As valvas não mostravam alterações. A pressão sistólica pulmonar foi estimada em 64 mmHg.

Houve piora do padrão da dispneia e da hipoxemia, necessitando a paciente de intubação orotraqueal. Iniciou-se o uso de óxido nítrico, milrinona e cefepima (30 mar 2009).

Os exames de laboratório (30 mar 2009) revelaram: ureia, 39 mg/dL; creatinina, 0,92 mg/dL; glicose, 87 mg/dL; potássio, 4,2 mEq/L; sódio, 140 mEq/L; BNP, 510 pg/mL; INR, 1,8; TTPA (rel), 1,27; lactato arterial, 267 mg/dL. A gasimetria arterial revelou: pH, 7,41; pCO_2 , 23,5 mmHg; pO_2 , 48,7 mmHg; SatO_2 , 82%; HCO_3^- , 17,2 mEq/L; e excesso de base (-) 3,2 mEq/L.

Cerca de duas horas após a intubação, apresentou parada cardíaca em atividade elétrica sem pulso, sendo inicialmente revertida, mas recorreu poucos minutos depois e a paciente foi a óbito (31 mar 2009, 2h45min).

Aspectos clínicos

O caso acima descreve mulher de 28 anos sem antecedentes mórbidos, que apresentou TEP agudo e evoluiu com limitação funcional importante e sinais sugestivos de TEP crônico durante o seguimento até o óbito.

O tromboembolismo venoso (TEV) é a terceira causa mais frequente de doença cardiovascular na população geral, com incidência anual de 100 a 200 casos por 100.000 habitantes, sendo o TEP agudo a apresentação clínica mais grave do TEV.¹ A prevalência e a incidência de TEV espontâneo em adultos jovens são baixas, mas aumentam de forma expressiva na presença de fatores de risco, principalmente quando associados, como o uso de anticoncepcional oral, obesidade e trombofilias. O uso de anticoncepcionais orais com estrógenos/progestágenos aumenta em 2 a 4 vezes o risco de eventos tromboembólicos venosos.² Aventa-se que a resistência à atividade da proteína C ativada possa ser um mecanismo relacionado ao maior risco de TEV em pacientes em uso de anticoncepcionais orais. No caso em questão, a paciente vinha em uso regular de

anticoncepcional oral até a data do primeiro evento, apesar de não haver relato sobre sua formulação. A obesidade também é considerada fator de risco, com aumento por volta de 2,4 vezes do risco de TEV em obesos quando comparados a não obesos,³ e ainda aumento do risco em até 10 vezes quando obesidade e uso de contraceptivos orais estão presentes simultaneamente.⁴ Trombofilias significativas, como deficiências de proteína C, proteína S, antitrombina, homozigotidade para o fator V de Leiden e o gene da protrombina mutante aumentam em até 7 vezes o risco de eventos tromboembólicos venosos em pacientes usuárias de contraceptivos orais.⁵ No acompanhamento da paciente, foram excluídas determinadas trombofilias como a mutação do gene da protrombina, hiper-homocisteinemia e síndrome antifosfolípide, mas não observamos pesquisas do fator V de Leiden ou deficiência dos anticoagulantes naturais.

A incidência do TEP crônico é heterogênea, com uma variação de 0,4% a 9,1% dos pacientes após evento embólico agudo em diferentes estudos.⁶ A etiologia é pouco conhecida, sendo relacionada a fatores genéticos e étnicos.⁷ Estados de hipercoagulabilidade, como elevação do fator VIII e a presença de anticorpos antifosfolípidos estão relacionados à hipertensão pulmonar tromboembólica.⁸ A mortalidade relacionada ao TEP recorrente após 3 a 6 meses de terapia anticoagulante é de aproximadamente 0,4% ao ano e depende em parte da presença ou ausência de comorbidades. Os pacientes com TEP agudo, que desenvolvem hipertensão pulmonar sistólica com níveis superiores a 50 mmHg e que não se resolve nas primeiras semanas, apresentam pior prognóstico. Além disso, a incidência de morte por TEP recorrente ou hipertensão pulmonar crônica nos primeiros 3 anos após descontinuação do tratamento anticoagulante varia entre 1 e 3%.⁹

No caso em questão, a paciente manteve hipertensão pulmonar significativa e disfunção do ventrículo direito conforme dados do ecocardiograma realizado em setembro de 2009, assim como angiotomografia de artérias pulmonares e angiografia pulmonar com achados sugestivos de oclusão crônica da artéria pulmonar esquerda a despeito da terapia anticoagulante instituída. Durante acompanhamento ambulatorial, entre setembro e dezembro de 2008, suscitou-se a possibilidade de tratamento cirúrgico. A avaliação para tromboendarterectomia pulmonar em pacientes com TEP crônica deve ser precoce, mesmo em pacientes com sintomas não limitantes, pois a cirurgia pode prevenir a ocorrência de vasculopatia irreversível. A decisão de realizar o procedimento deve levar em conta se a anatomia arterial pulmonar é favorável, a presença de anormalidades hemodinâmicas e ventilatórias, as comorbidades associadas e o desejo do paciente. Em centros especializados, a mortalidade da tromboendarterectomia pulmonar em pacientes de baixo risco encontra-se por volta de 1,3%.¹⁰ Em pacientes não elegíveis para o tratamento cirúrgico e naqueles com manutenção da hipertensão pulmonar após o procedimento, deve-se considerar o tratamento medicamentoso com vasodilatadores pulmonares como riociguat (estimulante da guanilato ciclase solúvel) e prostanoídes endovenosos, como eprostnil e treprostnil, em pacientes mais graves. Inibidores da fosfodiesterase, como sildenafil e tadalafil, e antagonistas do receptor de endotelina, como a bosentana, podem ser considerados como alternativas de tratamento.¹¹

A paciente evoluiu com dispnéia progressiva com importante limitação funcional até ser internada em março de 2009. Observamos fatores de mau prognóstico, como classe funcional avançada (III/IV, segundo classificação da OMS), disfunção sistólica do ventrículo direito, sinais de sobrecarga de câmaras direitas (Figura 1) e ausência de tratamento específico (medicamentoso ou cirúrgico). O ecocardiograma revelou aumento das dimensões do ventrículo direito e da pressão arterial pulmonar sistólica em relação às prévias, assim como manutenção da importante disfunção ventricular direita. Notam-se insuficiência respiratória e hipoxemia significativas na vigência de suplementação de oxigênio por cateter, o que resultou na necessidade de intubação orotraqueal para realização de ventilação mecânica. A despeito das medidas realizadas, a paciente evoluiu com parada cardiorrespiratória em atividade elétrica sem pulso, provavelmente relacionada à insuficiência respiratória refratária. Dentre os motivos para descompensação e óbito, consideramos a evolução da própria doença de base com piora progressiva da hipertensão arterial pulmonar e disfunção ventricular direita, assim como a possibilidade de novo evento tromboembólico pulmonar agudo. (Dra. Jussara de Almeida Bruno e Dr. Rafael Amorim Belo Nunes)

Hipótese diagnóstica: Insuficiência respiratória e colapso hemodinâmico decorrente de hipertensão arterial pulmonar tromboembólica crônica e disfunção ventricular direita, e possível recorrência de tromboembolismo pulmonar agudo. (Dra. Jussara de Almeida Bruno e Dr. Rafael Amorim Belo Nunes)

Necropsia

Nem mesmo a necropsia conseguiu esclarecer questões fundamentais da doença desta paciente. Os achados principais foram: oclusão parcial da artéria pulmonar esquerda (Figura 2); *cor pulmonale* (Figura 3); fleboesclerose da veia íliaca esquerda (Figura 4); áreas focais com aspecto de hemangiomatose capilar pulmonar (Figura 5); e acentuada congestão pulmonar, com presença de sangue em alguns vasos maiores, com aspecto duvidoso quanto ao diagnóstico de tromboembolismo recente (Figura 6). De todo modo, não se determinou qual a causa do tromboembolismo crônico, nem da fleboesclerose, nem se pode dar precisão se ao menos os vasos pulmonares

tinham mesmo tromboembolos que explicariam a piora súbita e o desencadeamento do óbito. A medula óssea tinha padrão normal para a idade. (Prof. Dr. Paulo Sampaio Gutierrez)

Diagnósticos anatomopatológicos: Doença principal: tromboembolismo pulmonar crônico.

Causa mortis: indeterminada (duvidoso tromboembolismo recente). (Prof. Dr. Paulo Sampaio Gutierrez)

Comentários

Embora sem determinar a doença de base ou a causa terminal do óbito, os achados anatomopatológicos confirmaram os diagnósticos clínico, ecocardiográfico e de exames de imagem: a paciente apresentava tromboembolismo pulmonar crônico, além de sinais de trombose venosa periférica organizada.

Ficou clara, portanto, a condição de doença trombofílica, cuja natureza não foi esclarecida mesmo com o estudo da necropsia. Dentre tais condições, como discutido mais acima, incluem-se algumas doenças do colágeno, como lúpus e síndrome do anticorpo antifosfolípide, doenças hematológicas ou estado pós-esplenectomia. Aparentemente, lúpus foi descartado por exames laboratoriais, mas não houve tempo hábil para investigação clínica mais extensa.

Em geral, no tromboembolismo pulmonar crônico, os achados histopatológicos são diferentes em artérias centrais quando comparadas às periféricas. Os trombos nas artérias elásticas centrais usualmente organizam-se sob forma de espessamentos intimaes de graus variáveis, que se estendem aos ramos hilares.¹² A endarterectomia cirúrgica visa ressecar tais espessamentos, restabelecendo grandemente a circulação local. Por vezes, em artérias menores, a organização das tromboes se faz sob forma de recanalização com múltiplos lumens vasculares, lesão que recebe em inglês o nome de “*colander lesion*” e que não deve ser confundida com a lesão clássica plexiforme.

Já nas artérias pulmonares periféricas, as alterações costumam ser semelhantes às encontradas na forma idiopática da hipertensão arterial pulmonar e na síndrome de Eisenmenger, refletindo o remodelamento vascular

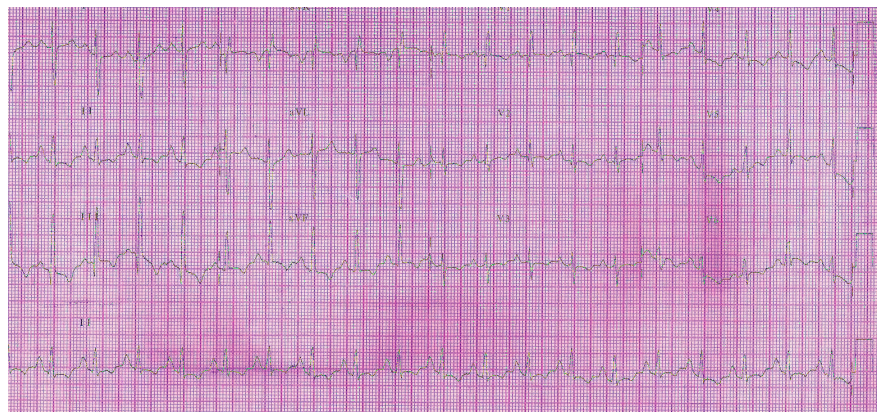


Figura 1 – ECG: Ritmo sinusal, sobrecarga atrial direita, S1Q2S3, sobrecarga ventricular direita.

Correlação Anatomoclínica

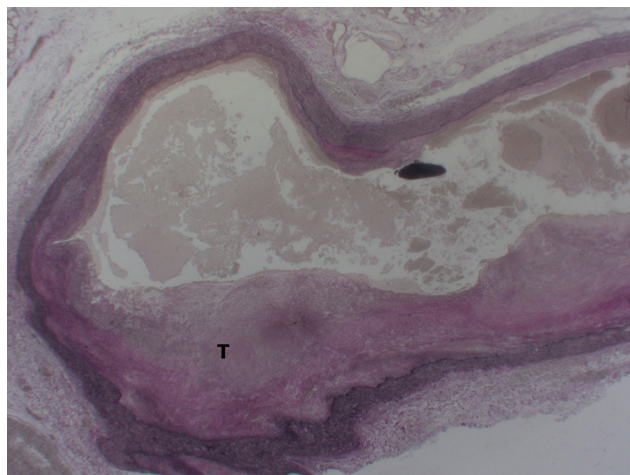


Figura 2 – Corte histológico de artéria pulmonar central, mostrando oclusão parcial por tromboembolo em organização (T). Coloração pelo método de Verhoeff; aumento da objetiva: 1x.

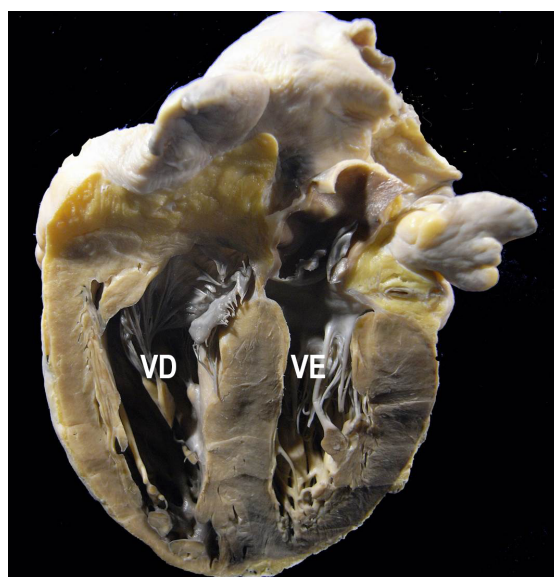


Figura 3 – Corte frontal do coração, mostrando cor pulmonale, caracterizado por hipertrofia e dilatação do ventrículo direito (VD), cujas dimensões se aproximam das do esquerdo (VE).

em resposta ao aumento de fluxo e de “shear stress” nas porções distais do leito vascular dos ramos arteriais centrais que não foram obstruídos por trombose.¹³ Tais alterações incluem principalmente hipertrofia da túnica média arterial e proliferação concêntrica da íntima.

No caso em discussão, chamou atenção o grau relativamente discreto de remodelamento das artérias pulmonares periféricas, com leve hipertrofia da túnica média e poucos focos de espessamento intimal. Além disso, tivemos um achado que não costuma ser descrito na condição de tromboembolismo, o padrão conhecido como

“hemangiomatose capilar pulmonar”. Tal achado ocorreu em focos, e caracteriza-se pela presença de proliferação de capilares em septos alveolares, aparecendo sob forma de mais de uma camada, contrapondo-se ao aspecto normal de camada única. Esse tipo de lesão tem sido descrito principalmente em associação à doença pulmonar venoclusiva (ausente neste caso),¹⁴ mas também em outras formas de doença vascular pulmonar¹⁵ ou então como achado incidental de necropsia.¹⁶ Seu significado é incerto, mas parece estar relacionado na maioria das vezes a situações de hipertensão venosa pulmonar. **(Profa. Dra Vera Demarchi Aiello)**

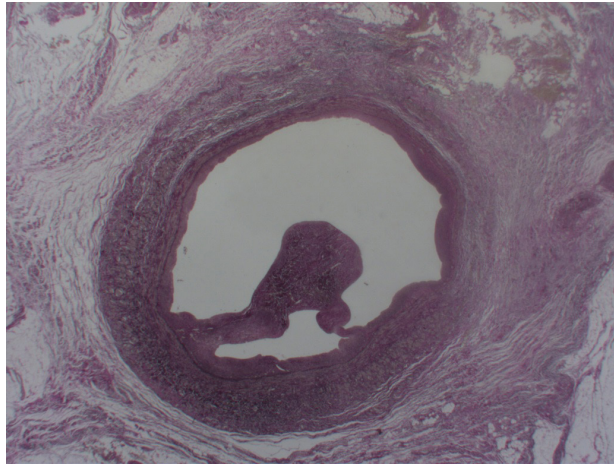


Figura 4 – Corte histológico da veia íliaca esquerda, com fleboesclerose e trombose organizada. Coloração pelo método de Verhoeff; aumento da objetiva: 1x.

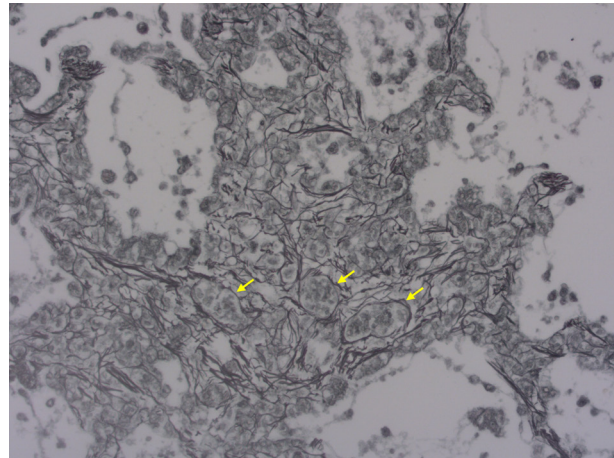


Figura 5 – Corte histológico de pulmão mostrando área com hemangiomatose capilar, caracterizada pela presença de mais de uma camada de capilares (alguns dos quais apontados por setas) nos septos alveolares. Coloração pela reticulina; aumento da objetiva 10x.

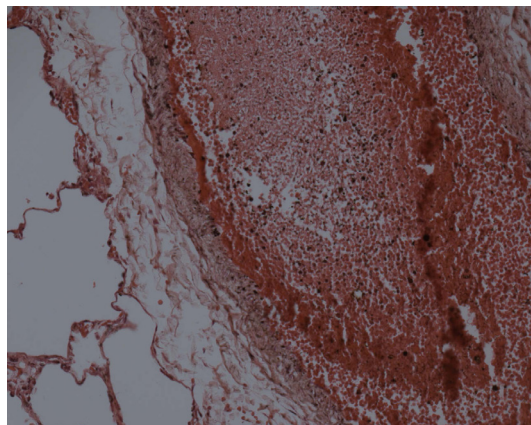


Figura 6 – Corte histológico de ramo arterial intrapulmonar, com grande congestão, sendo duvidoso se corresponde a tromboembolismo bem recente. Coloração por hematoxilina e eosina; aumento da objetiva: 20x.

Referências

1. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014;35(43):3033-69. Doi:10.1093/eurheartj/ehu.283 Erratum in: *Eur Heart J*. 2015;36(39):2666 Erratum in: *Eur Heart J*. 2015;36(39):2642 PMID:25173341
2. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ*. 2009 Aug 13;339:b2890. Doi:10.1136/bmj.b2890
3. Pomp ER, le Cessie S, Rosendaal FR, Doggen CJ Risk of venous thrombosis: obesity and its joint effect with oral contraceptive use and prothrombotic mutations. *Br J Haematol*. 2007;139(2):289-96. Doi:10.1111/j.1365-2141.2007.06780x
4. Nightingale AL, Lawrenson RA, Simpson EL, Williams TJ, MacRae KD, Farmer RD. The effects of age, body mass index, smoking and general health on the risk of venous thromboembolism in users of combined oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2000;5(4):265-74. PMID: 11245554
5. Van Vlijmen EF, Wiewel-Verschuuren S, Monster TB, Meijer K. Combined oral contraceptives, thrombophilia and the risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2017;14(7):1393-403. Doi: 10.1111/jth.13349
6. Lang I. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a distinct disease entity. *Eur Respir Rev*. 2015;24(136):246-52. Doi: 10.1183/16000617.00001115
7. Tanabe N, Kimura A, Amano S, Okada O, Kasahara Y, Tatsumi K, et al. Association of clinical features with HLA in chronic pulmonary thromboembolism. *Eur Respir J*. 2005; 25(1):131-8. Doi:10.1183/09031936.04.00042304
8. Bonderman D, Turecek PL, Jakowitsch J, Weltermann A, Adlbrecht C, Schneider B, et al. High prevalence of elevated clotting factor VIII in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost*. 2003;90(3):372-6. Doi: 10.1160/TH03-02-0067
9. White RH, Murin S. Long-term incidence of death due to thromboembolic disease among patients with unprovoked pulmonary embolism. *Curr Opin Pulm Med*. 2009;15(5):418-24. Doi:10.1097/MCP.0b013e32832d044a
10. Fedullo P, Kerr KM, Kim NH, Auger WR. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(12):1605-13. Doi: 10.1164/rccm.2010-1854CI
11. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for Diagnosis and Treatment Pulmonary Hypertension of European Society of Cardiology (ESC) and European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009;30(10):2493-537. Doi: 10.1093/eurheartj/ehp297
12. Blauwet LA, Edwards WD, Tazelaar HD, McGregor CG. Surgical pathology of pulmonary thromboendarterectomy: a study of 54 cases from 1990 to 2001. *Hum Pathol*. 2003;34(12):1290-8. PMID:14691915
13. McNeil K, Dunning J. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Heart*. 2007;93(9):1152-8. Doi: 10.1136/hrt.2004.053603
14. Pietra GG, Capron F, Stewart S, Leone O, Humbert M, Robbins IM, et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(12 Suppl S):25S-32S. Doi: 10.1016/j.jacc.
15. Aiello VD, Thomaz AM, Pozzan G, Lopes AA. Capillary hemangiomatosis like-lesions in lung biopsies from children with congenital heart defects. *Pediatr Pulmonol*. 2014;49(3):E82-5. Doi: 10.1002/ppul.22889
16. Havlik DM, Massie LW, Williams WL, Crooks LA. Pulmonary capillary hemangiomatosis-like foci. An autopsy study of 8 cases. *Am J Clin Pathol*. 2000;113(5):655-62. Doi: 10.1309/9R7N-19BP-P5QJ-U8E7

Anatomia Coronariana em Posição Spider: a Verdadeira Aranha!

Spider-Like Coronary Anatomy; the True Spider!

Levent Cerit,¹ Hamza Duygu,¹ Kamil Gülşen,¹ Hatice Kemal,¹ Barcin Ozcem²

Near East University - Department of Cardiology,¹ Nicosia, Cyprus; Near East University - Department of Cardiovascular Surgery,² Nicosia, Cyprus

Introdução

Anomalias coronárias são raras, afetando aproximadamente 0,3 a 5,6% da população em geral, de acordo com a literatura. No entanto, alguns casos podem resultar em eventos fatais graves, tais como isquemia do miocárdio, arritmias e infarto agudo do miocárdio.^{1,2}

Relato de Caso

Um homem de 55 anos foi admitido no hospital com dor torácica típica; o ECG e biomarcadores cardíacos estavam normais. Ele tinha um histórico de hipertensão e uma angiografia coronária (AC) tinha sido realizada um ano antes, devido à angina instável e um stent farmacológico foi implantado na artéria descendente anterior esquerda (ADA). A AC foi realizada por ocasião da hospitalização devido à dor torácica persistente e um óstio único da coronária direita foi visto no seio coronariano direito, de onde a ADA, a artéria coronária circunflexa (CX) e a artéria coronária direita (ACD) emergiam conjuntamente.

Placas não significativas foram observadas na ADA e CX, enquanto a ACD estava obstruída em seu segmento médio e observou-se perfusão retrógrada (Figura 1A e 1B). O paciente foi tratado de maneira conservadora e não relatou dor torácica após 12 meses de seguimento. O óstio coronariano único é classificado em 20 categorias, baseadas na localização do óstio e nosso paciente apresentava características do tipo IID³ (Figura 1C). Embora a anomalia coronariana do tipo IID tenha sido descrita anteriormente, foi relatada apenas uma vez e este é o segundo caso da literatura mostrando uma óstio coronário único originando-se no óstio coronário direito.

Discussão

A artéria coronária única (ACU) a partir do seio de Valsalva direito foi detectada em 0,019% na angiografia coronária.¹ Shirani e Roberts² relataram 97 casos de ACU, 51 dos quais com origem no seio de Valsalva direito.

Palavras-chave

Vasos Coronários /anatomia & histologia; Anomalias dos Vasos Coronários; Tomografia Computadorizada por Raio X.

Correspondência: Levent Cerit •

Near East University Hospital. Near East Street. 07100, Nicosia – Turquia
E-mail: drcerit@hotmail.com; drcerit@yahoo.com

Artigo recebido em 14/02/2016; revisado em 01/03/2016; aceito em 15/06/2016.

DOI: 10.5935/abc.20170101

Lipton et al.³ recomendaram uma classificação, que foi modificada por Yamanaka e Hobbs.¹ Dependendo do seio de origem, a artéria anômala é designada como D (direita) ou E (esquerda). É ainda classificada como: Tipo I: curso normal de ACD ou esquerda com uma continuação no território da artéria ausente. Tipo II: artéria anômala surge a partir da porção proximal da outra artéria normal e percorre a base do coração antes de tomar o curso nativo. Tipo III: as artérias ADA e CX surgem da porção proximal da ACD. As anomalias do tipo III são muito raras. O óstio coronariano único é classificado em 20 categorias, com base na localização do óstio e nosso paciente apresentava características do tipo IID.³ Embora as anomalias coronarianas tipo IID tenham sido descritas antes, foram relatadas apenas uma vez e este é o segundo caso na literatura de óstio coronário único com origem no óstio coronário direito.

A angiotomografia pode ser muito útil na detecção de malformações anatômicas, ângulo de saída agudo, curso transmural e compressão entre as grandes artérias, o que exigiria um procedimento cirúrgico.⁴ Canbay et al.⁵ relataram três casos de artéria coronária única anômala detectada incidentalmente durante angiografia coronária de rotina.

A anomalia da ACU é geralmente assintomática. No entanto, alguns casos podem resultar em eventos potencialmente fatais, tais como isquemia do miocárdio, arritmia, e infarto agudo do miocárdio.^{1,2} Dor no peito recorrente sem aterosclerose em pacientes com ACU deve ser avaliada por tomografia computadorizada ou cateterismo pulmonar para determinar a trajetória da artéria.⁶

A ACU é geralmente diagnosticada acidentalmente durante a angiografia coronária ou em necrópsias. A tomografia computadorizada multislice é mais eficaz do que a angiografia coronária para determinar anomalias coronárias.^{6,7}

A estratégia de tratamento da artéria coronária única ainda precisa ser definida. A cirurgia de revascularização da artéria coronária pode ser útil em pacientes com artéria coronária anômala cursando entre a aorta e a artéria pulmonar principal e/ou pacientes com aterosclerose podem se beneficiar de procedimentos de revascularização.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Cerit L, Duygu H, Gulsen K, Kemal H, Ozcem B.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Relato de Caso

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

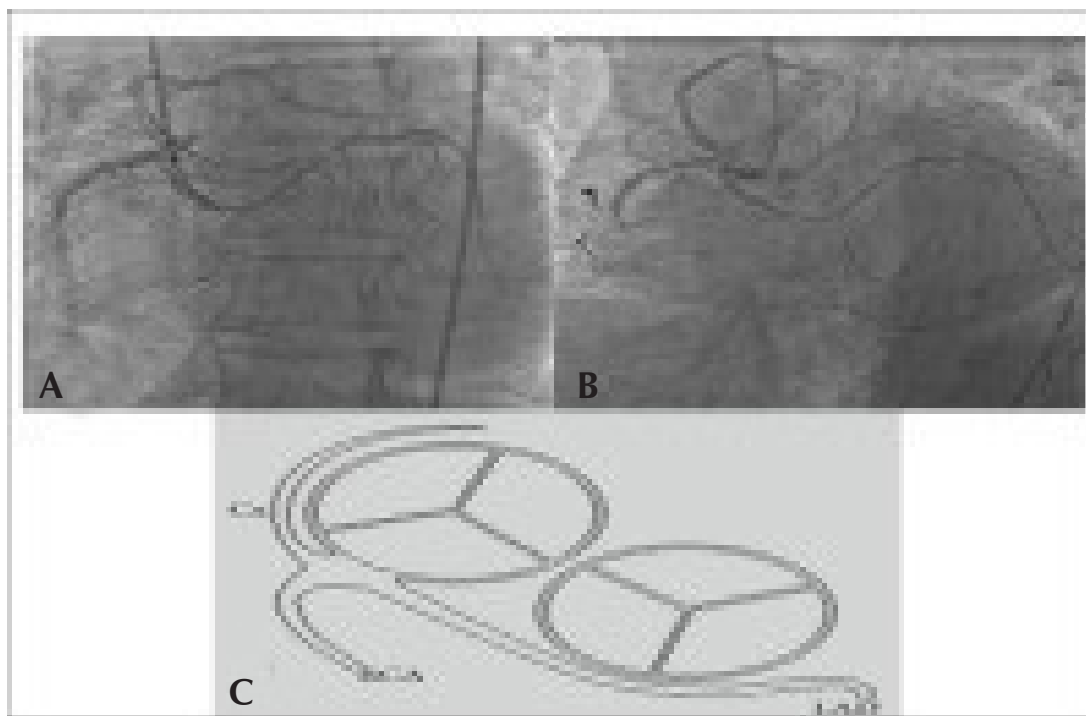


Figura 1 – (A,B) Imagem angiográfica coronária em projeção oblíqua anterior esquerda mostrando três artérias coronárias com origem no seio de Valsalva direito. (C) Desenho esquemático da anomalia coronariana.

Referências

1. Yamanaka O, Hobbs RE. Coronary artery anomalies in 126,595 patients undergoing coronary arteriography. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1990;21(1):28-40.
2. Shirani J, Roberts WC. Solitary coronary ostium in the aorta in the absence of other major congenital cardiovascular anomalies. *J Am Coll Cardiol.* 1993;21(1):137-43.
3. Lipton MJ, Barry WH, Obrez I, Silverman JF, Wexler L. Isolated single coronary artery: diagnosis, angiographic classification, and clinical significance. *Radiology.* 1979;130(1):39-47.
4. Budanur SC, Singh Y, Vilvanathan VK, Reddy BT, Mahadevappa NC, Nanjappa MC. Percutaneous coronary intervention in a rare variety of single coronary artery. *Indian Heart J.* 2015 Dec;67 Suppl 3:S47-8.
5. Canbay A, Ozcan O, Aydoğdu S, Diker E. Single coronary artery anomaly: a report of three cases. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2008; 36(7):473-5.
6. Sato Y, Ichikawa M, Komatsu S, Matsuo S, Kunimasa T, Honye J, et al. Multidetector row computed tomographic findings in a patient with anomalous origin of the right coronary artery from the left sinus of Valsalva. *Cardiovasc Revasc Med.* 2007;8(1):60-2.
7. Ichikawa M, Komatsu S, Asanuma H, Iwata A, Ishiko T, Hirayama A, et al. Acute myocardial infarction caused by “malignant” anomalous right coronary artery detected by multidetector row computed tomography. *Circ J.* 2005;69(12):1564-7.

Edema Miocárdico sem Fibrose por Mapeamento T2 da Ressonância Magnética Cardíaca em Miocardite Chagásica Aguda

Myocardial Edema without Fibrosis by Magnetic Resonance T2 Mapping in Acute Chagas' Myocarditis

Andréa Silvestre de Sousa,^{1,2} Maria Eduarda Derenne,³ Alejandro Marcel Hasslocher-Moreno,¹ Sérgio Salles Xavier,^{1,2} Ilan Gottlieb^{3,4}

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas - Fundação Oswaldo Cruz;¹ Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ);² Casa de Saúde São José;³ Instituto Nacional de Cardiologia;⁴ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Um homem de 47 anos de idade previamente saudável apresentou febre e mal-estar por 30 dias. A doença de Chagas foi diagnosticada por visualização direta de parasitas de *Trypanosoma cruzi* em esfregaço de sangue periférico (Figura 1A). O benznidazol foi iniciado e os sintomas gradualmente diminuíram. Na apresentação, o paciente tinha baixa voltagem do QRS e anormalidades de repolarização primária ao ECG, nível de troponina normal, derrame pericárdico moderado e função sistólica normal de ambos os ventrículos ao ecocardiograma. A ressonância magnética cardíaca (RMC) com sistema 3T (Verio, Siemens Healthcare) foi realizada cinco dias após o início do tratamento e confirmou função biventricular e tamanho das cavidades normais e derrame pericárdico moderado. O realce tardio por gadolínio (RTG) foi normal (Figura 1B), mas o mapeamento paramétrico T2 do miocárdio (Siemens Healthcare) revelou tempos T2 miocárdicos de 70-72 ms (normal < 50 ms) compatíveis com edema em todos os segmentos do miocárdio (Figura 1C). Um segundo estudo de RMC, 26 dias após o início do tratamento, não mostrou derrame pericárdico, mas houve regressão parcial do edema miocárdico com T2 de 50-54 ms. Um terceiro estudo, 56 dias após o início do tratamento,

mostrou regressão completa do edema miocárdico, com T2 de 45-48 ms (Figura 1D). O RTG sempre foi negativo. A pesquisa direta do parasita foi negativa 13 dias após o tratamento. Este bem documentado caso de miocardite aguda chagásica não evoluiu com fibrose miocárdica. No entanto, apresentou um edema miocárdico exuberante que gradualmente cessou 56 dias após o início do tratamento específico. O mapeamento T2 foi capaz de identificar o envolvimento miocárdico não detectado por técnicas convencionais como RTG, e foi demonstrado pela primeira vez para a doença de Chagas aguda.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Sousa AS, Xavier SS; Obtenção de dados e Análise e interpretação dos dados: Derenne ME, Gottlieb I; Redação do manuscrito: Sousa AS, Derenne ME, Gottlieb I; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Sousa AS, Hasslocher-Moreno AM, Xavier SS, Gottlieb I.

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

Cardiopatía Chagásica Aguda; Mapeamento Paramétrico.

Correspondência: Andréa Silvestre de Sousa •

Rua Almirante Alexandrino, 1656/301. CEP 20241-263, Santa Teresa, RJ – Brasil
E-mail: andrea.silvestre@globo.com, andrea.silvestre@ini.fiocruz.br
Artigo recebido em 16/01/2017, revisado em 26/01/2017, aceito em 26/01/2017

DOI: 10.5935/abc.20170113

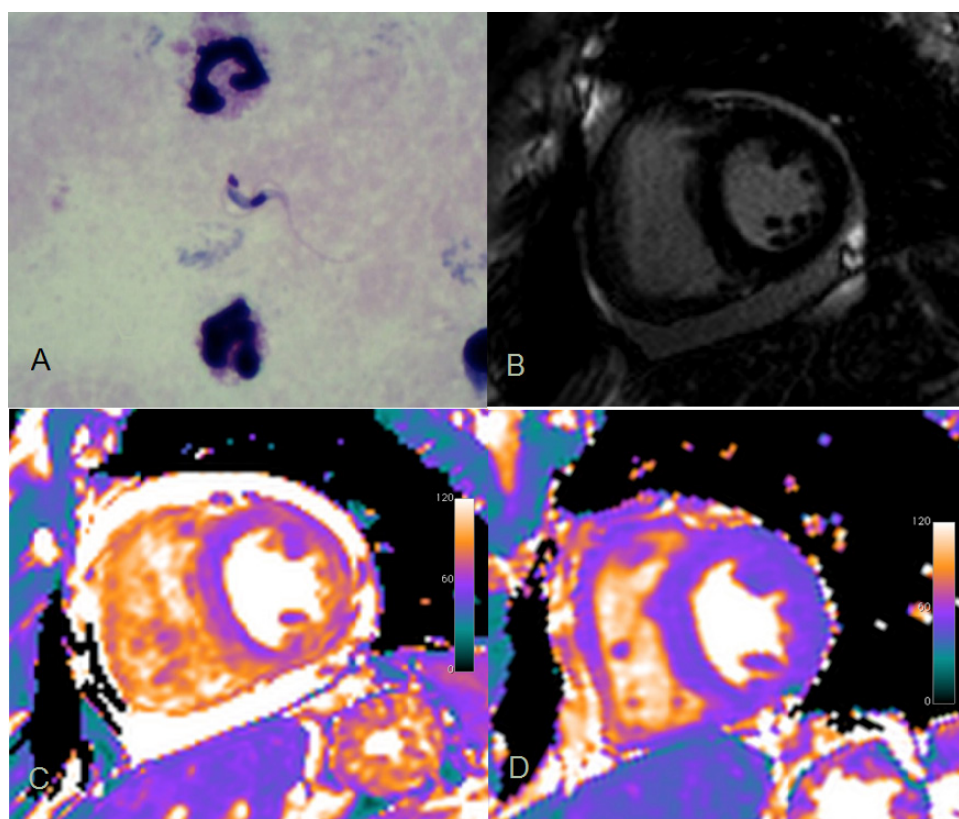


Figura 1 – *Trypanosoma cruzi* em sangue periférico na doença de Chagas aguda (A); Primeira ressonância magnética cardíaca com ausência de fibrose miocárdica pela pesquisa de realce tardio com gadolínio (B), mas com derrame pericárdico moderado e T2 miocárdico de 70-72 ms compatível com edema em todos os segmentos do miocárdio (C); Regressão completa do edema (T2 = 45-48 ms) e ausência de derrame pericárdico após tratamento específico (D).

Obesidade Infantil, Níveis de MMP-9 e Vitamina D

Childhood Obesity, MMP-9 Levels, and Vitamin D

Zeynep Cerit

Near East University Hospital, Nicosia – Chipre

Caro Editor,

Li o artigo intitulado “MMP-9 Levels and IMT of Carotid Arteries are Elevated in Obese Children and Adolescents Compared to Non-Obese”, de Andrade et al.,¹ publicado recentemente, com muito interesse. Os pesquisadores demonstraram que crianças e adolescentes obesos tinham média de espessamento médio-intimal (EMI) mais alta, assim como a metaloproteinase da matriz-9 no plasma (MMP-9) e inibidor tecidual de metaloproteinase de matriz 1 em comparação aos não-obesos. Assim, esses achados indicam que este grupo apresenta um perfil de risco para aterosclerose precoce.¹

Palavras-chave

Obesidade Pediátrica; Criança; Adolescentes; Doenças Cardiovasculares; Sobrepeso; Metaloproteinase 9 da Matriz.

Correspondência: Zeynep Cerit •

Near East University, Department of Pediatric Cardiology, 07100, Nicosia
E-mail: drceritzeyno@gmail.com, drcerit@yahoo.com
Artigo recebido em 20/04/2017, revisado em 09/06/2017, aceito em 09/06/2017

DOI: 10.5935/abc.20170127

A obesidade infantil é um problema de saúde pública internacional, que leva ao maior risco de obesidade na vida adulta e está associada a doenças cardiovasculares, como hipertensão, doença arterial coronária e periférica.² A vitamina D (vit D) pode regular a massa tecidual adiposa, a diferenciação e o metabolismo. A deficiência de vit D pode contribuir com o sobrepeso e/ou com a obesidade, possivelmente por seu efeito na lipogênese e/ou adipogênese.³ Coussens et al.,⁴ relataram uma correlação inversa entre a concentração de vit D e os biomarcadores inflamatórios. O aumento do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) está associado à baixa concentração de vit D. A redução da vit D regula a produção de MMP-9 pelo TNF- α e reduz a produção de MMP-9. Wang et al.,⁵ relataram que os derivados da vit D podem inibir significativamente a MMP-2 induzida pelo TNF- α e a secreção de MMP-9 em fibroblastos derivados de pólipos nasais.

Neste contexto, considerando a associação entre a obesidade infantil, a MMP-9 e os níveis de vit D, a correlação do resultado deste estudo¹ com os níveis de vit D pode ser benéfica.

Referências

1. Andrade C, Bosco A, Sandrim V, Silva F. MMP-9 Levels and IMT of Carotid Arteries are Elevated in Obese Children and Adolescents Compared to Non-Obese. *Arq Bras Cardiol.* 2017;108(3):198-203. doi: 10.5935/abc.20170025.
2. Saggese G, Vierucci F, Boot AM, Czech-Kowalska J, Weber C, Camargo CA Jr, et al. Vitamin D in childhood and adolescence: an expert position statement. *Eur J Pediatr.* 2015;174:565-76. doi: 10.1007/s00431-015-2524-6.
3. Cerit Z. Prediction of childhood obesity with or without vitamin D deficiency. *Eur J Pediatr.* 2017;176(4):557. doi: 10.1007/s00431-017-2860-9.
4. Coussens A, Timms PM, Boucher BJ, Venton TR, Ashcroft AT, Skolimowska KH, et al. A1alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 inhibits matrix metalloproteinases induced by Mycobacterium tuberculosis infection. *Immunology.* 2009;127:539-48. doi: 10.1111/j.1365-2567.2008.03024..
5. Wang LF, Tai CF, Chien CY, Chiang FY, Chen JY. Vitamin D decreases the secretion of matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 in fibroblasts derived from Taiwanese patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Kaohsiung J Med Sci.* 2015;31(5):235-40. doi: 10.1016/j.kjms.2015.02.001.

Carta ao Editor

Carta-resposta

Agradecemos e concordamos com a consideração inserida na carta com relação à obesidade e à aterosclerose. De fato, encontramos uma associação entre crianças e adolescentes obesos com a aterosclerose, em comparação aos não-obesos.¹

Além disso, muitos autores mencionaram o importante papel da Vitamina D nessas situações. Certamente há uma associação inversa entre a vitamina e a obesidade. Neste ponto, a vitamina deveria regular o metabolismo do tecido adiposo, embora seu papel real ainda seja desconhecido – sendo causa ou consequência.²

De fato, a obesidade e a deficiência da vitamina D representam uma preocupação de saúde importante nos Estados Unidos entre crianças e adultos.²

Por causa da associação entre o risco cardiovascular em crianças e adolescentes obesos, Atabeck et al.,³ sugerem a prescrição da vitamina D como forma de prevenir o

surgimento prematuro da aterosclerose. Gul et al.,⁴ relataram que a deficiência de vitamina D poderia contribuir com as morbidades associadas à obesidade infantil, como aumento dos riscos cardiovasculares ligados ao metabolismo, dislipidemia aterogênica e hipertensão.

Resumindo, consideramos a importância de promover mais estudos para prevenir e tratar a aterosclerose na obesidade, assim como considerar outras doenças.

Atenciosamente,

Claudio Andrade

Adriana Bosco

Valeria Sandrim

Francisco Silva

Referências

1. Andrade C, Bosco A, Sandrim V, Silva F. MMP-9 levels and IMT of Carotid Arteries are elevated in Obese Children and Adolescents Compared to Non-Obese. *Arq Bras Cardiol.* 2017;108(3):108-203. Doi:10.5935/abc.20170025
2. Peterson CA, Belenchia AM. Vitamin D deficiency and childhood obesity: a tale of two epidemics. *Mo Med.* 2014;111(1):49-53. PMID:24645299
3. Atabeck ME, Eklioglu BS, Akyürek N, Alp H. Association between vitamin D level and cardiovascular risk in obese children and adolescents. *J Pediatr Endocr Met.* 2014;27(7-8):661-6. doi: 10.1515/jpem-2013-0379.
4. Gul A, Ozer S, Yılmaz R, Sonmezgoz E, Kasap T, Takçı S, et al. Association between vitamin D levels and cardiovascular risk factors in obese children and adolescents. *Nutr Hosp.* 2017;34(2):323-9. doi: 10.20960/nh.412.

Calendário

4th World Summit on Echocardiography**7º Congresso Brasileiro de Imagem Cardiovascular**

05 a 07 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 de 2017

Campos do Jordão (SP)

<http://departamentos.cardiol.br/sbc-dha/congresso2017/>

XIV Congresso Brasileiro de Cardiogeriatría

06 a 07 de outubro de 2017

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 5, Novembro 2017

Dislipidemias

Grande Acúmulo de Colágeno e Aumento da Ativação de Mastócitos nos Corações de Ratos com Hiperlipidemia

Yunpeng Cheng, Yanqiu Zhu, Jiashu Zhang, Xingping Duan, Ying Zhang

Ecocardiografia – Adultos

Avaliação da Função Diastólica do Ventrículo Esquerdo com Ecocardiografia Associada a Doppler Tecidual na Esclerose Sistêmica

Marina Carneiro de Freitas Roque, Percival D. Sampaio-Barros, Ana Lucia Arruda, Sergio Barros Gomes, Derly Becker, José Lazaro de Andrade, Ana Clara Tude Rodrigues

Eletrocardiografia

Medidas Eletrocardiográficas de Adultos Brasileiros sem Cardiopatia Estabelecida: ELSA-Brasil

Marcelo Martins Pinto Filho, Luisa C. C. Brant, José Luiz Padilha-da-Silva, Murilo Foppa, Paulo A. Lotufo, José Geraldo Mill, Paulo R. Vasconcelo-Silva, Maria da Conceição C. Almeida, Sandhi Maria Barreto, Antônio Luiz Pinho Ribeiro

Insuficiência Cardíaca

Endostatina é um Potencial Biomarcador para a Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada

Michael Coll Barroso, Philip Boehme, Frank Kramer, Thomas Mondritzki, Till Koehler, Jan-Erik Gülker, Martin Karoff, Wilfried Dinh